

POSTUPY MASKOVÁNÍ CHUTI VYUŽÍVANÉ VE FARMACII

JAN GAJZIOK a DAVID VETCHÝ

*Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno
gajdziokj@vfu.cz, vetchy@email.cz*

Došlo 5.11.18, přijato 1.3.19.

Klíčová slova: chuť léčiv, maskování chuti, hořká chuť, přijatelnost pro pacienta, léková forma

Obsah

1. Úvod
2. Vnímání chuti
3. Chuťové preference a chuť léčiv
4. Hodnocení chuti
5. Maskování chuti
 - 5.1. Obalování
 - 5.2. Mikroenkapsulace
 - 5.3. Granulace
 - 5.4. Komplexace
 - 5.5. Chuťová korigencia
 - 5.6. Inhibitory receptorů
 - 5.7. Proléčiva a soli
 - 5.8. Adsorpce
 - 5.9. Tvorba lipozomů a mnohočetných emulzí
 - 5.10. Zvyšování viskozity, změna pH a přídavek šumivých přísad
6. Závěr

1. Úvod

Nejčastějším způsobem aplikace léčivého přípravku je perorální nebo orální cesta podání. Velká skupina léčiv má však nepříjemnou chuť, většinou hořkou. Tato skutečnost může vést k omezenému užívání jinak vysoce účinných a bezpečných léčiv. Z tohoto důvodu je maskování chuti léčiv klíčové pro posílení kladného vztahu pacienta k léčbě, související s úspěšností a efektivitou terapie i komerčním úspěchem léčivého přípravku^{1,2}. Ideální technologie pro maskování chuti by měla využívat co nejmenšího počtu pomocných látek, zařízení a procesních kroků, neměla by mít negativní dopad na biodostupnost aktivních látek nebo dokonce na bezpečnost či stabilitu přípravku. Využívané pomocné látky by měly být levné a bezpečné

a celý proces by měl být rychlý a jednoduchý³. Tato práce navazuje a doplňuje dříve publikovaný referát na téma „Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet“⁴, kdy se pokouší rozpracovat nejpoužívanější a inovativní metody spadající do rozsáhlé problematiky maskování chuti používané ve farmacii s uvedením konkrétních příkladů ve formě případových studií dokumentujících jejich použitelnost a efektivitu.

2. Vnímání chuti

Obecně se rozeznávají čtyři základní chutě a často se k nim přiřazuje i chuť umami (chutný, delikátní), která je vyvolávána glutamátem. Za standardy chutě se obvykle považují sacharosa, chinin, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a glutamát sodný, podle kterých se určuje intenzita chuti ostatních látek. Na vnímání chuti se podílí také čich a optický i hmatový vjem po kontaktu předmětu s jazykem, případně další efekty^{5,6}.

Chuť jsou schopné vnímat chuťové buňky nacházející se v chuťových pohárcích ve slizničním epitelu jazyka, měkkého patra a na zadní stěně hltanu. Chuťové buňky byly nalezeny i na sliznici střeva, kdy po podráždění vyvolávají zvracení⁷. Základní pochopení fyziologie a způsobu fungování chuťových pohárků je podmínkou pro návrh způsobu maskování chuti léčiv. Po přechodu rozpuštěné účinné látky přes ústí chuťového pohárku reaguje tato se specializovanými chuťovými receptory na povrchu chuťových buněk nebo iontovými kanály. Depolarizací membrán chuťových buněk dochází ke vzniku akčního potenciálu. Frekvence a počet těchto akčních potenciálů následně kódují intenzitu chuti.

Hořká chuť je vyvolávána mnoha chemickými sloučeninami, většina z nich jsou soli organických a anorganických sloučenin (vápenaté a hořečnaté). Hořká chuť je často spojována s přítomností dusíku v molekule (např. alkaloidy, močovina), mají ji dále sloučeniny obsahující heterocykly. Velmi hořké jsou také glykosidy – anthrachinony (vyskytující se v antibioticích), steroidy nebo srdeční glykosidy^{8,9}.

Sladká chuť je způsobena chemickými látkami, které nemají zjevnou podobnost ve své struktuře^{8,10}. Bývá často spojována s přítomností aldehydových a ketonových funkčních skupin¹¹ a její intenzita roste s počtem hydroxylových skupin v molekule. Sladká chuť je vyvolávána např. cukry. Aminokyseliny také mohou interagovat se senzoricými buňkami způsobující sladkou chuť. Umělá sladidla, která jsou mnohonásobně sladší než cukry, obsahují v molekule často velké množství hydroxylových skupin a atomů kyslíku vázaných dvojnou vazbou (tab. I)¹¹.

Tabulka I

Seznam nejpoužívanějších sladidel a jejich relativní sladivost¹²

Sladidlo	Relativní sladivost
Aspartam	200
Acesulfam K	137–200
Glycyrrhizin	50
Mannitol	0,67
Sacharin	450
Sacharosa	1
Steviosid	300
Sukralosa	600

Slanou chuť vyvolávají hlavně sodné, ale i draselné, amoniové nebo hořečnaté soli¹². Mnoho solí halogenů (chlorid sodný, bromid draselný, jodid sodný) má výrazně slanou chuť, s rostoucí molekulovou hmotností těchto solí slaná chuť přechází v hořkou – jodid amonný ($M_r = 144,94 \text{ g mol}^{-1}$) má slanou chuť, jodid draselný ($M_r = 166,00 \text{ g mol}^{-1}$) má spíš chuť hořkou⁸.

Kyselou chuť způsobuje primárně oxoniový kation vznikající disociací kyselin, ovšem přesný mechanismus je značně složitější a není stále přesně popsán¹³.

Chuť umami vyvolává různorodá skupina látek, především kyselina L-glutamová a její soli a deriváty (např. kyselina ibotenová), *N*-acetylglucin, *5'*-*O*-inosin-fosfát, guanosin-monofosfát, a další⁶.

3. Chuťové preference a chuť léčiv

Preference chutí mají silný vrozený základ. V důsledku genového polymorfismu může být vnímání chuti mezi jedinci značně odlišné. Obecně je sladká chuť příjemná, silně kyselá a slaná tolerována, výrazně hořká chuť je však pro většinu populace nepříjemná. Z evolučního hlediska je tato skutečnost velmi důležitá, jelikož sladká potrava obsahuje glukosu jako základní zdroj energie, zatímco hořké látky jsou často toxické. Mechanismus účinku léčiv spočívá v zásahu do fyziologických procesů, kdy některá léčiva mají po dostatečné dávce potenciál toxicity. Hořká chuť řady léčiv může být proto vysvětlena potřebou ochrany organismu před otravou^{14,15}.

4. Hodnocení chuti

In vivo studie jsou založeny na schopnosti lidského a zvířecího jazyka reagovat na chuťové podněty¹⁶.

Hodnocení skupinou dobrovolníků je metoda založená na porovnávání chuti testovaného a referenčního vzorku skupinou vyškolených dobrovolníků¹⁷. Panel dobrovolníků je nejpoužívanější metodou pro hodnocení chuti léčiv, má však omezení – nízká výkonnost, problém při zkoušení

toxických substancí, subjektivita, časová náročnost a potřeba vyškoleného personálu. Pro zkoušení nemohou být použity děti, při hodnocení chuti léčiv pro pediatrické pacienty dochází ke zkreslení výsledků^{4,16}.

Při hodnocení chování zvířat se sleduje jejich chování po aplikaci testovaného vzorku. Zaznamenává se preference nebo averze, která se předpokládá především u látek hořké chuti. Pro toto testování se nejčastěji používají myši, krysy, kočky nebo psi¹⁶.

Metoda elektrofyziologického zkoušení vychází z poznatků o fungování vnímání chuti. Při tomto zkoušení se sleduje aktivita glossofaryngeálního nervu nebo větve lícního nervu po chuťové stimulaci. V těchto testech se používají anestetizované žaby nebo myši, kterým se do nervu implantují elektrody. Zkoušený roztok je nanesen na jazyk a zaznamenává se elektrická aktivita nervu. Touto metodou se hodnotí chuťové rozdíly mezi léčivy. Nevýhodou je nutný chirurgický zásah, nákladné zařízení, složitá analýza a interpretace dat nebo problematická etická stránka¹⁶.

In vitro metody jsou nepřímé metody pro hodnocení chuti, jelikož neposkytují informace o přesné chuti léčiv¹⁶.

Testování uvolňování léčiva z lékové formy se obecně používá u obalovaných lékových forem nebo po maskování chuti granulací a komplexací. Principem této metody je zkouška disoluce ve speciálním médiu, které simuluje prostředí dutiny ústní (pufr o pH 5,8–7,4). Účinného maskování chuti je dosaženo tehdy, pokud není po 5 minutách v médiu léčivá látka detegována nebo je její množství pro vyvolání chuťového vjemu podprahové¹⁶.

Biochemická analýza je metoda založená na měření aktivity G-proteinu gustducinu. Aktivace tohoto G-proteinu na membráně chuťových buněk může být měřena za účelem rozeznání různých nejen hořkých látek nebo inhibitorů hořké chuti. Ne všechny látky však vyvolávají *in vitro* reakci (např. kofein), což může být vysvětleno aktivací více signálních cest¹⁶.

Bioelektronický jazyk je zařízení schopné napodobovat vnímání chuti živého organismu a kvalitativně i kvantitativně analyzovat chuť. Součástí tohoto zařízení je transduktor, který je složen z několika druhů lipidopolymerových membrán s odlišnými vlastnostmi, které jsou schopny detegovat chuť podobným způsobem jako lidský jazyk. Chuťová odpověď je složená z elektrických signálů membránových potenciálů, tyto signály jsou následně analyzovány¹⁷.

5. Maskování chuti

Postupy maskování chuti používané ve farmácii lze rozdělit na fyzikální, chemické a fyziologické. Fyzikální metody jsou metody obalování pevných lékových forem, mikroenkapsulace léčiv, zvýšení viskozity kapalných formulací, adsorpce účinných látek na vhodné porézní nosiče, změna pH přípravku, granulace léčiv a tvorba násobných emulzí a lipozomů. K chemickým metodám se řadí přídavek šumivých přísad, komplexace a tvorba prolečiv nebo

solí. Mezi fyziologické metody patří přidání sladidel, ochucovadel a inhibice chuťových receptorů. Mezi tzv. bariérové metody maskování chuti lze zařadit obalování tablet, tobolek nebo mikročástic, mikroenkapsulaci léčiva, případně jeho granulaci. Obecným principem těchto metod je zpoždění uvolňování léčiva pomocí obalu, resp. matrice, a tím zabránění uvolnění v dutině ústní. Dále lze zpomalit uvolnění léčiva z lékové formy dosažením tvorbou nerozpustného komplexu s iontoměničovými pryskyřicemi, cyklodextriny nebo adsorbenty. Změnou pH lze docílit tvorby sraženiny léčiva, přičemž nerozpuštěné léčivo není schopné způsobit chuťový vjem. K ovlivnění interakce léčiva s chuťovým receptorem dochází po modifikaci molekuly aktivní látky tvorbou proléčiva nebo soli, inhibicí receptorů pro hořkou chuť nebo potlačením nepříjemné chuti léčiva nějakou jinou intenzivní chutí použitím chuťových korigencí^{3,7}.

Volba vhodné metody maskování chuti závisí na vlastnostech léčiva – na intenzitě nepříjemné chuti nebo na jeho rozpustnosti. Obalování je nejúčinnější metodou pro maskování chuti intenzivně hořkých léčiv formulovaných do jednotkových pevných lékových forem.

Pro maskování chuti roztoků se nejčastěji používají chuťová korigencia nebo komplexace. U suspenzí se navíc používá mikroenkapsulace a přísadky enhancerů viskozity. Kapalně lékové formy jsou však spojeny s řadou problémů, jako je fyzikální a chemická nestabilita, problémy při transportu, uchování nebo nepřesné a složitější dávkování. Proto se rychle rozpadající pevné lékové formy (orodispergovatelné nebo žvýkací) stávají stále atraktivnější volbou. U rychle se rozpadajících forem je maskování chuti komplikovanější kvůli delší době pobytu léčiva v ústech. Při jejich výrobě je často nezbytné použití příchuťů a sladidel.

5.1. Obalování

Obalování tablet, tobolek, nebo lékových mikroforem je jednou z nejpoužívanějších metod pro maskování chuti. Principem je vytvoření bariéry mezi účinnou látkou a chuťovými receptory a zabránění průniku slin do obaleného substrátu a tím rozpuštění aktivní látky s nepříjemnou chutí¹⁸. Obaly se nanášejí nejčastěji na tablety, obalovat lze však i pelety, tobolky, mikročástice nebo granuláty.

Cílem příkladové studie bylo maskování hořké chuti chininu (antimalarikum) ve formě pelet. Pro obalování byla použita vodná disperze polymethakrylátového kopolymeru Eudragit® E PO (Röhm Degussa, Německo). Tento kopolymer je rozpustný při pH nižším než 5, tím brání uvolnění léčiva ve slinách (pH 6,8–7,4) a rychle se rozpouští v kyselém prostředí žaludku (pH 1,0–1,5). Zkouška disoluce potvrdila zpožděné uvolnění léčiva z pelet. Množství naneseného obalového materiálu hrálo významnou roli. Z neobalených pelet se během prvních 5 min uvolnilo 14 % léčiva. Po obalení s výsledným množstvím obalovacího materiálu na jádrech 10 %; 20 %; 30 % se v prvních 5 minutách uvolnilo 9,2 %; 5,9 %; 2,1 % léčiva (roztok s obsahem chinin sulfátu pod 9 % již nevyvolává hořkou

chuť)¹⁴. Pro přesnější simulaci fyziologických podmínek byly pelety smíchány se 100 ml vody po dobu 5 min. Po zfiltrování byl roztok analyzován pomocí elektronického jazyka (Alpha M.O.S, Francie). Na základě zkoušky disoluce a *in vitro* hodnocení hořké chuti bylo zjištěno, že pro dostatečně účinné zamaskování chuti a rychlé rozpuštění v žaludku pelet s chinin-sulfátem je třeba obalit pelety kopolymerem Eudragit® E PO v 20% množství (w/w)¹⁹.

Cílem další studie bylo zamaskovat nepříjemnou chuť theofylinu (bronchodilatans) a zajistit jeho ochranu proti vlhkosti. K tomuto účelu byla použita metoda suchého obalování za použití polymethakrylátového polymeru Eudragit® E PO (Röhm America, USA). Během první fáze se neobalené tablety předehřály na definovanou teplotu. Poté byl práškový polymer převeden na rotující talíř sferonizéru a nanášen na jádra, kde došlo k přilnutí na povrch substrátu a ke vzniku polymerního filmu. Přilnavost prášku byla podpořena částečným roztavením polymeru, kdy vznikly vazebné síly mezi částicemi. Ošetřování probíhalo 12 hodin při teplotě 80 °C do vzniku kompaktního filmu. Hodnocení účinnosti maskování chuti bylo provedeno zkouškou disoluce. V médiu o pH 6,8 byla prokázána závislost mezi množstvím naneseného polymeru a délkou zpoždění uvolňování. Léčivo se z tablet s množstvím naneseného polymeru 7; 10 a 14 mg cm⁻² uvolnilo během 15; 45 a 330 min. V médiu o pH 1,0 došlo k rychlému uvolnění léčiva. Z těchto výsledků vyplynulo, že metoda suchého obalování může být účinnou metodou maskování chuti léčiv²⁰.

Cílem jiné studie bylo maskování chuti granulátu s obsahem cetirizin hydrochloridu (H₁ antihistaminikum), který byl následně lisován za vzniku orálně dispergovatelných tablet (ODT). Pro obalování byl použit polymethakrylátový polymer Eudragit® RL 30 D (Evonik Pharma Polymers, Německo). Pro zachování účinného maskování chuti a rychlého uvolnění léčiva bylo třeba nanést 15–40 hm.% obalu. Hodnocení maskování chuti ODT *in vivo* bylo provedeno deseti dobrovolníky. Podle této skupiny dobrovolníků byl stupeň hořkosti tablet i po 10 minutách nulový. I když použitý polymer není rozpustný v kyselém prostředí. Z důvodu vysoké permeability bylo zkouškou disoluce potvrzeno téměř 100% uvolnění léčiva během 30 min (cit.²¹).

Další studie byla zaměřena na maskování chuti granulátu s obsahem paracetamolu (analgetikum, antipyretikum). K obalování byla použita směs dvou polymerů pod obchodními názvy Surelease® a Opadry® (oba Colorcon, USA), což je směs vodné disperze ethylcelulosity a hypromelosity. Ethylcelulosa je nerozpustný polymer, který brání kontaktu jádra s chuťovými buňkami, zatímco hypromelosa jako ve vodě rozpustný polymer vytváří v obalu póry pro uvolnění léčiva. Proces probíhal ve fluidní aparatuře nanesením směsi ethylcelulosity a hypromelosity v poměru 80:20 a 85:15. Poté byl granulát obalován až po dosažení 30% hmotnostního nárůstu částic. Ze studie vyplývá, že směs ethylcelulosity a hypromelosity zaručuje nízké počáteční uvolnění léčiva, což vede ke spolehlivému maskování chuti, avšak stále dochází k žádoucímu okamžitému uvol-

nění léčiva v žaludku²².

Cílem následující studie bylo připravit ODT obsahující paracetamol (analgetikum, antipyretikum) a zamaskovat jejich chuť. Maskování chuti tablet bylo provedeno polymerem Kollicoat® Smart Seal 30 D (BASF Signet Chemicals Pvt. Ltd., Německo), což je vodná disperze kopolymernu methylmethakrylátu a diethylaminoethylmethakrylátu v poměru 6:4. Tento kopolymer je při pH slin stabilní, zatímco v kyselém prostředí se rychle rozpouští. Hodnocení maskování chuti bylo provedeno skupinou dobrovolníků, kteří hodnotili chuť ODT s časem rozpadu do 29 s. Výsledky byly zaznamenány na škále hořkosti vytvořené pomocí standardu čistého paracetamolu. Díky obalení granulátu ve fluidní aparatuře vznikl celistvý film a po dobu 30 s nebyla dobrovolníky hořká chuť detegována²³.

Jiná studie měla za cíl maskovat hořkou chuť pelet s obsahem bromhexinu (expektorans) a salbutamol-sulfátu (β₂-sympatomimetikum). Maskování chuti bylo provedeno obalováním taveninou z včelího vosku. Pelety připravené extruzí-sferonizací byly vloženy do obalovacího bubnu předehřátého na 50 °C. Roztavený včelí vosk byl po malých dávkách tryskou nanášen na rotující pelety v množství 2–5 % (w/w). Účinnost maskování chuti byla hodnocena skupinou dobrovolníků a disoluční zkouškou v pufru o pH 6,8. Skupina deseti dobrovolníků stanovila prahovou koncentraci léčiv, při které je již cítit jejich hořká chuť, na 300 µg ml⁻¹. Hořká chuť nebyla detegována po obalení pelet s výsledným 5% množstvím obalovacího materiálu. Množství léčiva uvolněného z pelet po 5 minutách bylo nižší než prahová koncentrace. Z výsledků vyplývá, že včelí vosk je účinný při maskování hořké chuti metodou obalování²⁴.

5.2. Mikroenkapsulace

Mikroenkapsulace je v principu modifikovaná forma obalování lišící se metodami přípravy a velikostí obalovaných jader⁵. Je to proces, při kterém dochází k zapouzdřování mikroskopických částic kapalin, plynů či pevných látek do souvislého polymerního obalu. Výhodou mikroenkapsulace je možnost zapracování enkapsulovaného léčiva do většího množství lékových forem (suspenze, v ústech se rozpadající lékové formy, tablety, tobolky, atd.). Nevýhodou může být nestabilita obalu a jeho rozpad u kapalných lékových forem s obsahem mikroenkapsulovaných částic, které jsou v kontaktu s kapalným médiem po dlouhou dobu. Alternativou proto mohou být chuťově maskované částice ve formě prášku pro perorální suspenzi (prášky k rekonstituci) nebo ve formě rychle se rozpadajících pevných lékových forem (tablety, filmy, oplátky)²⁵. K mikroenkapsulaci dochází na základě chemických reakcí, fyzikálních jevů, případně kombinací obojího. Pro tvorbu mikroenkapsulací chuťově maskovaných částic se nejčastěji používá koacervace, sprejové sušení, sprejové chlazení, odstranění rozpouštědla, iontová gelace a další^{17, 26}.

V publikované studii bylo cílem maskovat chuť sodné soli diklofenaku (nesteroidní antiflogistikum) metodou fázové separace pomocí ethylcelulosy. Mikročástice byly

připraveny procesem jednoduché koacervace. Účinnost maskování chuti byla ověřena zkouškou disoluce ve fosfátovém pufru o pH 7,4 a *in vivo* hodnocením. Rychlost uvolňování léčiva byla ovlivněna druhem a množstvím zvláčňovadla a poměrem jádro:obal. Skupinou deseti dobrovolníků bylo dokázáno, že mikročástice s poměrem jádro:obal 2:1 měly horší chuť než mikročástice s poměrem jádro:obal 1:1. Nejlepší chuť vykazovaly mikročástice s diethylftalátem jako zvláčňovadlem. Chuť diklofenaku byla úspěšně maskována ethylcelulosovým obalem fázovou separací bez zpoždění uvolňování léčiva²⁷.

Cílem další studie bylo připravit chuťově maskované mikročástice sildenafil-citrátu (léčivo erektilní dysfunkce) za účelem zlepšení jejich přijatelnosti pro pacienta. Mikroenkapsulace byla provedena sprejovým sušením léčiva s Eudragitem® E 100 (Evonik-Degussa GmbH, Německo). Z hodnocení připravených mikročástic vyplynulo, že se zvyšující se koncentrací polymeru dochází ke snížení hořké chuti. Dostatečně maskování přirozeně hořké chuti léčiva bylo dosaženo sprejovým sušením s polymerem ve více než dvojnásobném množství k léčivu²⁸.

5.3. Granulace

Granulace léčiv s pomocnými látkami se může využívat jako metoda maskování chuti lehce hořkých léčiv, kdy dochází ke zmenšení povrchu aktivní látky a tím omezení rozpouštění a kontaktu s chuťovými receptory³. Při procesu granulace s cílem maskovat nepřijemnou chuť je léčivo obvykle inkorporováno v polymerové nebo tukové matici. Na rozdíl od obalování léčivo není kompletně obaleno. Metody používané pro přípravu granulátu pro zajištění maskování chuti jsou vlhká nebo termoplastická granulace, sprejové sušení nebo chlazení a extruze taveniny nebo její modifikace jako např. solid-lipid extruze (extruze tuků v pevném stavu) nebo gelová extruze²⁹.

Cílem uvedené studie bylo připravit chuťově maskovaný granulát obsahující paracetamol (analgetikum, antipyretikum) třemi metodami vlhké granulace – granulací pomocí vody, roztoku polyvinylpyrrolidonu a granulací využívající páru. Z disoluční zkoušky i z testování pomocí skupiny dobrovolníků vyplynulo, že účinnost maskování chuti byla nejvyšší při granulaci vodní parou, což může být vysvětleno jemnějším a pravidelnějším povrchem granulí v porovnání s dalšími metodami. Granulace vodní parou je tedy vhodnou metodou pro maskování chuti, která navíc neovlivňuje negativně biodostupnost léčiva³⁰.

Cílem jiné studie bylo maskovat chuť ondasetronu (antiemetikum) a zhodnotit vliv množství lipidového nosiče na účinnost maskování chuti. Lipidové matrice obsahující glycerol-monostearát a léčivo byly připraveny metodou termoplastické granulace. Hodnocení maskování chuti zkouškou disoluce prokázalo, že množství uvolněného léčiva v prvních 5 minutách bylo nižší než prahová koncentrace ondasetronu vyvolávající hořkou chuť (22 µg ml⁻¹). Se zvyšujícím se množstvím lipidu se množství uvolněného léčiva snižovalo³¹.

V následující studii bylo cílem maskovat hořkou chuť chlorfenyramin-maleinátu (H_1 antihistaminikum) gelovou extruzí za vzniku granulátu. Jako nosič v gelové matici byl použit Eudragit® E 100 (Röhm Pharma, Německo). Skupinou dobrovolníků byla stanovena prahová koncentrace pro vnímání hořké chuti chlorfenyraminu na $500 \mu\text{g ml}^{-1}$. Z disolučního profilu granulátu vyplynulo, že se během prvních 30 s uvolnilo okolo $42 \mu\text{g ml}^{-1}$ léčiva. Připravený granulát byl tedy úspěšně maskovaný. Zkouškou disoluce tablet v pH 6,8 došlo během 10 minut k uvolnění $0,089 \mu\text{g ml}^{-1}$, což je výrazně méně než prahová koncentrace. Při zkoušce disoluce v pH 1,2 došlo k uvolnění více než 80 % léčiva z tablety během 30 min. Z těchto výsledků vyplývá, že metodou gelové extruze lze připravit ODT se zpožděným uvolňováním dostatečným pro maskování chuti³².

5.4. Komplexace

Komplexace léčiva je jednoduchá metoda, při které dochází ke vzniku komplexu s vysokomolekulární strukturou, což vede buď ke snížení rozpustnosti léčiva ve slinách, nebo k zabránění vystavení hořkých léčiv chuťovým pohárkům. Pro komplexaci se nejčastěji využívá iontoměničových pryskyřic a cyklodextrinů, dále lze použít povidon, kyselinu alginovou nebo karboxymethylcelulosu²⁵.

Používané iontoměničové pryskyřice jsou inertní syntetické ve vodě nerozpustné polymery. Jsou složeny z uhlovodíkových řetězců (např. styren-divinylnbenzen), ke kterým jsou připojeny funkční skupiny schopné vyměňovat své ionty. Pro vznik komplexu je nutné léčivo s opačným nábojem. Iontoměničové pryskyřice vytvářejí stabilní komplexy v prostředí chudém na ionty, zatímco v prostředí iontově bohatém (žaludek, střevo) jsou nestabilní a léčivo z komplexu uvolňují. V dutině ústní je množství iontů minimální. Díky tomu je riziko uvolnění léčiva při polykání a tím i percepce nepříjemné chuti nízká a zároveň nedochází k ovlivnění biologické dostupnosti léčiva³³.

Mechanismem účinku cyklodextrinů pro maskování chuti léčiv je inkorporace léčiva za tvorby inkluzního komplexu, nebo paralýza receptorů chuťových pohárků⁴. Samotná nepříjemná chuť aktivní látky mizí až po jejím zabudování do komplexu. Tyto komplexy jsou na svém vnějším povrchu silně hydratované, a proto se nevážou na chuťové receptory¹⁴.

Cílem představené studie bylo maskovat hořkou chuť klindamycinu (antibiotikum) tvorbou komplexu s iontoměničovou pryskyřicí a formulovat toto léčivo do perorální suspenze pro pediatrické použití. Komplexace byla provedena pomocí Amberlite® IRP69 – pryskyřice obsahující funkční skupiny kyseliny sulfonové (Dow Chemical Company, USA). Jelikož má klindamycin aminovou skupinu, váže se k záporně nabitě skupině pryskyřice (tzn. ke kationtové pryskyřici). Hodnocení maskování chuti suspenze bylo provedeno dvanácti dobrovolníky na škále hořkosti 1–10. Navíc byl hodnocen i 30% roztok klindamycinu. Suspenze byla zhodnocena v průměru na 9 bodů, roztok v průměru na 2 body³⁴.

Cílem jiné studie bylo maskovat hořkou chuť levoctirizinu (H_1 antihistaminikum) tvorbou komplexu s cyklodextrinem. Celkem 10 zdravých dobrovolníků testovalo chuť komplexu s množstvím léčiva 5 mg. Nejméně hořkou chuť měl komplex s poměrem léčivo:β-cyklodextrin 1:1 (cit.³⁵).

5.5. Chuťová korigencia

Využití samotných chuťových korigencí u velmi hořkých látek je nedostačující. Jsou většinou používána v kombinaci s jinými technikami maskování chuti (obalováním, mikroenkapsulací a granulací) za účelem zvýšení jejich účinnosti³. Mezi chuťová korigencia patří především sladidla (přírodní a syntetická)⁴, silice (např. máťová, fenyklová, skořicová, pomerančová), látky původem ze silic (menthol), rostlinné extrakty (extrakty z rostlin, ovoce, zeleniny, koření aj.), příchutě a aromata. Chuťové pohárky mohou být dočasně znečistlivěny látkami s chladivým efektem. Toto znečistlivění trvá 4–5 vteřin.

Tabulka II

Příklady použitých sladidel a příchutí u vybraných účinných látek^{2,6}

Účinná látka	Použité ochucovadlo, sladidlo
Eukalyptový olej	fenchon, borneol, izoborneol
Ibuprofen	sacharin sodný
Thymol, triklosan	limonen, citronové ochucovadlo
Paracetamol, dextrometorfan	sukralosa, citronová kyselina
Aminokyseliny a bílkoviny	sukralosa
Levofloxacin	aspartam, sukralosa, sacharin sodný
Acetylsalicylová kyselina	menthol, sukralosa, aspartam
Pseudoefedrin	PEG se sukralosou
Vitaminy	kakaový prášek, extrakt ze stévie, aspartam

I některá sladidla mají chladivý efekt (steviosid, erythritol, maltitol, xylitol nebo mannitol)⁵. Příklady použitých sladidel a ochucovadel pro maskování chuti vybraných účinných látek jsou uvedeny v tab. II.

5.6. Inhibitory receptorů

Zatímco chuťové receptory pro hořkou chuť jsou aktivovány mnoha chemickými látkami, pouze několik známých sloučenin je schopno je blokovat. Ideální látka schopná zabraňovat vnímání hořké chuti by měla mít tuto schopnost pro širokou paletu chemických sloučenin. Inhibice by měla být reverzibilní a selektivní pouze pro hořkou chuť.

V publikované studii byl proveden screening sloučenin schopných inhibovat receptory pro hořkou chuť hTAS2R31 a hTAS2R43, které jsou aktivovány umělými sladidly sacharinem a acesulfamem K. Tato umělá sladidla sulfonamidové povahy mají mírně hořkou pachutí. Screeningem byla vybrána molekula GIV3727, která prokázala inhibici receptorů pro hořkou chuť a její účinnost maskování chuti těchto sladidel byla prokázána *in vivo*³⁶.

Probenecid se váže na podtřidu receptoru pro hořkou chuť (hTAS2R16) a jako antagonistu ho inhibuje. Bylo prokázáno, že *in vivo* inhiboval hořkou chuť salicinu, avšak ne sacharinu, který se váže na jinou podtřidu receptoru. Tím bylo prokázáno, že probenecid je schopný blokovat hořkou chuť na receptorové úrovni³⁷.

Cílem další studie bylo dokázat, že lipoproteiny jsou schopné snižovat vnímání hořké chuti. Nejlépe hořkou chuť snižoval lipoprotein složený z fosfatidové kyseliny a β -laktoglobulinu, který zamaskoval hořkou chuť všech 12 hořkých standardů léčiv (chinin, promethazin, theofylin, propranolol atd.). Zároveň vnímání slané a sladké chuti způsobené NaCl, resp. sacharóou, nebyla ovlivněna. Tato inhibice byla reverzibilní a nezávislá na tom, jestli byl inhibitor podáván společně s léčivem nebo bezprostředně před ním. Výhodou je, že lipoproteiny jsou rostlinného nebo živočišného původu (sójové boby, mléko, vejce) a z toho důvodu jsou považovány za bezpečné pro maskování chuti léčiv³⁸.

5.7. Proléčiva a soli

Pro maskování chuti je proléčivo méně rozpustné ve slinách nebo má díky změně chemické struktury nižší afinitu k chuťovým receptorům³⁷. Většina studií se soustřeďuje na tvorbu proléčiv antibiotik (tab. III). Problémem užívání většiny antibiotik je jejich hořká chuť, zvláště pak při terapii u pediatrických pacientů, kteří nemohou užívat tablety³⁹.

Hořká chuť cefuroxim-axetilu je způsobena navázáním amidové skupiny antibiotika vodíkovou nebo iontovou vazbou na aktivní část chuťového receptoru pro hořkou chuť. Proléčivo vzniká spojením molekuly antibiotika se zbytkem obsahujícím karboxylovou skupinu přes peptidovou vazbu s dusíkem amidové skupiny způsobující hořkou chuť. Strategií bylo syntetizovat transportní molekulu

Tabulka III
Antibiotika a jejich chuťově maskovaná proléčiva¹²

Antibiotikum	Provedená změna
Klindamycin	alkylester
Chloramfenikol	alkylester
Erythromycin	alkylester
Linkomycin	alkylester
Tetracyklin	3,4,5-trimethoxybenzoát (sůl)

(anhydrid kyseliny alkylmaleinové) schopnou modifikovat farmakokinetické vlastnosti a zablokovat dusík zodpovědný za hořkou chuť. Analogicky navázáním tohoto anhydridu na aminovou skupinu cefalexinu, amoxicilinu (oba antibiotika), atenololu (β_1 sympatolytikum) nebo na fenolickou skupinu paracetamolu (analgetikum, antipyretikum) může být dosaženo maskování hořké chuti těchto léčiv³⁹.

Hořká chuť famotidinu, kofeinu, sildenafilu, loratadinu a buspironu byla maskována glycyrrhizinovou kyselinou vznikem iontové vazby mezi dusíkem aktivních látek a karboxylovým kyslíkem glycyrrhizinu. Tyto látky mohou být dále formulovány do dispergovatelných filmů, tablet nebo do kapalných lékových forem⁴⁰.

5.8. Adsorpce

Adsorpcí hořkých léčiv může být dosaženo snížení rozpustnosti nebo zpoždění uvolnění léčiva v dutině ústní a tím maskování jejich hořké chuti. Adsorpce je většinou dosažena smísením roztoku léčiva s nerozpustným porézním práškem, který léčivo adsorbuje, po kterém následuje odstranění rozpouštědla a vysušení prášku. Tímto způsobem byla maskována hořká chuť např. ranitidinu (H_2 antihistaminikum), dextrometorfanu (antitusikum), trimetoprimu (chemoterapeutikum) nebo loperamidu (antidiarhoikum)¹⁷.

5.9. Tvorba lipozomů a mnohočetných emulzí

Ve farmacii slouží lipozomy především jako nosiče léčiv. Dalším méně častým využitím (kvůli vysoké ceně surovin a technologické náročnosti) je „uvěznění“ léčiva pro maskování jeho nepříjemné chuti⁴¹. Lipozom složený z vaječného fosfatidylcholinu (lecitinu) a antimalarika chlorochinu byl formulován s cílem zamaskovat nepříjemnou chuť léčiva. Výsledkem podloženým disoluční zkouškou bylo, že uzavření chlorochinu do lipozomu tvořeného vaječným fosfatidylcholinem bylo úspěšně dosaženo maskování hořké chuti léčiva⁴².

Mnohočetné emulze nalézají využití při tvorbě lékových forem s řízeným uvolňováním nebo s cílenou distribucí (targeting) nebo pro maskování chuti. Mnohočetné emulze se rovněž využívají jako mezikrok při mikroenkapsulačních procesech a jsou předmětem zájmu pro orálně podávaná léčiva nestabilní v gastrointestinálním traktu (peptidy, proteiny). Tvorbou mnohočetné emulze v/o/v

byla maskována hořká chuť např. u chlorochinu, jako široce dostupného a dobře tolerovaného antimalarika s dobrou absorpcí z trávicího traktu. Přípravou emulze nedošlo k negativnímu ovlivnění uvolňování léčiva. Z výsledků stability vyplynulo, že léčivo bylo z mnohočetné emulze uvolňováno díky difuzi z vnitřních kapek, nikoliv jako důsledek nestability emulze⁴³.

5.10. Zvyšování viskozity, změna pH a přidavek šumivých přísad

Zvýšením viskozity slin vzniká bariéra pro prostup hořkých léčiv slinami a tím se snižuje množství těchto látek přicházejících do kontaktu s chuťovými pohárky. Mezi enhancery viskozity patří gelotvorné látky jako kyselina alginová, karagenan, dextran, chondroitin sulfát, xanthanová nebo guarová guma, i další polymerní látky jako ethery a estery celulosy, akryláty nebo oxid křemičitý. Tyto látky jsou přidávány také ke zvýšení viskozity prostředí vzniklého po rozpadu tablety v ústech. Příkladem maskování chuti zvýšením viskozity může být guajfenesin (expektorans), který je běžně podáván v množství 100 mg na 5 ml kapalného vehikula. Po zvýšení viskozity je možno bez vnímání jeho hořké chuti zapracovat dvojnásobné množství léčiva⁵. Hořká chuť suspenze obsahující paracetamol (analgetikum, antipyretikum) byla maskována přidáním xanthanové gumy a mikrokryalické celulosy⁴⁴.

Modifikátory pH jsou schopny ve vodném prostředí vytvořit specifické pH, které má schopnost usnadnit *in situ* srážení hořkých léčiv ve slinách a tím snižovat celkovou chuť kapalných lékových form tvorbou suspenze³⁹. Množství rozpuštěného léčiva je tak pod prahovou koncentrací způsobující nepříjemnou chuť. I přesto, že po změně pH je léčivo ve formulaci nerozpustné, po spolknutí dávky zůstávají v dutině ústní zbytkové částice léčiva, které se po obnovení normálního pH ústní dutiny rozpouštějí. V případě, že je jejich koncentrace vyšší než prahová, mohou způsobovat následnou nepříjemnou chuť²⁵. Příkladem je maskování chuti ondasetronu (antiemetikum) ve formě rychle se rozpadající tablety. Rozpustnost ondasetronu ve vodě při vyšším pH byla snížena přidáním alkalické sloučeniny – hydrogenuhličitanu sodného. Snížením rozpustnosti ve vodě se snížila i následná chuťová percepce³.

Efervescentní reakce napomáhá maskování chuti léčiv díky topickému anestetickému účinku. Pro zvýšení účinku maskování chuti se k šumivým přísadám často přidávají lokální anestetika jako benzokain nebo také sladidla. Pokud je léková forma před podáním do dutiny ústní rozpuštěna ve vodě, je nutné pro účinné maskování chuti ji po tomto rozpuštění rychle podat. Tato doba může být prodloužena přidáním inulinu, který prodlužuje dobu šumění²⁶. Cílem studie bylo zvýšení absorpce léčiva přes mukózní membránu pomocí efervescentní reakce, která rovněž přispívá k maskování chuti léčiva. Tablety obsahovaly účinnou látku prochlorperazin (antipsychotikum, antiemetikum), látku šumivou (uhlíčan sodný, kyselina citronová), pojivo (HPMC), plnivo (mannitol), stearat hořečnatý a látku upravující pH pro udržení neionizované formy

léčiva (hydrogenfosforečnan vápenatý). Přidáním šumivých přísad bylo dosaženo zvýšení absorpce léčiva přes mukózní membránu a rovněž byla maskována jeho nepříjemná chuť⁴⁵.

6. Závěr

Maskování chuti léčiv je v současnosti nedílnou součástí vývoje a výroby léčiv. Farmaceutické firmy stále vyvíjejí inovativní technologie pro maskování chuti. Budoucí výzkum ohledně problematiky maskování chuti se s velkou pravděpodobností soustředí na objevení vysoce účinných sladidel přírodního původu a na hledání blokátorů hořké chuti na receptorové úrovni.

LITERATURA

- Valleri M., Mura P., Maestrelli F., Cirri M., Ballerini R.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 525 (2004).
- Vummaneni V., Nagpal D.: *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 3, 510 (2012).
- Chirag J. P., Tyagi S., Dhruv M., Ishita M., Gupta A., Mohammed Usman M. R., Paswan S. K.: *J. Drug Discov. Therap.* 1, 39 (2013).
- Krejzová E., Bělohav Z.: *Chem. Listy* 108, 17 (2014).
- Smith D. V., Margolskee R. F.: *Sci. Am.* 284, 32 (2001).
- Moravcová J., Opletal L., Lapčík O., Čopíková J., Uher M., Drašar P.: *Chem. Listy* 101, 1002 (2007).
- Mennella J. A., Spector A. C., Reed D. R., Coldwell S. E.: *Clin. Ther.* 35, 1225 (2013).
- Gowthamarajan K., Kulkarni G. T., Kumar M. N.: *Resonance* 9, 25 (2004).
- Opletal L., Čopíková J., Uher M., Lapčík O., Moravcová J., Drašar P.: *Chem. Listy* 101, 895 (2007).
- Lapčík O., Čopíková J., Uher M., Moravcová J., Drašar P.: *Chem. Listy* 101, 44 (2007).
- Kinnamon S. C., Cummings T. A.: *Annu. Rev. Physiol.* 54, 715 (1992).
- Opletal L., Wimmer Z., Čopíková J., Lapčík O., Moravcová J., Cahlíková L., Drašar P.: *Chem. Listy* 105, 761 (2011).
- Lapčík O., Wimmer Z., Opletal L., Moravcová J., Čopíková J., Drašar P.: *Chem. Listy* 109, 488 (2015).
- Szejtli J., Szente L.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 61, 115 (2005).
- Kumar K. S., Bhowmik D., Deb L., Yadav A., Dutta, A. S.: *J. Drug Delivery Res.* 1, 1 (2013).
- Anand V., Kataria M., Kukkar V., Saharan V., Choudhury P. K.: *Drug Discovery Today* 12, 257 (2007).
- Patil V., Tambe V., Pathare B., Dhole S.: *WJPPS* 3, 293 (2014).
- Sohi H., Sultana Y., Khar R. K.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30, 429 (2004).
- Kayumba P. C., Huyghebaert N., Cordella C., Ntawukulirayo J. D., Vervaeke C., Remon J. P.: *Eur. J.*

- Pharm. Biopharm. 66, 460 (2007).
20. Cerea M., Zheng W., Young C. R., McGinity J. W.: *Int. J. Pharm.* 279, 127 (2004).
 21. Douroumis D. D., Gryczke A., Schminke S.: *AAPS J.* 12, 141 (2011).
 22. To D., Teckoe J., Rajabi-Siahboomi A.: *AAPS* (2013).
 23. Sujitha V., Bhattacharyya S., Geetha T.: *Der Pharmacia Lettre* 2, 82 (2014).
 24. Arun P., Sandip C., Deepak K., Sudhir U., Jasmine A.: *Int. Res. J. Pharm.* 2, 169 (2011).
 25. Al-Kasmi B., Alsirawan M. B., Bashimam M., El-Zein H.: *J. Controlled Release* 260, 134 (2017).
 26. Lynch E. J., Petrov A. P. (ed.): *The Sense of Taste*. Nova Sci. Publish., Hauppauge, NY 2012.
 27. Al-Omran M. F., Al-Suwayeh S. A., El-Helw A. M., Saleh S. I.: *J. Microencapsulation* 19, 45 (2002).
 28. Yi E. J., Kim J. Y., Rhee Y. S., Kim S. H., Lee H. J., Park C. W., Park E. S.: *Int. J. Pharm.* 466, 286 (2014).
 29. Pai R., Kohli K.: *Int. J. Drug Delivery* 3, 329 (2011).
 30. Albertini B., Cavallari C., Passerini N., Voinovich D., González-Rodríguez M. L., Magarotto L., Rodríguez L.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 295 (2004).
 31. Kharb V., Saharan V. A., Kharb V., Jadhav H., Purohit S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 62, 180 (2014).
 32. Shishu G., Bhatti A., Singh T.: *Ind. J. Pharm. Sci.* 69, 80 (2007).
 33. Srikanth M. V., Sunil S. A., Rao N. S., Uhumwangho M. U., Murthy K. R.: *J. Sci. Res.* 2, 597 (2010).
 34. Stella V. J., He Q.: *Toxicol. Pathol.* 36, 30 (2008).
 35. Durga D. K. N., Narasimha R. N., Geeta P. K., Naga D. K., Venkata M. G.: *Int. J. PharmTech Res.* 8, 470 (2015).
 36. Slack J. P., Brockhoff A., Batram C., Menzel S., Sonnabend C., Born S., Simons C. T.: *Curr. Biol.* 20, 1104 (2010).
 37. Greene T. A., Alarcon S., Thomas A., Berdougou E., Doranz B. J., Breslin P. A., Rucker J. B.: *PLoS One* 6, e20123 (2011).
 38. Katsuragi Y., Sugiura Y., Lee C., Otsuji K., Kurihara K.: *Pharm. Res.* 12, 658 (2015).
 39. Karaman R.: *J. Mol. Model.* 19, 2399 (2013).
 40. Chen L.-L. H., Tao L., Liang A.: *US7125564* (2006).
 41. Wadhwa J., Puri S.: *Int. J. Biopharm. Toxicol. Res.* 1, 47 (2011).
 42. Popescu M. C., Mertz E. T.: *US5009819* (1991).
 43. Vaziri A., Warburton B.: *J. Microencapsulation* 11, 641 (1994).
 44. Blasé C. M., Shah M. N.: *EP0556057* (1993).
 45. Pather S. I., Khankari R. K., Eichman J. D., Robinson J. R., Hontz J.: *US6200604* (2001).
- J. Gajdziok and D. Vetchý** (*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno*): **Taste Masking Procedures Used in Pharmaceutics**
- Many drugs have an unpleasant taste, mostly bitter. This could lead to a limitation of their therapeutic effect after oral administration. Therefore, taste masking of drugs is the key factor how to improve the patient's compliance that is closely connected with therapeutic success and therapy effectiveness and also with the commercial success of the medicine. The presented article explains the mechanism of taste perception and generally defines the taste of drugs. It further brings a brief overview of taste masking methods used in pharmaceutical technology and describes their use on specific examples from research and practice.
- Keywords: drug taste, taste masking, bitter taste, patient compliance, dosage form