

Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta i filmova

Milica Drašković*, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić, Jelena Parojčić

Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i
kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*autor za korespondenciju: Milica Drašković, e-mail: milicam@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Oralno-disperzibilni farmaceutski oblici lekova predstavljaju savremene farmaceutske oblike koji su namenjeni za primenu u usnoj duplji, gde se, u kontaktu sa salivom, gotovo trenutno raspadaju i, nakon toga, gutaju sa ciljem postizanja sistemskog terapijskog efekta. Intraoralno raspadanje preparata može biti praćeno oslobađanjem i rastvaranjem lekovite supstance, nakon čega dolazi do interakcije sa receptorima na kvržicama jezika i senzacije ukusa. Prihvatljiva mehanička otpornost, brza dezintegracija i prijatan ukus predstavljaju kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih preparata, zbog čega je potrebno vršiti njihovu procenu prilikom razvoja formulacije i tokom proizvodnog procesa. Međutim, u literaturi se uočava nekonzistentnost u načinima sprovođenja pomenutih ispitivanja, zbog nedostatka standardizovanih farmakopejskih metoda. Najveća varijabilnost u postupcima karakterizacije uočena je pri ispitivanju raspadljivosti i proceni uspešnosti maskiranja ukusa. Na osnovu izloženog može se zaključiti da je za adekvatnu procenu raspadljivosti oralno-disperzibilnih preparata potrebno uzeti u obzir uticaj pritiska jezika, što je posebno evidentno u slučaju različitih polimernih filmova. Za pouzdanu *in vivo* studiju procene efikasnosti maskiranja ukusa lekovite supstance potrebno je izvršiti adekvatan odabir i obuku ispitanika, uz određivanje granice gorčine. Kako bi se rezultati *in vivo* studije doveli u vezu sa rezultatima *in vitro* metoda procene efikasnosti maskiranja ukusa, neophodno je uslove za sprovođenje analitičke metode približiti fiziološkim uslovima.

Ključne reči: oralno-disperzibilne tablete, oralno-disperzibilni filmovi,
raspadljivost, mehaničke karakteristike, korekcija ukusa.

1. Uvod

Oralno-disperzibilni farmaceutski oblici lekova predstavljaju savremene farmaceutske oblike koji su namenjeni za primenu u usnoj duplji (intraoralna primena) gde se, u kontaktu sa salivom, gotovo trenutno raspadaju i, nakon toga, gutaju sa ciljem postizanja sistemskog terapijskog efekta (1). Komercijalno dostupni oralno-disperzibilni farmaceutski oblici su: oralno-disperzibilne tablete (ODT); oralni liofilizati; oralno-disperzibilni filmovi (ODF) i oralno-disperzibilne granule (ODG); dok su oralno-disperzibilne mini-tablete (ODMT) još uvek samo u fazi razvoja (2). Oralno-disperzibilne tablete i oralno-disperzibilni filmovi predstavljaju komercijalno najzastupljenije oralno-disperzibilne preparate. Oralni liofilizati se ne mogu smatrati tipičnim oralno-disperzibilnim farmaceutskim oblikom, s obzrom da se prema navodima Evropske farmakopeje mogu primeniti i nakon dispergovanja u čaši vode (3). Osnovni zahtev koji ovi preparati treba da zadovolje je postizanje kratkog vremena raspadanja, u kontaktu sa ograničenom zapreminom salive, bez formiranja krupnih ostataka, što se postiže ili (i) odabirom posebnih metoda izrade/proizvodnje, koje dovode do stvaranja porozne strukture koja obezbeđuje brzu apsorpciju salive; ili (ii) odabirom pogodnih ekscipijenasa, koji različitim mehanizmima dovode do kvašenja i brze dezintegracije preparata (4). Intraoralno raspadanje oralno-disperzibilnog preparata može biti praćeno oslobađanjem i rastvaranjem lekovite supstance u salivi nakon čega dolazi do interakcije sa receptorima na kvržicama jezika i senzacije ukusa (5). Stoga je od ključne važnosti, prilikom razvoja oralno-disperzibilnih formulacija sa lekovitom supstancom neprijatnog ukusa, razmotriti odgovarajući pristup za njegovo maskiranje (6). Svrha razvoja oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika je, prvenstveno, olakšana primena leka sa ciljem pozitivnog uticaja na komplijansu pacijenata. Iako se smatra da, zbog intraoralne dezintegracije preparata, može doći do apsorpcije lekovite supstance na nivou usne duplje, ždrelo ili jednjaka i bržeg početka dejstva, kratko vreme zadržavanja preparata u usnoj duplji ograničava mogućnost obimnog rastvaranja i apsorpcije lekovite supstance, tj. značajan uticaj na biološku raspoloživost. Najveći deo primenjene doze će biti progutan, zbog čega se očekuje isti farmakokinetički profil kao nakon primene oralne suspenzije, odnosno konvencionalnih tableta sa trenutnim oslobađanjem, uz moguće neznatno odlaganje dostizanja maksimalne koncentracije leka u plazmi zbog produženog transporta od usne duplje do želuca i primene preparata bez tečnosti (7, 8).

Prihvatljiva mehanička otpornost, brza dezintegracija i prijatan ukus predstavljaju kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, zbog čega je potrebno vršiti njihovu procenu prilikom razvoja formulacije i tokom proizvodnog procesa. Međutim, u literaturi se uočava nekonzistentnost u načinima sprovođenja pomenutih ispitivanja, zbog nedostatka standardizovanih farmakopejskih metoda.

Cilj rada je pregled i kritička analiza literaturnih podataka koji se odnose na farmaceutsko-tehnološku karakterizaciju oralno-disperzibilnih tableta i filmova, kao najzastupljenijih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova, u pogledu mehaničkih svojstava, raspadljivosti, brzine rastvaranja lekovite supstance i efikasnosti maskiranja ukusa.

2. Karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta i filmova

2.1. Mehanička svojstva

Mehanička svojstva oralno-disperzibilnih tableta obuhvataju procenu zatezne čvrstine i otpornosti na habanje, tj. friabilnosti. Zatezna čvrstina (σ , MPa), u odnosu na otpornost na lomljenje tableta, predstavlja pouzdaniji i diskriminatorniji parametar, zbog toga što pored čvrstine u obzir uzima i dimenzije tableta (9):

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times R \times t} \quad \text{Jednačina 1}$$

gde je F sila koja dovodi do lomljenja tableta, R prečnik i t debljina tableta.

Prikazana jednačina se koristi za procenu zatezne čvrstine cilindričnih tableta koje su i najzastupljenije prilikom razvoja formulacije. Friabilnost tableta se procenjuje u skladu sa navodima datim u Ph. Eur. 9.0 (3).

Za procenu mehaničkih karakteristika filmova najčešće se primenjuje standardni test za određivanje zateznih svojstava folija (DIN ES ISO 527), iako definisane dimenzije uzoraka za ispitivanje (minimalne dužine od 80 mm) daleko prevazilaze uobičajene dimenzije oralno-disperzibilnih filmova (10-12). Takođe, za ispitivanje je neophodan uzorak sa suženim srednjim delom kako bi se osiguralo pucanje filma na sredini, što ne odgovara klasičnom kvadratnom ili pravougaonom obliku lekovitih filmova. Mehanička svojstva filmova procenjuju se na osnovu vrednosti zatezne čvrstine (MPa), procenta elongacije (%) i *Young*-ovog modula (MPa) definisanih jednačinama 2, 3 i 4 (13-15), redom:

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad \text{Jednačina 2}$$

gde je σ zatezna čvrstina, tj. otpornost materijala sili koja teži da ga pokida; F sila koja dovodi do pucanja filma; a A površina poprečnog preseka uzorka za ispitivanje.

$$\varepsilon = 100 \times \frac{\Delta L_0}{L_0}$$

Jednačina 3

gde je ε procenat elongacije, tj. indikator fleksibilnosti i istegljivosti filmova; ΔL_0 povećanje dužine uzorka nastalo istežanjem do trenutka pucanja i L_0 početna dužina uzorka, tj. rastojanje između dve kleme, prilikom ispitivanja filmova.

$$E_t = \frac{\sigma_2 - \sigma_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1}$$

Jednačina 4

gde je E_t Young-ov modul, tj. mera krutosti materijala koja se predstavlja kao odnos primenjenog napona (σ_1 i σ_2) i prouzrokovanog istežanja (ε_1 i ε_2) u elastičnom regionu deformacija materijala.

Generalno, čvršći i krući filmovi pokazuju veće vrednosti zatezne čvrstine i Young-ovog modula sa malom elongacijom (14). Da bi oralno-disperzibilni film bio fleksibilan, lak za primenu i rukovanje, kao i fizički stabilan, trebalo bi da poseduje umerenu zateznu čvrstinu, izraženu elongaciju i nisku vrednost Young-ovog modula (16). Pojedini istraživači ispitivali su mogućnost primene analizatora teksture za procenu mehaničkih svojstava polimernih filmova (17, 18). Međutim, Preis i saradnici (19) su, primenom istog uređaja i posebnog nosača, prvi sproveli detaljnu studiju mehaničkih karakteristika komercijalnih preparata tipa filmova i različitih referentnih materijala. Pokazali su da je primenjenim postupkom moguće adekvatno mehanički okarakterisati filmove, i da se osnovnim parametrom za procenu mehaničkih svojstava može smatrati čvrstina (engl. *puncture strength*), koja predstavlja odnos između maksimalne sile koja se primeni na film prilikom ispitivanja i površine sonde kojom se analiziraju filmovi (19). Autori ovog rada razvili su alternativni pristup za procenu mehaničkih karakteristika ODF pomoću oscilatornih reoloških merenja, koji, kao i prethodni, ne zahteva dodatnu pripremu uzoraka (20, 21). Primenom sistema paralelnih ploča, a nakon određivanja lineranog viskoelastičnog regiona, prati se zavisnost parametara oscilatorne reologije (modul sačuvane energije - elastični modul i modul izgubljene energije - viskozni modul) u funkciji promene frekvence (0,1-10 Hz) pri konstantnom naponu smicanja od 1 Pa. Dobijeni parametri koriste se za procenu kompleksnog modula $|G^*|$, kao indikatora unutrašnje strukture filmova, primenom jednačine 5 (22):

$$|G^*| = G' + G''$$

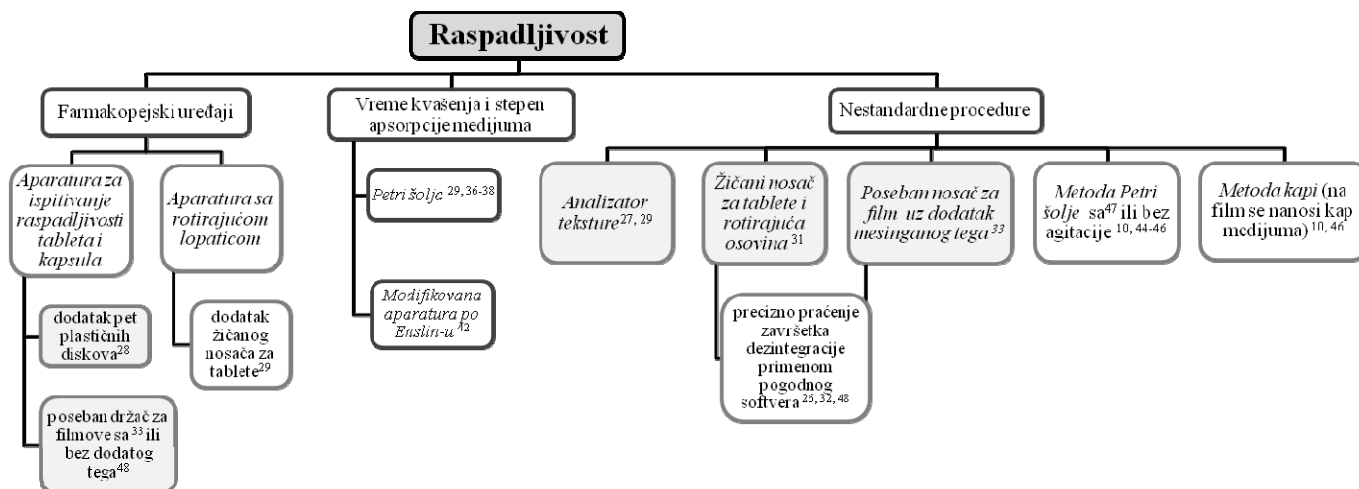
Jednačina 5

gde je G' elastični modul, G'' viskozni modul i i imaginarni broj jednak $(-1)^{1/2}$.

Mehanička otpornost se smatra kritičnim parametrom kvaliteta sa aspekta olakšanog rukovanja i upotrebe oralno-disperzibilnih preparata. Takođe, neophodno je da preparat pokazuje prihvatljivu mehaničku otpornost kako bi se pakovao u standardnu ambalažu, tj. bio ekonomski isplativ. U slučaju ODT vrednosti zatezne čvrstine preko 1 MPa smatraju se prihvatljivim (23). Kod ODF bitno je postići takva mehanička svojstva formulacije koja obezbeđuju jednostavnu proizvodnju i naknadnu manipulaciju preparatom. Visser i saradnici su definisali, na osnovu obimnih eksperimenata, ciljane vrednosti mehaničkih parametara ODF i to zateznu čvrstinu > 2 MPa, % elongacije $> 10\%$ i *Young-ov* modul < 550 MPa (24).

2.2. Raspadljivost

U Evropskoj farmakopeji navodi se zahtev za vreme raspadanja oralno-disperzibilnih tableta do 3 minuta primenom uređaja za ispitivanje raspadljivosti (3). Međutim, uslovi za sprovođenje testa nisu definisani (3). Američka agencija za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration – FDA*) navodi 30 s kao vreme raspadanja ODT (što više odgovara realnim uslovima primene, kao i očekivanjima pacijenata) primenom standardnog testa za procenu raspadljivosti navedenog u Američkoj farmakopeji ili pogodnog alternativnog testa (1). Međutim, uslovi za sprovođenje ispitivanja, kao što su 1000 ml vode ili odgovarajućeg rastvora pufera i mehanička agitacija od 29 do 32 uranjanja/min ne smatraju se odgovarajućim, s obzirom da se raspadanje oralno-disperzibilnih preparata dešava veoma brzo (25). Dodatno, usled raspadanja preparata, može doći do zamućenja medijuma ili flotiranja delova tablete, što dodatno otežava procenu završetka dezintegracije. Razmatrajući način primene ovih preparata, konvencionalan uređaj za ispitivanje raspadljivosti može se smatrati neodgovarajućim. Kako bi se prevazišao nedostatak standardizovanih metoda, razvijaju se modifikovani uređaji i procedure za karakterizaciju raspadljivosti oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika koje bolje odslikavaju *in vivo* uslove u pogledu zapremine medijuma i pritiska koji se vrši na preparat (10, 26-33). Pregled različitih, u literaturi dostupnih, metoda za procenu vremena raspadanja oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova dat je na Slici 1. Brniak (26) i Abdelbary sa saradnicima (27) su pokazali da vrsta medijuma utiče na vreme raspadanja ODT i da se, stoga, prečišćena voda ne može smatrati pogodnim medijumom za *in vitro* procenu raspadljivosti tableta. Kako bi se bolje simulirali fiziološki uslovi, odnosno pH vrednost salive (koja, u zavisnosti od uzrasta, iznosi od 5,7 do 7,5 (34)) i njen sastav, u pogledu prisustva soli natrijuma, kalijuma i fosfata, istraživači se odlučuju da kao medijum, za ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika, koriste fosfatni pufer ili odgovarajuću simuliranu salivu (26, 27, 35).



Slika 1. Pregled različitih metoda za procenu raspodljivosti oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova. Metode koje su zatamnjene uzimaju u obzir uticaj pritiska jezika.

Figure 1. Overview of different methods for characterization of orodispersible dosage forms disintegration time. Methods (in shaded fields) consider effect of tongue force during disintegration time evaluation.

Watanabe i saradnici (26) su sprečili flotiranje ODT i olakšali procenu završetka postupka dezintegracije u konvencionalnom uređaju za ispitivanje raspodljivosti dodatkom pet, umesto jednog plastičnog diska. Bi i saradnici (29) su za procenu raspodljivosti koristili aparaturu sa lopaticom, koju su modifikovali dodatkom žičanog nosača uz bočnu stranu posude u koji su, pri ispitivanju, smeštali tabletu. Raspodljivost je procenjivana kao vreme za koje svi delovi tablete prođu kroz otvore na nosaču (29). Međutim, ovakvi uslovi u pogledu zapremine medijuma nisu u skladu sa *in vivo* zapreminom salive od svega nekoliko mililitara. Kao alternativna metoda predložena je procena vremena kvašenja (engl. *wetting time* - *WT*) i/ili stepena apsorpcije medijuma (engl. *water absorption ratio* - *WAR*) (29, 36-38). Vreme kvašenja se smatra indikatorom unutrašnje strukture tablete i hidrofilnosti primenjenih ekscipijensa i, što su njegove vrednosti niže, očekuje se brže raspadanje tableta (29). Procena vremena kvašenja podrazumeva smeštanje tablete na pogodnu površinu, najčešće filter papir, koji je nakvašen određenom zapreminom medijuma, uz praćenje vremena za koje medijum dođe do gornje površine tablete (36, 37) ili u potpunosti nakvasi tabletu (29, 38). Step en apsorpcije medijuma (%) izračunava se na osnovu jednačine 6:

$$WAR = 100 \times \frac{W_a - W_b}{W_b}$$

Jednačina 6

gde je W_a masa tablete nakon potpunog kvašenja, a W_b masa tablete pre sprovođenja ispitivanja (29).

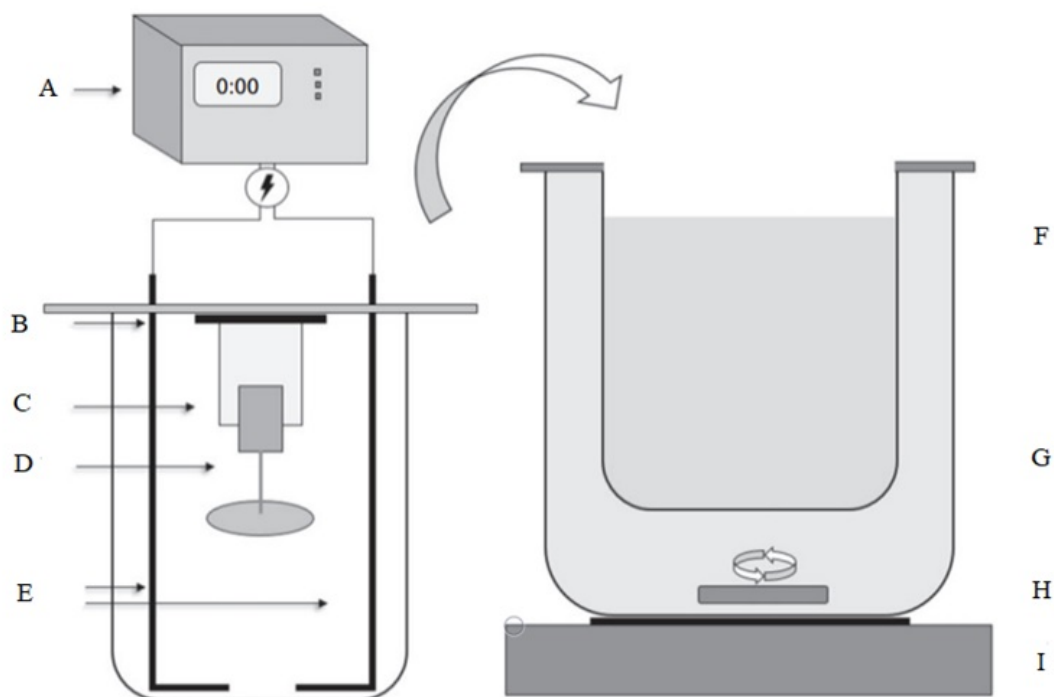
Uočeno je da bubreći superdezintegratori, kao što su krosppovidon, kroskarmeloza-natrijum i natrijum-skrobglikolat, apsorbuju veću zapreminu medijuma u poređenju sa nebubrećim sredstvima za raspadanje (kalcijum silikat i mikrokristalna celuloza), tako da stepen apsorpcije medijuma može da ukaže na razliku u mehanizmima dejstva različitih dezintegratora, ali ne može da služi za pouzdano predviđanje raspadljivosti (26, 39, 40). Početna zapremina medijuma, u velikoj meri, utiče na vreme kvašenja, zbog čega je u našoj laboratoriji sklopljena modifikovana aparatura po *Enslin*-u (41) koja se sastoji iz levka sa sinter staklom i horizontalno postavljene staklene cevi kroz koju se medijum uvodi u sistem. Višak medijuma se sa površine sinter stakla uklanja papirnim ubrusom, nakon čega se na njega spušta tableta i prati vreme potrebno da se u potpunosti nakvasi (42). Dodatno, primenom horizontalne graduisane cevi moguće je vrlo precizno proceniti zapreminu medijuma koja je apsorbovana tokom kvašenja, tj. indirektno odrediti stepen apsorpcije medijuma (42). Dor i Fix (30) su uspešno primenili analizator teksture za precizno određivanje početka i kraja procesa dezintegracije tako što se tableta pričvrsti na vrh sonde i određenom brzinom spušta u medijum definisane zapremine i temperature. Na ovaj način simuliran je pritisak gornjeg nepca i jezika na tabletu prilikom primene u ustima. Abdelbary i saradnici (27) su modifikovali prethodnu metodu, tako što se tableta spušta na perforiranu površinu ispod koje se nalazi medijum. Narazaki i saradnici (31) su razvili proceduru za ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih tableta koja je podrazumevala primenu žičanog nosača za tabletu, koji je bio potopljen u pogodan medijum, i rotirajuće osovine, koja je vršila pritisak na tabletu. Harada i saradnici (32) su unapredili procenu završetka procesa dezintegracije tablete uvođenjem dve ploče od nerđajućeg čelika sa elektrodama koje su, umesto žičanog nosača, služile za smeštanje tablete. Dno rotirajuće osovine je izrađeno od provodnika koji u kontaktu sa pločama menja električni otpor, omogućujući preciznu procenu raspadanja tablete. Ovakav uređaj je i komercijalno dostupan pod imenom *ODT-101* (Toyama Sangyo Co., Ltd., Japan) (32, 43). Brniak i saradnici (26) su primenili sličan pristup za procenu raspadljivosti oralno-disperzibilnih tableta uz ograničavanje zapremine dostupnog medijuma sa 450 ml na svega 2, 5 ili 15 ml, što više odgovara *in vivo* uslovima. Završetak dezintegracije tableta procenjivan je na osnovu promena u magnetnom polju formiranog između magneta na dnu posude sa medijumom i magnetnog senzora na vrhu rotirajuće osovine (26).

Za razliku od oralno-disperzibilnih tableta, kod ODF je mnogo teže proceniti trenutak raspadanja zbog toga što se hidrofilni polimeri koji najčešće predstavljaju

osnovne komponente filmova, u kontaktu sa vodenim medijumom, različito ponašaju, pri čemu usled bubrenja i/ili delimičnog rastvaranja polimera dolazi do istežanja filmova. Jedna od metoda za procenu raspadljivosti filmova obuhvata spuštanje filma u Petri šolju, u kojoj se nalazi medijum zapremine 2-10 ml, nakon čega se prati vreme potrebno da se film u potpunosti rastvori (10, 44) ili da se raspadne na sitne delove (45, 46). Preis i saradnici (47) su primenili sličan princip za procenu raspadljivosti filmova s tim što se, nakon dodatka medijuma, vrši konstantno mešanje kako bi se olakšalo raspadanje. Drugi pristup za procenu raspadljivosti filmova podrazumeva praćenje vremena za koje kap medijuma (zapremine 200 μ l), naneta na površinu fiksiranog filma, dovede do njegove rupture (10, 48). Sakuda i saradnici (48) su modifikovali konvencionalan uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta, tako što su umesto korpe za smeštanje tableta, na sam držač kačili filmove koji su u toku ispitivanja bili uranjeni i izranjeni iz medijuma. Sličan princip, uz simuliranje uticaja pritiska jezika, razvijen je od strane Maren Preis i saradnika (33). Grafički prikaz uređaja dat je na Slici 2. Uređaj se sastoji od hvataljke za koju se pričvrsti film na čijem donjem delu se nalazi još jedna hvataljka koja se sastoji iz mesingane ploče čija je ukupna masa 3 g, što odgovara prethodno pokazanoj srednjoj sili (0,03 N) koju vrše ispitanici jezikom u toku procesa lizanja (33). Nosač za film je povezan sa dva mesingana provodnika koji su vezani na jedinicu za merenje otpora. Film se spušta do polovine u pogodan medijum zagrejan na telesnu temperaturu. Kvašenje i raspadanje filma praćeno je njegovim cepanjem, nakon čega mesingana pločica pada na dno suda zatvarajući kontakt između provodnika, što se registruje trajnom promenom otpora. Vreme do ponovnog uspostavljanja fiksnog otpora se meri i odgovara vremenu raspadanja ispitivanih filmova (33). Kako bi se omogućila primena standardizovanih uslova za sprovođenje ispitivanja, Preis i saradnici su modifikovali nosač za film, tako da može da se smesti u konvencionalnu aparaturu za ispitivanje raspadljivosti tableta, obezbeđujući istovremeno ispitivanje šest uzoraka (33).

Pouzdanost predloženih metoda potvrđena je poređenjem sa *in vivo* određenim vrednostima za raspadljivost oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika (26, 27, 30, 31). Brniak i saradnici (49) su devet različitih *in vitro* pristupa proceni raspadljivosti ODT poredili sa *in vivo* određenim vremenima raspadanja tableta i uočili da se za većinu primenjenih metoda, uključujući i primenu standardnog farmakopejskog testa, postiže visok stepen linearne pozitivne korelacije ($r > 0,89$). Bolja korelacija uspostavljena je primenom *in vitro* metoda u kojima se simulira ograničena zapremina medijuma i uticaj pritiska jezika. Narazaki i saradnici (31) su takođe uočili da raspadljivost preparata zavisi od primenjenog mehaničkog stresa. Međutim, Douroumis i saradnici (35) su pokazali da su vrednosti raspadljivosti dobijene primenom farmakopejske metode ili analizatora teksture uporedive sa *in vivo* određenim vremenima raspadanja ODT, što ipak ukazuje na mogućnost primene standardizovanog pristupa. Kod ODF, s obzirom na

izraženu različitu prirodu polimera, teže se uočava završetak procesa raspadanja zbog čega je neophodno, prilikom ispitivanja raspadljivosti, uključiti uticaj mehaničkog stresa.



Slika 2. Uredaj za procenu raspadljivosti oralno-disperzibilnih filmova (A) merna jedinica; (B) hvataljka; (C) uzorak; (D) teg; (E) mesingani provodnici; (F) medijum; (G) vodeno kupatilo; (H) magnetna mešalica i (I) grejno telo (prema (33)).

Figure 2. Device for ODT disintegration testing (A) analyzer unit; (B) sample holder; (C) sample; (D) weight; (E) brass conductors; (F) medium; (G) water bath; (H) magnetic stirrer and (I) heating plate (according to (33)).

2.3. Brzina rastvaranja lekovite supstance iz preparata

U okviru *FDA* baze podataka mogu se naći preporučeni uslovi za ispitivanje brzine rastvaranja različitih lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa trenutnim ili produženim oslobađanjem (50). Brzo raspadanje generalno utiče na brže oslobađanje lekovite supstance iz preparata, zbog čega se preporučuje učestalo uzorkovanje (u vremenskim intervalima od 3 do 5 min) i rana kvantifikacija rastvorene lekovite supstance (prvo uzorkovanje već nakon 2-3 minuta) (50, 51). Brzina

rastvaranja se, u zavisnosti od karakteristika lekovite supstance i ciljanog profila oslobađanja iz lekovitog proizvoda određenog dizajnom formulacije i procesa, prati u periodu od nekoliko minuta do 60 min (50). Izbor vrste i zapremine medijuma prevashodno zavisi od karakteristika ispitivanog preparata i same lekovite supstance. U Evropskoj farmakopeji (3) je kao medijum za ispitivanje lekovitih guma za žvakanje preporučen fosfatni pufer pH 6,0. S obzirom na sličan način primene, predložen medijum se može smatrati odgovarajućim i u slučaju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika. Razvoj pouzdane metode za procenu količine oslobođene lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih preparata predstavlja veliki analitički izazov, jer je potrebno detaljno ispitati i definisati uslove ispitivanja koji mogu uticati na rezultat u najkritičnijim prvim tačkama uzorkovanja, kako bi se izbegla varijabilnost u rezultatima uzrokovana metodom, i obezbedila pouzdana procena karakteristika lekovitog preparata.

Za procenu brzine rastvaranja lekovite supstance iz ODT najčešće se primenjuje aparatura sa lopaticom, pri brzini obrtanja 50-75 rpm, u zavisnosti od toga da li se uočava nakupljanje praška na dnu posude (52, 53). Upotreba aparature sa korpicom se ne preporučuje zbog toga što se pri malim brzinama ne postiže homogeno mešanje u svim delovima posude, a i čvrsti segmenti tableta mogu ostati zaglavljani u gornjem delu korpice, što može dovesti do nepouzdanih rezultata (53).

Pregledom literature je uočeno da se za ispitivanje brzine rastvaranja lekovitih supstanci iz ODF obično koriste ili aparatura sa lopaticom pri brzini obrtanja 50-100 rpm (10, 54, 55) ili aparatura sa korpicom (56). Osnovni problem se ogleda u tome što su ODF skloni flotiranju. Kako bi se sprečilo flotiranje preparata, obično se koriste posebni nosači za filmove ili staklene ploče na koje se postavljaju filmovi. Nedavno je razvijen alternativni test za ispitivanje brzine rastvaranje lekovite supstance iz ODF, tzv. *Punch and Filter test*, koji podrazumeva primenu konvencionalne aparature (aparatura sa lopaticom) uz određene modifikacije (57). Najznačajnija izmena je da se rastvaranje i uzorkovanje ne vrše u istom delu posude. Na površinu medijuma se stavlja ram od nerđajućeg čelika u koji se smešta filter na koji se postavlja ODF. Na ODF se naslanja klip kako bi se simulirao pritisak jezika pri primeni preparata u usnoj duplji. Svakih 30 s klip se povlači naviše kako bi se na površinu filma nanelo 0,25 ml medijuma iz posude (simuliranje protoka salive). Pritisak klipa, kao i simuliranje protoka salive su pokazali značajan uticaj na profil brzine rastvaranja ketoprofena (ubrzali su njegovo oslobađanje) u poređenju sa ispitivanjem bez primene ovih faktora. Sievens-Figueroa i saradnici (58) su ispitivali mogućnost primene aparature tipa protočne ćelije za procenu brzine rastvaranja mikronizirane supstance iz ODF, u poređenju sa lekovitom supstancom veličine nano reda i pokazali su da na sprovođenje ispitivanja, u velikoj meri, utiče način pozicioniranja filma u ćeliji, kao i brzina protoka medijuma. Ipak, predložena

metoda je, za razliku od testa sprovedenog u aparaturi sa korpicom, pokazala evidentnu razliku među ispitivanim preparatima.

S obzirom na brzo raspadanje preparata, u početnim trenucima ispitivanja očekivan je i prihvatljiv veći stepen varijabilnosti, koji se ne može smatrati značajnim. Konačan odabir uslova za sprovođenje ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih preparata prevashodno treba da se bazira na rezultatima *in vivo* studija procene biološke raspoloživosti lekovite supstance.

2.4. Procena efikasnosti maskiranja ukusa lekovitih supstanci

Uobičajen način za procenu efikasnosti maskiranja ukusa je *in vivo* studija na panelu ispitanika. Međutim, imajući u vidu varijabilnost koja se uočava *in vivo*, kao i vreme trajanja i cenu sprovođenja *in vivo* studija, akcent se stavlja na procenu efikasnosti maskiranja ukusa primenom odgovarajućih *in vitro* tehnika, kao što su UV spektroskopija i primena uređaja tipa elektronskog jezika. Ove metode su bezbedne, selektivnije i osetljivije, u odnosu na *in vivo* pristup. Odgovarajućim analitičkim metodama se mogu detektovati male razlike u sastavu formulacija, dok se *in vivo* pristupom to ne može ostvariti (59). Međutim, ove tehnike najčešće ne odgovaraju realnim fiziološkim uslovima u pogledu volumena salive i vremena zadržavanja preparata u usnoj duplji, zbog čega je konstantno potrebno raditi na njihovom unapređenju (34). Pregled metoda za procenu efikasnosti maskiranja ukusa lekovitih supstanci dat je u Tabeli I.

Tabela I Pregled metoda za procenu efikasnosti maskiranja ukusa lekovite supstance.

Table I Overview of methods for investigation of drug taste-masking effectiveness.

Metode za procenu efikasnosti maskiranja ukusa		
<i>Uslovi ispitivanja</i>	<i>In vivo metoda</i>	
Ispitanici	<ul style="list-style-type: none"> 4-30 zdravih, odraslih ispitanika, oba pola, raspona godina od 18 do 29, nepušača³⁴ 	
Granica gorčine	<ul style="list-style-type: none"> standardizovan farmakopejski postupak koji se često modifikuje, sa ciljem boljeg prilagođavanja ispitanicima ili konkretnom preparatu. pet do sedam standardnih rastvora lekovitih supstanci zapremine 1-10 ml i rastuće koncentracije mučka se u trajanju 5-60 s⁶⁰⁻⁶⁷; kao vrednost gorčine lekovite supstance uzima se koncentracija lekovite supstance koja je pokazala minimalnu gorčinu bar kod jednog od ispitanika^{60, 65} ili njena srednja vrednost, ako su se te koncentracije razlikovale od ispitanika do ispitanika⁶⁷, ili umesto srednje vrednosti, opseg koncentracija⁶³ 	
Obuka ispitanika	<ul style="list-style-type: none"> rastvori rastuće koncentracije lekovite supstance čiji ukus treba da se maskira^{60, 67}; rastvori standarda za gorak ukus (hinin-hidrohlorid)⁶⁸ 	
Primena formulacije	<ul style="list-style-type: none"> direktno stavljanje na jezik, bez prethodne pripreme preparata, uz dozvoljen blag pritisak jezikom o gornje nepce³⁴ 	
<i>Procena ukusa</i>	<ul style="list-style-type: none"> neposredno nakon primene^{69, 70}; 10⁷¹, odnosno 30-40 s, nakon primene^{61, 72}; ili nakon potpunog raspadanja preparata^{34, 69, 73}; dobijeni rezultati porede se sa numeričkim vrednostima gorčine rastvora dodeljenim u okviru obuke^{60, 67, 68} ili se koriste različite deskriptivne ili vizuelne analogne skale (engl. <i>Visual Analog Scale</i>)⁶⁹ 	
<i>In vitro metode</i>		
<i>Uslovi ispitivanja</i>	UV spektroskopija	Primena elektronskog jezika
Aparatura	<ul style="list-style-type: none"> čase različitih dimenzija koje se mešaju na laboratorijskom šejkeru^{60, 63, 65, 72, 74}; aparatura tipa lopatice ili korpice za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance^{61, 67} 	<ul style="list-style-type: none"> <i>αAstree</i> uređaj tipa elektronskog jezika; <i>Insent</i> uređaj tipa elektronskog jezika³⁴
Medijum	<ul style="list-style-type: none"> prečišćena voda, fosfatni pufer, simulirana saliva³⁴; zapremina 10-100 ml^{63, 65, 72, 74}, odnosno 500-900 ml^{61, 67} temperatura 36,5-37,5 °C 	<ul style="list-style-type: none"> prečišćena voda^{42, 72, 76}, ili fosfatni pufer pH 6,8⁶¹ zapremina vodenih rastvora uzorka za analizu iznosi 25-100 ml (<i>αAstree</i>), odnosno dva puta po 40 ml (<i>Insent</i>)³⁴
Uzorkovanje	<ul style="list-style-type: none"> <i>in-situ</i> svakih nekoliko sekundi^{60, 61}; <i>off-line</i> svakih 2-5 minuta³⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> <i>off-line</i> merenja nakon rastvaranja i filtriranja
<i>Procena rezultata i in vitro-in vivo korelacija</i>	<ul style="list-style-type: none"> poređenje koncentracije rastvorene lekovite supstance iz formulacije u kojoj je maskiran ukus, sa koncentracijom rastvorene lekovite supstance iz formulacije u kojoj nije primenjen pristup maskiranju ukusa. poređenje koncentracije rastvorene lekovite supstance <i>in vitro</i>, nakon definisanog vremena, sa <i>in vivo</i> određenom vrednošću za gorčinu te lekovite supstance^{60, 65}; evaluacija profila brzine rastvaranja lekovite supstance i postojanja tzv. <i>lag</i> vremena (10 s) kod formulacije sa maskiranim ukusom supstance, u poređenju sa formulacijom u kojoj ukus nije maskiran, koje je praćeno sporijim oslobađanjem lekovite supstance⁷⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> poređenje odgovora senzora za formulaciju sa maskiranim ukusom sa odgovorom placebo formulacije ili čiste supstance koristeći univarijantnu ili češće primenjivanu, multivarijantnu metodu statističke analize i preračunavanje <i>Euclidean</i>-ova udaljenosti⁷⁷; <i>in vitro-in vivo</i> korelacija između parametara senzora⁴² ili <i>Euclidean</i>-ova udaljenosti⁷² i stepena gorčine ispitivanog preparata procenjenog na panelu ispitanika

2.4.1. *In vivo* metode

Da bi se prilikom izvođenja *in vivo* ispitivanja obezbedila pouzdanost rezultata, neophodno je sprovesti odgovarajući odabir i obuku ispitanika i odrediti granicu gorčine ispitivane lekovite supstance (34). Granica gorčine određene lekovite supstance predstavlja izuzetno bitan parametar na osnovu kojeg se rezultati *in vivo* studije mogu dovesti u vezu sa rezultatima *in vitro* metoda za procenu efikasnosti primenjenog postupka maskiranja gorkog ukusa (63, 72). U literaturi se mogu naći različiti podaci o zapremini rastvora koja se koristi prilikom procene stepena gorčine (Tabela I). Međutim, s obzirom da je rezidualna zapremina salive 1-2 ml (34) i da prisustvo stranog tela u usnoj duplji pozitivno utiče na stimulaciju produkcije salive (protok od oko 3 ml/min) (78), smatramo da zapremina rastvora 1-2 ml nije dovoljna za adekvatnu procenu stepena gorčine primenjenog rastvora i/ili obuku ispitanika. Prilikom odabira ispitanika, pored uobičajenih zahteva navedenih u Tabeli I, poželjno je proceniti i njihovu osetljivost na različite ukuse, kako bi se interindividualna varijabilnost svela na najmanju moguću meru. Najveća varijabilnost, uočena prilikom pretrage literature, odnosi se na trenutak u kojem je vršena procena ukusa primenjenog preparata. Na osnovu sprovedenih *in vivo* ispitivanja, smatramo da bi procenu ukusa trebalo sprovesti nakon raspadanja formulacije, zbog toga što raspadanje preparata predstavlja preduslov za njegovo olakšano gutanje i prihvatanje od strane pacijenata. U poslednje vreme, kao alternativa skupom i zahtevnom ispitivanju sa ljudima, ukus preparata se procenjuje testom sa miševima ili pacovima (engl. *brief-access taste aversion test – BATA*), s obzirom da je pokazana visoka korelacija među dobijenim rezultatima (79).

2.4.2. *In vitro* metode

Uzimajući u obzir da je za neprijatan ukus preparata odgovorna rastvorena lekovita supstanca koja interaguje sa gustatornim kvržicama na jeziku, suprimiranje ukusa se može postići smanjenjem rastvaranja supstance u usnoj duplji, tako da se efikasnost maskiranja ukusa može pratiti procenom uticaja na brzinu rastvaranja supstance iz preparata primenom UV spektroskopije. Ova metoda se može primeniti u slučaju kada samo jedna supstanca doprinosi neprijatnom ukusu preparata (34). S obzirom da se za ispitivanje koriste različite zapremine medijuma (Tabela I), moguće je da u slučaju velikih zapremina dobijena kinetika ne odgovara realnim *in vivo* uslovima, odnosno, da se u slučaju malih zapremina, ne uspostave *sink* uslovi. Najpouzdaniji način za procenu rastvorene lekovite supstance u prvim trenucima ispitivanja predstavlja *in-line* analiza primenom UV optičke sonde. Međutim, prilikom uvođenja sonde u sistem neophodno je razmotriti uticaj hidrodinamičkog efekta, rasipanja svetlosti i nagomilavanja čestica, s obzirom da mogu uticati na validnost rezultata (80). Iako je definisano da se maskiranje neprijatnog ukusa lekovite supstance može smatrati zadovoljavajućim ako se u toku prvih 5 minuta trajanja testa oslobodi manje od 10%

lekovite supstance, intenzitet gorčine lekovite supstance u velikoj meri utiče na ovaj definisan kriterijum (81).

Za razliku od UV spektroskopije, primenom uređaja tipa elektronskog jezika, koji se sastoje od niza analitičkih senzora različitih osobina sa delimičnom ili ukrštenom selektivnošću, odnosno pomoću različitih veštačkih membrana i elektrohemijskih tehnika, moguća je analiza kompleksnih smeša ekscipijenasa i lekovitih supstanci uz detekciju specifične supstance (82). Međutim, potrebno je da uzorci za analizu budu u obliku rastvora, kako bi se sprečilo oštećenje lipidne membrane senzora i poželjno je da lekovita supstanca bude u jonizovanom obliku, kako bi se uspostavila zavisnost između različitih koncentracija lekovite supstance i odgovora senzora (34, 83, 84). Uprkos značaju savremenih uređaja tipa elektronskog jezika u proceni ukusa preparata, relativno komplikovana priprema uzorka za analizu, velike zapremine rastvora, kao i temperaturna osetljivost uređaja, ograničava njihovu primenu u slučaju različitih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.

3. Zaključak

Pregledom literature se može zaključiti da je veliki napor uložen u razvoj različitih metoda kojima je moguće okarakterisati mehanička svojstva, raspadljivost, brzinu rastvaranja i ukus oralno-disperzibilnih preparata. Međutim, različiti faktori, kao što su odabir ekscipijenasa, način izrade/proizvodnje preparata, kao i primenjen metod maskiranja ukusa određuju koja metoda karakterizacije će biti prihvatljivija. Najveća varijabilnost u postupcima karakterizacije uočena je pri ispitivanju raspadljivosti, kao i pri razvoju pogodne metode za procenu uspešnosti maskiranja ukusa. Na osnovu izloženog, može se zaključiti da je za adekvatnu procenu raspadljivosti oralno-disperzibilnih preparata potrebno uzeti u obzir mehanički stres, tj. silu pritiska jezika, što je posebno evidentno u slučaju različitih polimernih filmova.

Zbog nedostatka uniformnog pristupa proceni efikasnosti maskiranja ukusa lekovitih supstanci, pogotovu prilikom sprovođenja *in vivo* studija, kritički treba analizirati i tumačiti rezultate s obzirom da se može dogoditi da se, prema jednom pristupu, smatra da je postignuto zadovoljavajuće maskiranje ukusa, dok se prema drugom pristupu, tvrdi suprotno. Do toga može doći zbog razlike u intenzitetima gorčine supstanci, jer gorče supstance imaju nižu granicu gorčine i samim tim niži limit prihvatanja, što ukazuje na neophodnost razmatranja svake supstance posebno. Takođe, postoje značajne razlike u pogledu vremenskih tačaka u kojima se procenjuje efikasnosti maskiranja ukusa primenom *in vivo* (nekoliko sekundi), u odnosu na *in vitro* (*off-line* merenja, 1-5 min) tehnike, što otežava uspostavljanje *in vitro-in vivo* korelacije. Da bi se analitičke metode dovele u vezu sa *in vivo* određenom granicom gorčine lekovite supstance, neophodno je dokazati da je limit kvantifikacije analitičke metode niži od humane granice za gorčinu za datu lekovitu supstancu.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Washington, DC, 2008.
2. Slavkova M, Breitreutz, J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 75; 2–9.
3. European Pharmacopoeia, 9th edition. Strasbourg: Council of Europe, 2017.
4. Awasthi R, Sharma G, Dua K, Kulkarni GT. Fast disintegrating drug delivery systems: A review with special emphasis on fast disintegrating tablets. *J Chrono Drug Deliv.* 2013; 4 (1); 15–30.
5. Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm.* 2008; 2: 2–11.
6. Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. *J Control Release.* 2015; 206: 1–19.
7. Kim EY, Lee S, Jeon JY, Im YJ, Kim Y, Kim HI et al. Pharmacokinetics of a new orally soluble film formulation of sildenafil administered without water. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52: 437–45.
8. Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T et al. *In vitro* and *in vivo* characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm.* 2009; 368: 98–102.
9. Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. *J Pharm Sci.* 1970; 59: 688–91.
10. Garsuch V, Breitreutz J. Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73: 195–201.
11. DIN, EN ISO. 527-1. Plastics—Determination of tensile properties—Part 1: General principle, 1996.
12. DIN, EN ISO. 527-3. Plastics—Determination of tensile properties—Part 3: Test conditions for films and sheets, 2003.
13. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 77: 187–99.
14. Dixit RP, Puthli, SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release.* 2009; 139 (2): 94–107.
15. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK.. Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release.* 2006; 114: 15–40.

16. Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10 (9): 1303–17.
17. Bodmeier R, Paeratakul O. Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS30D. *Int J Pharm.* 1993; 96 (1-3): 129–38.
18. Radebaugh GW, Murtha JL, Julian TN, Bondi JN. Methods for evaluating the puncture and shear properties of pharmaceutical polymeric films. *Int J Pharm.* 1988; 45 (1-2): 39–46.
19. Preis M, Knop K, Breitzkreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm.* 2014; 461 (1-2): 22–29.
20. Drašković M, Vasiljević I, Trifković K, Vasiljević D, Parojčić J. Influence of plasticizer and superdisintegrants on disintegration and mechanical properties of hydroxypropyl cellulose based orodispersible films. 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Spain/Granada, March 2018.
21. Drašković, Vasiljević I, Docci L, Vasiljević D, Parojčić J, Medarević D. Orodispersible films: an investigation into relationship between viscoelastic properties and disintegration. 2nd European Conference on Pharmaceutics, Poland/Krakow, April, 2017.
22. Chawla KK, Meyers MA. *Mechanical behavior of materials.* 2nd ed. Upper Saddle River: Prentice Hall; 1999. 126 p.
23. Amidon GE, Secrest PJ, Mudie D. Particle, powder and compact characterization. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GG, Liu L, Porter W, eds. *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice.* San Diego (CA): Academic Press; 2009. 177 p.
24. Visser JC, Dohmen WM, Hinrichs WL, Breitzkreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm.* 2015; 485 (1-2): 70–6.
25. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary, USP 41–NF 36.* Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2018.
26. Brniak W, Jachowicz R, Krupa A, Skorka T, Niwinski K. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18 (2): 464–74.
27. Abdelbary G, Eouani C, Prinderre P, Joachim J, Reynier J, Piccerelle P. Determination of the *in vitro* disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. *Int J Pharm.* 2005; 292: 29–41.
28. Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, Kiriya M, Matsumoto Y, Matsumoto M. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18: 1308–10.
29. Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem Pharm Bull.* 1996; 44: 2121–7.
30. Dor PJ, Fix JA. *In vitro* determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method. *Pharm Dev Technol.* 2000; 5: 575–7.

31. Narazaki R, Harada T, Takami N, Kato Y, Ohwaki T. A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet. *Chem Pharm Bull.* 2004; 52 (6): 704–7.
32. Harada T, Narazaki R, Nagira S, Ohwaki T, Aoki S, Iwamoto K. Evaluation of the disintegration properties of commercial famotidine 20 mg orally disintegrating tablets using a simple new test and human sensory test. *Chem Pharm Bull.* 2006; 54: 1072–5.
33. Preis M, Gronkowsky D, Grytzan D, Breitzkreutz J. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *J Pharm Pharmacol.* 2014; 66 (8): 1102–11.
34. Pein M, Preis M, Eckert C, Kiene FE. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review. *Int J Pharm.* 2014; 465 (1): 239–54.
35. Douroumis DD, Gryczke A, Schminke S. Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2011; 12 (1): 141–51.
36. Dey P, Maiti, S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sc Biol Med.* 2010; 1 (1): 2–5.
37. Khan S, Kataria P, Nakhat P, Yeole P. Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8 (2): E127–E133.
38. Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.* 2002; 122: 188–98.
39. Sarfraz RM, Khan HU, Mahmood A, Ahmad M, Maheen S, Sher M. Formulation and evaluation of mouth disintegrating tablets of atenolol and atorvastatin. *Indian J Pharm Sci.* 2015; 77 (1): 83–90.
40. Pabari RM, Ramtoola Z. Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *Int J Pharm.* 2012; 430: 18–25.
41. Radwan A, Wagner M, Amidon GL, Langguth P. Bio-predictive tablet disintegration: Effect of water diffusivity, fluid flow, food composition and test conditions. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 57: 273–9.
42. Drašković M, Djuriš J, Ibrić S, Parojčić J. Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder Technol.* 2018; 326: 292–301.
43. Harada T, Uchida T, Yoshida M, Kobayashi Y, Narazaki R, Ohwaki T. A new method for evaluating the bitterness of medicines in development using a taste sensor and a disintegration testing apparatus. *Chem Pharm Bull.* 2010; 58: 1009–14.
44. Maheswari KM, Devineni PK, Deekonda S, Shaik S, Uppala NP, Nalluri BN. Development and evaluation of mouth dissolving films of amlodipine besylate for enhanced therapeutic efficacy. *J Pharm.* 2014; 2014: 1–10.
45. El-Setouhy DA, El-Malak NSA. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech.* 2010; 11 (3): 1018–25.

46. Mahesh A, Shastri N, Sadanandam M. Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Curr Drug Deliv.* 2010; 7 (1): 21–7.
47. Preis M, Pein M, Breitzkreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharm.* 2012; 4 (4): 551–62.
48. Sakuda Y, Ito A, Sasatsu M, Machida Y. Preparation and evaluation of medicinal carbon oral films. *Chem Pharm Bull.* 2010; 58 (4): 454–7.
49. Brniak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J.* 2015; 23 (4): 437–43.
50. U.S. Food and Drug Administration [internet]. Drug databases. Dissolution methods. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm.
51. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalency. London, 2010.
52. Kraemer J, Gajendran J, Guillot A, Schichtel J, Tuereli A. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *J Pharm Pharmacol.* 2012; 64 (7): 911–18.
53. Klancke J. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Dissolut Technol.* 2003; 10 (2): 6–9.
54. Pimparade MB, Vo A, Maurya AS, Bae J, Morott JT, Feng X et al. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017; 119: 81–90.
55. Mashru RC, Sutariya VB, Sankalia MG, Parikh PP. Development and evaluation of fast dissolving film of salbutamol sulphate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005; 31: 25–34.
56. Low AQJ, Parmentier J, Khong, YM, Chai CCE, Tun TY, Berania JE et al. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *Int J Pharm.* 2013; 455: 138–47.
57. Krampe R, Sieber D, Pein-Hackelbusch M, Breitzkreutz, J. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016; 98: 20–5.
58. Sievens-Figueroa L, Pandya N, Bhakay A, Keyvan G, Michniak-Kohn B, Bilgili E et al. Using USP I and USP IV for discriminating dissolution rates of nano-and microparticle-loaded pharmaceutical strip-films. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13 (4), 1473–82.
59. Eckert C, Pein M, Reimann J, Breitzkreutz J. Taste evaluation of multicomponent mixtures using a human taste panel, electronic taste sensing systems and HPLC. *Sens. Actuators B: Chem.* 2013; 182: 294–9.
60. Drašković M, Medarević D, Aleksić I, Parojčić J. *In vitro* and *in vivo* investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017; 43 (5): 723–31.
61. Pimparade MB, Morott JT, Park JB, Kulkarni VI, Majumdar S, Murthy SN, et al. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and *in vitro-in vivo* evaluations. *Int J Pharm.* 2015; 487: 167–76.

62. Kulkarni AP, Khedkar AB, Lahotib SR, Dehghanb MHD. Development of oral disintegrating tablet of rizatriptan benzoate with inhibited bitter taste. *AEJSR*. 2012; 7 (2): 47–57.
63. Yan YD, Woo JS, Kang JH, Yong CS, Choi HG. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol Pharm Bull*. 2010; 33 (8): 1364–70.
64. Madgulkar AR, Bhalekar MR, Padalkar RR. Formulation design and optimization of novel taste masked mouth-dissolving tablets of tramadol having adequate mechanical strength. *AAPS PharmSciTech*, 2009; 10 (2): 574–81.
65. Bora D, Borude P, Bhise K. Taste masking by spray-drying technique. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9 (4): 1159–64.
66. Patel AR, Vavia PR. Preparation and evaluation of taste masked famotidine formulation using drug/ β -cyclodextrin/polymer ternary complexation approach. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9 (2): 544–50.
67. Albertini B, Cavallari C, Passerini N, Voinovich D, González-Rodríguez M. L, Magarotto L et al. Characterization and taste-masking evaluation of acetaminophen granules: comparison between different preparation methods in a high-shear mixer. *Eur J Pharm Sci*. 2004; 21 (2): 295–303.
68. Suzuki H, Onishi H, Takahashi Y, Iwata M, Machida Y. Development of oral acetaminophen chewable tablets with inhibited bitter taste. *Int J Pharm*. 2003; 251 (1): 123–32.
69. Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm*. 2013; 446 (1): 160–65.
70. Sheshala R, Khan N, Chitneni M, Darwis Y. Formulation and *in vivo* evaluation of ondansetron orally disintegrating tablets using different superdisintegrants. *Arch. Pharmacol Res*. 2011; 34 (11): 1945–56
71. Sharma D, Chopra R, Bedi N. Development and evaluation of paracetamol taste masked orally disintegrating tablets using polymer coating technique. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4 (Suppl 3): 129–34.
72. Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M et al. Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products. *Chem Pharm Bull*. 2009; 57: 382–7.
73. Kim JI, Cho SM, Cui JH, Cao QR, Oh E, Lee B.J. *In vitro* and *in vivo* correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin-drug complex. *Int J Pharm*. 2013; 455 (1): 31–9.
74. Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41 (7): 1156–64.
75. Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Breitreutz J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Arch Dis Child*. 2012; 97 (12): 1081–5.
76. Guhmann M, Preis M, Gerber F, Pöllinger N, Breitreutz J, Weitschies W. Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system. *Int J Pharm*. 2012; 438 (1): 81–90.

77. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Rational development of taste masked oral liquids guided by an electronic tongue. *Int J Pharm.* 2010; 400: 114–23.
78. Rathbone MJ, Drummond BK., Tucker IG. The oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1994;13 (1-2): 1–22.
79. Soto J, Winzenburg G, Turner R, Desset-Brethes S, Sheng Y, Orlu-Gul M et al. Assessing the bitter taste of medicines: A comparison between rat taste panels (via the brief-access taste aversion (BATA) model and human taste panels. *Int J Pharm.* 2016; 511 (2): 1127–8.
80. Lu X, Lozano R, Shah P. In situ dissolution testing using different UV fiber optic probes and instruments. *Dissolut. Technol.* 2003; 10 (4): 6–16.
81. Siewert M, Dressman J, Brown CK, Shah VP, Aiache JM, Aoyagi N et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4 (1): 43–52.
82. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. *Int J Pharm.* 2011; 417 (1): 256–71.
83. Woertz K., Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development. *J Pharm Biomed Anal.* 2011; 55 (2): 272–81.
84. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2. *J Pharm Biomed Anal.* 2010; 51: 497–506.

Characterization of orodispersible tablets and orodispersible films

Milica Drašković*, Sandra Cvijić, Svetlana Ibrić, Jelena Parojčić

University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

*corresponding author: Milica Drašković, e-mail: milicam@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Orodispersible dosage forms are intended to be placed on tongue where, in contact with limited saliva volume, fast disintegration, followed by facilitated swallowing, occurred. Intraoral disintegration might be accompanied by drug release and dissolution in oral cavity. Dissolved drug could interact with receptors on taste buds causing taste sensation. The most important critical quality attributes of orodispersible dosage forms are acceptable mechanical resistance, fast disintegration and pleasant taste which have to be monitored and evaluated during formulation development and production. However, compendial methods for orodispersible dosage forms characterization are still lacking, while many authors attempt to develop different, more suitable approaches. The highest variability during determination of disintegration properties is observed. It can be concluded that for the proper disintegration assessment influence of tongue force have to be considered, especially in the case of different polymeric orodispersible films. For reliable development of *in vivo* study for evaluation of taste-masking efficacy, proper selection and training of panelists accompanied by bitterness threshold determination are of the utmost importance. In order to correlate *in vitro* and *in vivo* data, it is necessary to develop analytical method for evaluation of taste-masking efficacy that mimic, in great extent, physiological intraoral conditions.

Keywords: orodispersible tablets, orodispersible films, disintegration, mechanical properties, taste-masking
