

vyšší bezpečnost (specifická účinnost léčiva cíleně v postiženém místě, méně nežádoucích účinků či lékových interakcí apod.).

Koncept orálně dispergovatelných lékových forem vznikl na základě potřeby poskytnout pacientům účinnou a snadno užitelnou lékovou formu. Cílovou skupinou byli primárně senioři a dětská nemocní, kteří často trpí polykacími potížemi (určitou analogií mohou být nemocní s akutními záchvaty kašle či zvracením při snaze polknout běžnou tabletu), což se přímo promítá do nižší compliance, a tedy i neúčinnosti léčby (3). Do klinické praxe tak postupně byla do této lékové formy úspěšně adjustována řada léčivých látek, ze kterých alespoň namátkou zmiňme např. kapecitabin, paracetamol, mnohá nesteroidní antiflogistika (naproxen, ibuprofen, flurbiprofen či diklofenak), amlodipin, modafinil, risperidon, klaritromycin, cefixim, famotidin, ondansetron, fexofenadin, kyselinu askorbovou, topiramát, sildenafil, triptany, donepezil a olanzapin. O významu těchto forem (tableta (ODT) či film (ODF)) v dnešní medicíně mj. svědčí počet odborných publikací, které se danou problematikou zabývají.

Léčivo podané v orodispergovatelné formě se uvolňuje z rychle (v řádu několika sekund) se rozpouštějících tablet, načež je absorbováno ponejvíce v oblasti dutiny ústní, hltanu a jícnu. Léčivá látka se vyhýbá efektu prvního průchodu (first-pass efekt), biologická dostupnost je tak výrazně vyšší a absorpce rychlejší (3, 4).

V roce 2008 došlo na fóru expertů Světové zdravotnické organizace (WHO) a Evropské lékové agentury (EMA) k odklonu od do té doby preferovaných tekutých lékových forem u dětských pacientů k pevným formám, tj. práškům, včetně právě zmiňované orodispergovatelné formy, a to počínaje věkem 2 let. Toto doporučení současně kopíruje vyšší požadavky na skladování a často horší stabilitu při vyšších teplotách v případě tekutých roztoků, s čímž přirozeně souvisejí i vyšší náklady (5).

ODT jsou vyráběny technologiemi vyžadujícími zahřátí (proces cukrové vaty (syn. candy floss) a jeho modifikace, metoda mokré granulace, extruze taveniny či sublimace) a technologiemi, které zahřátí nevyžadují (lyofilizace, přímá komprese či efervescentní systém). Jako pomocná látka je v případě ODT nejčastěji využíván manitol, mnohdy v kombinaci s dalšími excipienty za účelem zesílení schopnosti vázat se s účinnými látkami, respektive zlepšení vzájemné kompatibility (6). Připomeňme, že se manitol vyznačuje nízkou hygroskopicitou, což zajišťuje výslednou stabilitu během skladování srovnatelnou s běžnými tabletami. Výsledné rozpuštění vzniklých tablet je lepší než v případě jiných polyolů. I navzdory tomu, že chutná sladce, v mnohých případech je zapotřebí přidání chuťových korigencí, především u vysoce rozpustných látek (7). Z dalších desintegračních látek je vedle manitolu často využívána mikrokrytalická celulóza, povidon, erytritol, sojové polysacharidy či např. kroskarmelóza aj. (3, 8).

Hlavní pomocnou látkou u ODF je polymer, jenž může být přírodního nebo syntetického (např. karboxymethylcelulóza) původu. Typickým příkladem je přírodní polymer maltodextrin, bohatě využívaný ve farmaceutické i nutraceutické oblasti. ODF na bázi maltodextrinu obsahují změkčovač (glycerin, sorbitol, mannitol aj.), která zvyšují pružnost a snižují jejich křehkost. Samozřejmě součástí jsou též povrchově aktivní látky, plniva

(homopolymer či kopolymer vinylacetátu), aroma či sladidla apod. Adjustovány do této lékové formy mohou být hydrofilní i hydrofobní léčivé látky, a to až do 100 mg na jednotlivou dávku. Metoda odpařování rozpouštědla (solvent casting method) a extruze taveniny (hot-melt extrusion) jsou nejčastěji využívanými technikami pro přípravu ODF (9).

Sildenafil v orodispergovatelné formě

Pacientům nově dostupný sildenafil ve formě ODF jako hlavní excipient obsahuje výše zmíněný maltodextrin, přičemž vyvinuty byly čtyři různé velikosti dávky (25, 50, 75 a 100 mg). Radicioni et al. popsal bioekvivalenci mezi ODF sildenafilem 100 mg a konvenčně podávanou 100mg potahovanou tabletou po podání jedné dávky. Všichni dobrovolníci potvrdili úplnou dezintegraci během 1 minuty po podání a většina subjektů hodnotila chutnost sildenafilu ODF jako dobrou/příjemnou (10).

Cocci et al. porovnávali 75mg filmy dispergovatelné v ústech vyrobené z maltodextrinu a 100mg potahované tablety, přičemž hodnotili účinnost a bezpečnost. Střední doba působení sildenafilu v této studii byla 20 minut. Veškeré formulace byly bezpečné a účinné, což naznačuje, že ODF lze používat zaměnitelně s konvenčními perorálními lékovými formami (11).

Užívání kteréhokoliv z inhibitorů PDE-5 v běžné praxi je bohužel ze strany sexuálního partnera spojováno s řadou mnohdy neopodstatněných obav (snížení osobního sex-appealu, vyšší riziko nevěry, vyšší riziko pro celkové či kardiovaskulární zdraví či vyšší riziko nechtěného početí), které od dalšího užívání pacienta odrazují (9). Kromě již výše zmíněných benefitů orálně dispergovatelných filmů budiž zmíněna i jednoduchá přenositelnost (schová se např. do peněženky), užívá se bez potřeby zapíjení, rychle se rozpadá a nevypadá jako tradiční pilulka – uvedené aspekty akcentují diskrétnost léčby, a tedy i spokojenost nemocných (12).

V současné době literatura uvádí protichůdné důkazy o možnosti absorpce sildenafilu sliznicí (ve studiích byl podáván sub- i supralingálně) po podání jako ODF, neboť se nedaří spolehlivě odlišit množství léčiva, které je vstřebáno v další části gastrointestinálního traktu po jeho polknutí. Téma je stále předmětem výzkumu a mělo by být dále hodnoceno v budoucích studiích.

Sildenafil adjustovaný do ODF je vhodný pro manipulaci po dobu alespoň 6 měsíců při teplotě 40 °C, po dobu alespoň 24 měsíců, pokud byl skladován při teplotě 25 a 30 °C a je dostatečně flexibilní tak, aby se s ním mohlo bez problémů manipulovat. Pouze omezené kolísání mechanických vlastností potvrdilo stabilitu filmu (9).

Závěr

Formulace ODF na bázi maltodextrinu jsou flexibilní platformou pro adjustaci léčivé látky disponující různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, a to ve velmi širokém rozmezí velikostí dávky. ODF vyrobené na bázi maltodextrinu se v dosud realizovaných studiích vyznačovaly vynikajícími mechanickými vlastnostmi, chemickou a fyzikální stabilitou a dobrou chutí.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.