

Izazovi razvoja oralnoga farmaceutskog oblika po mjeri bolesnika – primjer lijeka Sumamed®

Challenges in Patient-Centric Oral Dosage Form Design – the Example of Sumamed®

IVAN PEPIĆ, JASMINA LOVRIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku tehnologiju

SAŽETAK _____ Razvoj oralnih farmaceutskih oblika lijekova po mjeri bolesnika velik je izazov i jedan od glavnih smjerova u području unaprjeđenja oralnih oblika za pedijatrijske i gerijatrijske bolesnike. Djeca i starije odrasle osobe razlikuju se u mnogim aspektima primjene lijeka od drugih dobnih skupina pa trebaju posebna razmatranja čimbenika prihvatljivosti farmaceutskih oblika lijekova koji mogu poboljšati adherenciju i ishode liječenja. Rezultati novijih studija daju dokaze za racionalni razvoj oralnih farmaceutskih oblika lijekova temeljenih na razumijevanju čimbenika prihvatljivosti. Inovativna farmaceutsko-tehnološka rješenja (primjerice, lijek Sumamed® u obliku tableta za oralnu suspenziju) zadržavaju prednosti čvrstih farmaceutskih oblika lijekova, a istodobno omogućuju olakšano gutanje kao najvažniju prednost tekućih oblika.

KLJUČNE RIJEČI: farmaceutski oblik prilagođen bolesniku, disfagija, oblici koji omogućuju olakšano gutanje, adherencija, ishodi liječenja

SUMMARY _____ Designing patient-centric oral dosage forms is a great challenge and one of the main trends in improving pediatric and geriatric drug delivery strategies. Children and older patients differ in many aspects of medication acceptability from other age groups, thus requiring particular considerations of factors affecting acceptability of dosage forms which can improve the adherence and therapeutic outcomes. The results of recent studies support rational oral dosage form design based on the understanding of factors affecting acceptability. The use of rapidly advancing innovative technologies (such as Sumamed® in the form of dispersible tablets) help retain the key advantages of solid dosage forms and at the same time enable easy-to-swallow formulations commonly associated with liquid dosage forms.

KEY WORDS: patient-centric dosage form; dysphagia; easy-to-swallow forms; adherence; therapeutic outcome



Uvod

Lijekovi se u terapiji ne rabe kao djelatne tvari, nego se oblikuju u konačni farmaceutski oblik (npr., tablete, kapsule, gelovi) radi lokalne ili sistemske primjene te postizanja optimalne djelotvornosti, sigurnosti i prihvatljivosti za bolesnika. U današnje vrijeme većina svih lijekova (65 – 70%) čvrsti su oralni farmaceutski oblici (tablete i kapsule). Takvi oblici osiguravaju brojne prednosti za proizvodnju (primjerice, sigurne i dostupne pomoćne tvari koje su odobrene i uobičajeno se rabe u farmaceutskoj industriji) te pri distribuciji (primjerice, osigurana stabilnost lijeka tijekom relativno dugog perioda bez zahtjeva za „hladnim lancem“) i primjeni (jednostavno, točno, ponovljivo i neinvazivno doziranje lijeka). Međutim, s gledišta bolesnika i radi osiguravanja primjene lijeka važna značajka takvih oblika jest mogućnost njihova gutanja. Novija istraživanja pokazuju da je primjena tableta ili kapsula često povezana s problemima gutanja ili strahom od gušenja pa je sve veći broj slučajeva kada takvi farmaceutski oblici nisu prihvatljivi za bolesni-

ka. Procjenjuje se da 20% stanovništva ima psihičke ili fiziološke poremećaje koji ih ograničavaju pri gutanju tableta ili kapsula. To je osobito važno za djecu, starije i bolesnike s disfagijom, ali i psihijatrijske bolesnike (1).

Nedostaci klasičnih oralnih farmaceutskih oblika lijekova pri primjeni

U današnje su vrijeme oralni farmaceutski oblici lijekova sve složeniji tako da oblik (primjerice, tablete s prilagođenim oslobađanjem) kontrolira brzinu, opseg i mjesto oslobađanja djelatne tvari te njezinu stabilnost u farmaceutskom obliku i probavnom sustavu. Neodobrene manipulacije prije primjene čvrstih oralnih oblika (primjerice, lomljenje, žvakanje i/ili drobljenje tableta i otvaranje kapsula) radi prilagodbe doze i/ili olakšavanja gutanja mogu utjecati na fizičku i kemijsku stabilnost djelatne tvari, povećanje ili smanjenje njezine bioraspoloživosti, odnosno na kraju rezultirati smanjenjem djelotvornosti te povećanjem pojavnosti i učestalosti nuspojava lijekova (2). Udio bolesnika koji imaju probleme pri primjeni

lijekova povećava se sa starenjem zbog različitih promjena (primjerice, slabljenje mentalnih, osjetilnih i fizičkih sposobnosti). U novijem istraživanju identificirane su značajke čvrstih oralnih oblika koje rezultiraju nepravilnom primjenom lijekova u starijih bolesnika. Praktični problemi pri primjeni kategorizirani su u „teškoće pri uporabi“ i „pogreške uporabe“. Ukupno je identificirano 158 problema primjene takvih lijekova, od kojih je 45 kategorizirano kao „teškoće pri uporabi“ i 113 kao „pogreške uporabe“. Značajke lijekova koje su najviše pridonijele pojavi „teškoća pri uporabi“ jesu dimenzije (29,6% lijekova) i površinska tekstura (18,5% lijekova) čvrstih oralnih farmaceutskih oblika. Značajka oblika koja je najviše pridonijela pojavi „pogrešaka uporabe“ jest problem pri protiskivanju lijeka iz blistera (22,1% lijekova) (3).

Pojedini su lijekovi (najčešće djelatne tvari) gorka okusa, a budući da su djeca osjetljivija na gorak okus od odraslih, prilagodba doze i dijeljenje ili drobljenje farmaceutskog oblika negativno utječu na adherenciju u djece (4). Mala količina hrane ili tekućine (npr., dječja hrana ili sokovi) obično se rabi radi poboljšanja okusa i/ili olakšavanja gutanja da bi se unaprijedila adherencija u djece. Međutim, često su nepoznate interakcije lijek-hrana, odnosno nepoznat je utjecaj takve prilagodbe oblika na apsorpciju i farmakokinetički profil lijeka, osim u slučajevima kad je to ispitano i naznačeno u odobrenim informacijama o lijeku (5).

Problemi adherencije i postizanja očekivanih ishoda liječenja zbog disfagije

Zbog starenja stanovništva problemi gutanja rastu i znatno utječu na oralnu primjenu lijekova. Učestalost otežanoga gutanja (disfagija) povećava se sa starenjem zbog funkcionalnih poremećaja (primjerice, degeneracija jednjaka povezana s dobi, trauma, operacija), brojnih bolesti (primjerice, moždani udar, Parkinsonova i Alzheimerova bolest, rak) i nuspojave lijekova (primjerice, antikolinergičke nuspojave koje uzrokuju suha usta). Disfagija je osobito prisutna u psihijatrijskih bolesnika zbog nuspojave antipsihotika ili pridruženih neuroloških bolesti (1, 6).

Prilagodba oralnoga farmaceutskog oblika lijeka ili odustajanje od propisane terapije (neadherencija) najčešći su „strateški pristupi“ bolesnika za prevladavanje teškoća s gutanjem. Brojna istraživanja pokazuju da bolesnici zbog otežanoga gutanja pri oralnoj primjeni tableta i kapsula prilagođavaju takve oblike tako da lome, drobe ili žvaču tablete ili otvaraju kapsule, a radi osiguravanja njihove oralne primjene, odnosno olakšavanja gutanja. Primjerice, progresivno pogoršanje sistemske skleroze često rezultira iznimno velikom učestalošću teškoća pri gutanju oralnih oblika lijekova pa 40% takvih bolesnika prijavljuje prilagodbu farmaceutskog oblika lijeka: lomljenje tableta (100%), otvaranje kapsula (50%), mi-

ješanje lijeka s tekućinama (25%) ili drobljenje tableta (13%). O opravdanosti primjene takvih „strategija“ neznatan se dio bolesnika savjetuje sa zdravstvenim djelatnikom (liječnikom ili ljekarnikom) (7). Teškoće s gutanjem i primjenom oralnih oblika ispitane su među bolesnicima u javnom ljekarništvu: 16,5% bolesnika prijavljuje probleme s gutanjem, a 10,6% svih ispitanika prijavljuje različite prilagodbe oralnoga farmaceutskog oblika lijeka. Gotovo polovica (44,2%) bolesnika ne smatra važnim prijaviti takvu prilagodbu zdravstvenom djelatniku niti smatra da bi to mogao biti terapijski problem (8). Nadalje, u skupini bolesnika koji prijavljuju teškoće s gutanjem za većinu njih one su prisutne pri svakoj pojedinačnoj primjeni lijeka (83,7%) i uz primjenu jednog lijeka (59,8%) (9). Osim opisanih prilagodba tableta i kapsula, određeni dio bolesnika s teškoćama pri gutanju (9,4%) nije adherentan, odnosno ne primjenjuje terapiju zbog takvih teškoća (1).

Farmaceutska industrija treba osigurati nove oblike i doze lijekova da potreba za prilagodbu farmaceutskog oblika lijeka bude smanjena na najmanju moguću mjeru. Potrebno je razmotriti i potaknuti razvoj inovativnih farmaceutskih oblika lijekova u okvirima originalnih i generičkih proizvođača radi prevladavanja opisanih problema primjene lijekova u bolesnika s teškoćama pri gutanju.

Novi oralni farmaceutski oblici lijekova po mjeri bolesnika

Farmaceutska industrija i regulatorna tijela prepoznali su prednosti razvoja farmaceutskih oblika prilagođenih pojedinim dobnim skupinama. U središnjim smjernicama razvoja lijekova Europske agencije za lijekove (EMA) naglasak je na osiguravanju prihvatljivosti farmaceutskog oblika lijeka kao „sveobuhvatne sposobnosti i spremnosti pacijenta da samostalno primijeni lijek sukladno njegovoj namjeni“ (10). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) promiče različite aktivnosti na području pedijatrijskih lijekova, uključujući i kampanju *Make Medicines Child Size*. U ključnim zaključcima WHO potiče razvoj prilagodljivih oralnih farmaceutskih oblika lijekova (11). Prema zaključcima nedavnih radionica M-CERSI-ja (Centar za izvrsnost u Marylandu u regulatornoj znanosti i inovacijama), posvećenih razvoju pedijatrijskih farmaceutskih oblika lijekova, dva glavna elementa koja utječu na ukupnu prihvatljivost oralnih lijekova jesu mogućnost gutanja i njihov okus (12). Termin „usredotočenost na pacijenta“ trenutačno se rabi za procjenu značajka lijekova koje zadovoljavaju potrebe pojedinih skupina pacijenata. Razumijevanje pacijenata i njihove perspektive presudno je za razvoj farmaceutskih oblika lijekova po mjeri pacijenta (13). Poštovanje i razumijevanje preferencija pacijenata velik je iskorak u razvoju oralnih farmaceutskih oblika u farmaceutskoj industriji, ali i za zdravstveni sustav u cjelini (14).

Orodisperzibilni farmaceutski oblici lijekova (tablete, liofilizati) brzo se otapaju/dispergiraju u usnoj šupljini nakon dodira sa slinom, bez potrebe za žvakanjem ili dodatnom vodom, čime se olakšava oralna primjena lijeka. Otapanje/dispergiranje lijeka u slini omogućava lagano gutanje, čak i u bolesnika s teškoćama pri gutanju. Razvijeni su farmaceutski oblici lijekova za uobičajene gerijatrijske indikacije kao što su bol, depresija, Parkinsonova i Alzheimerova bolest. Preferencije pacijenata za takve oblike u usporedbi s uobičajenim oralnim tabletama ili kapsulama dokazana je u slučajevima disfagije, depresije i Parkinsonove bolesti (15). Primjerice, ključne značajke orodisperzibilnih farmaceutskih oblika koje utječu na prihvatljivost oblika jesu osjećaj ljepljivosti oblika u ustima i vrijeme potrebno za njegovo otapanje/dispergiranje u ustima (16). Nadalje, okus je također kritična značajka koja utječe na uspješnu primjenu lijekova. Štoviše, osjećaj okusa u djece i starijih pacijenata može se razlikovati od ostatka populacije, što dodatno komplicira farmaceutski razvoj takvih oblika (6). Izazovi u području njihova razvoja povezani su s pronalaženjem ravnoteže između primjerene mehaničke čvrstoće oblika i njegova brzog otapanja/dispergiranja u ustima, uklanjanjem visokih doza djelatnih tvari ili teško topljivih djelatnih tvari te prikrivanjem njihova neugodnog okusa. Premda su mnogi orodisperzibilni oblici namijenjeni gerijatrijskim bolesnicima, prevalencija stanja suhoće usne šupljine (kserostomije) u takvoj skupini bolesnika znatno ograničava njihovu ekstenzivnu primjenu. Glavni čimbenici rizika od takvog stanja jesu primjena lijekova pojedinih skupina i njihove anti-kolinergičke nuspojave. Procjenjuje se da 1 od 5 starijih osoba pati od kserostomije (17). Relativno je neispitano u kojoj su mjeri orodisperzibilni farmaceutski oblici prikladni za primjenu u bolesnika sa kserostomijom s obzirom na nedostatni volumen sline raspoloživ za otapanje/dispergiranje oblika u ustima, a bez potrebe za dodatnim uzimanjem tekućine čime se gubi svrha razvoja takvoga farmaceutskog oblika (15).

Tablete za oralnu suspenziju – primjer lijeka Sumamed®

Tablete za oralnu suspenziju čvrsti su farmaceutski oblici koji se dispergiraju (rekonstituiraju) u tekućini radi izrade suspenzije lijeka neposredno prije primjene. Inovativni su oralni farmaceutski oblici lijekova koji osiguravaju brojne prednosti u odnosu prema konvencionalnim tabletama; ponajprije prevladavaju teškoće pri gutanju s kojima se suočavaju pedijatrijski i gerijatrijski bolesnici. Takvi farmaceutski oblici posebno su korisni u primjeni relativno visokih pojedinačnih doza djelatnih tvari (primjerice, lijek Sumamed® u pojedinačnoj dozi azitromicina od 500 ili 1000 mg) (18) jer znatno olakšavaju gutanje i osiguravaju pravilnu primjenu lijeka (19).

Brojni su izazovi u razvoju takvih oblika, a u prvom redu odnose se na čimbenike prihvatljivosti (ponajprije okus poput

gorkog okusa azitromicina) i sigurnosti primjene (volumen izrađene suspenzije) tableta za oralnu suspenziju (19, 20). Sukladno regulatornim zahtjevima u razvoj takvih oblika ugrađene su najnovije spoznaje vrlo propulzivnog područja farmacije koje je usmjereno na prepoznavanje i praćenje čimbenika prihvatljivosti oralnih farmaceutskih oblika lijekova. Primjerice, takvi oblici nalažu učinkovito maskiranje okusa sukladno zahtjevima razvoja tekućih farmaceutskih oblika lijekova. Općenito je poznato da je gorak okus lijeka najvažniji čimbenik prihvatljivosti u djece. Iako je taj čimbenik manje opsežno ispitan u gerijatrijskoj populaciji, poznato je da je neugodan okus tekućih farmaceutskih oblika glavna zapreka pri oralnoj primjeni lijekova u starijih pacijenata s disfagijom. Pacijenti obično bolje podnose manji volumen tekućeg pripravka neugodnog okusa, osim u slučajevima kada se većim volumenom razrijeđenog pripravka postiže bolje maskiranje okusa (21). Stoga su uspješno maskiranje gorkog okusa azitromicina i prilagodba volumena izrađene suspenzije posebno važni čimbenici prihvatljivosti. Iako se najnovijim znanstvenim istraživanjima predlaže izrada prilično složenih farmaceutskih oblika radi maskiranja gorkog okusa azitromicina (primjerice, izrada pH-osjetljivih mikročestica s uklopljenim azitromicinom u konačnom obliku tableta za oralnu suspenziju) (22), iskustvo pokazuje da su takva rješenja često daleko od primjene najčešće zbog brojnih problema povezanih s povećanjem mjerila proizvodnje (*scale up*) i/ili neispitanoga sigurnosnog profila pomoćnih tvari potrebnih za izradu takvoga složenog farmaceutskog oblika. U današnje se vrijeme često rabi fiziološki pristup maskiranja gorkog i/ili neugodnog okusa djelatne tvari koji uključuje dodatak zaslađivača i aroma u konačni farmaceutski oblik lijeka (20). Tako, primjerice, odobreni farmaceutski oblici azitromicina (liječ Sumamed® u obliku tableta za oralnu suspenziju) sadržavaju zaslađivače (saharin natrij i aspartam) te aromu (aroma naranče) kao pomoćne tvari koje uspješno maskiraju gorak okus azitromicina (18).

Problem povezan s primjenom tekućih oblika u starijih bolesnika, posebno onih s disfagijom, jest aspiracija uzrokovana neadekvatnom zaštitom dišnih putova pri gutanju. Prevalencija aspiracije zabilježena je u 51% bolesnika s disfagijom, a 36% zdravih starijih osoba pokazuje određeni stupanj aspiracije pri gutanju. U podlozi takvog rizika reološke su značajke tekućega farmaceutskog oblika. Poznato je da otopine i niskoviskozne suspenzije različito utječu na aktivnost mišića uključenih u proces gutanja u usporedbi s viskoznom suspenzijama, a što može biti povezano s višim rizikom od aspiracije pri gutanju u bolesnika s disfagijom. Viši rizik od aspiracije pri gutanju imaju niskoviskozni tekući farmaceutski oblici zbog manjeg otpora pri tečenju pa obično stižu do donjeg ždrijela prije započinjanja gutanja, a takav je rizik najviše vezan uz starije bolesnike s disfagijom. Povećanje vi-

skočnosti tekućih oblika usporava orofaringealni prolaz tekućeg sadržaja pa se sprječavaju prerano pražnjenje iz usta i rizik od aspiracije (21). Zbog odraslih pacijenata koji su na režimu prehrane s ograničenim dnevnim unosom tekućine potrebno je težiti razvoju tableta za oralnu suspenziju koje se mogu rekonstituirati u što je moguće manjem volumenu tekućine (23). Tako se, primjerice, lijek Sumamed® u obliku tableta za oralnu suspenziju dispergira u svega pola čaše tekućine (voda, sok od jabuke ili naranče), a pomoćne tvari upotrijebljene radi izrade tableta za oralnu suspenziju osiguravaju njezinu primjerenu viskoznost (18).

Razvoj i odobravanje lijeka Sumamed® u obliku tableta za oralnu suspenziju upućuju na postojanje čvrstih dokaza o prihvatljivosti takvih oblika i potencijalu poboljšanja adherencije te ishoda liječenja. Za izradu suspenzije nije potrebno precizno odmjeravanje volumena za dispergiranje takvih oblika (tj. preporučeno je pola čaše tekućine), ali postoji nekoliko važnih savjeta povezanih s primjenom takvih farmaceutskih oblika. Lijek se mora potpuno dispergirati prije primjene i po-

trebno je upozoriti pacijenta da se ukupni volumen pripravljene suspenzije mora jednokratno popiti. Moguće ostatke na stijenkama posude potrebno je dispergirati u dodatnome malom volumenu tekućine i popiti (slika 1.) (18).

Zaključak

Poštovanjem bitnih aspekata sigurne i pravilne primjene lijeka s gledišta pacijenta, a u sprezi s inovativnim tehnologijama i kompetentnim stručnjacima farmaceutske industrije, uspješno je razvijen i odobren novi farmaceutski oblik lijeka Sumamed® – tablete za oralnu suspenziju. Temeljem poznavanja potreba i dobne strukture pacijenata te njihovih problema pri primjeni lijeka, a sukladno suvremenim znanstvenim, stručnim i regulatornim smjernicama za razvoj farmaceutskih oblika lijekova, tablete za oralnu suspenziju azitromicina namijenjene su poboljšanju adherencije i unaprijeđenju ishoda liječenja u pedijatrijskoj skupini (djeca > 45 kg) i gerijatrijskoj skupini bolesnika, a posebno onih s disfagijom različite etiologije.



SLIKA 1. Prikaz pripreve oralne suspenzije Sumameda® iz oblika tablete za oralnu suspenziju. Tabletu je potrebno suspendirati miješanjem u pola čaše tekućine (voda, sok od jabuke ili naranče) dok se ne dobije fina suspenzija namijenjena oralnoj primjeni

LITERATURA

1. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:937–48. DOI: 10.1007/s00228-012-1417-0.
2. Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahm LJ. Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study. *Int J Pharm* 2016;510:386–93. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.056.
3. Notenboom K, Leufkens HGM, Vromans H, Bouvy ML. Learning from patients: Identifying design features of medicines that cause medication use problems. *Int J Pharm* 2017;517:128–34. DOI: org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.004.
4. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of

- medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther* 2013;35:1225–46. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.06.007.
5. Batchelor H, Kaukonen AM, Klein S, Davit B, Ju R, Ternik R, Heimbach T, Lin W, Wang J, Storey D. Food effects in paediatric medicines development for products co-administered with food. *Int J Pharm* 2018;536:530–35. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.011.
 6. Cilurzo F, Musazzi UM, Franze S, Selmin F, Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today* 2018;23:251–59. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.10.003.
 7. Messerli M, Aschwanden R, Buslau M, Hersberger KE, Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1687–99. DOI: 10.2147/PPA.S142653.
 8. Lau ETL, Steadman KJ, Mak M, Cichero JAY, Nissen LM. Prevalence of swallowing difficulties and medication modification in customers of community pharmacists. *J Pharm Pract Res* 2015;45:18–23. DOI: org/10.1002/jppr.1052.
 9. Marquis J, Schneider MP, Payot V, Cordonier AC, Bugnon O, Hersberger KE, Arnet I. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm-Net* 2013;35:1130–36. DOI: 10.1007/s11096-013-9836-2.
 10. EMA, 2013. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Datum pristupa: 13. 7. 2018.
 11. WHO, 2012. Development of Paediatric Medicines: Points to Consider in Formulation. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Rev3-Paediatric-MedicinesDevelopment_QAS08-257Rev3_17082011.pdf. Datum pristupa: 13. 7. 2018.
 12. Ternik R, Liu F, Bartlett JA, Khong YM, Thiam Tan DC, Dixit T, Wang S, Galella EA, Gao Z, Klein S. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: Report from an M-CERSI pediatric formulation workshop. *Int J Pharm* 2018;536:570–81. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.088.
 13. Stegemann S. Towards better understanding of patient centric drug product development in an increasingly older patient population. *Int J Pharm* 2016;512:334–42. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.051.
 14. Page S, Coupe A, Barrett A. An industrial perspective on the design and development of medicines for older patients. *Int J Pharm* 2016;512:352–54. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.008.
 15. Quinn HL, Hughes CM, Donnelly RF. Novel methods of drug administration for the treatment and care of older patients. *Int J Pharm* 2016;512:366–73. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.01.050.
 16. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao WK, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, Paudel A, Orlu M. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm* 2017;523:327–35. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.018.
 17. Thomson WM. Dry mouth and older people. *Aust Dent J* 2015;60(Suppl 1):54–63. DOI: 10.1111/adj.12284.
 18. Sažetak opisa svojstava lijeka Sumamed® u obliku tableta za oralnu suspenziju. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijevovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-01-335-336-14330.pdf. Datum pristupa: 13. 7. 2018.
 19. Stegemann S, Gosch M, Breikreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *Int J Pharm* 2012;430:197–206. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.022.
 20. Huang R, Zhang Y, Wang T, Shen L, Zhang Z, Wang Y, Quan D. Creation of an assessment system for measuring the bitterness of azithromycin-containing reverse micelles. *AJPS* 2018:1–10. (In Press) DOI: org/10.1016/j.ajps.2018.02.001.
 21. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs* 2014;74:1871–89. DOI: 10.1007/s40265-014-0297-2.
 22. Tung NT, Tran CS, Nguyen TL, Hoang T, Trinh TD, Nguyen TN. Formulation and biopharmaceutical evaluation of bitter taste masking microparticles containing azithromycin loaded in dispersible tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2018;126:187–200. DOI: org/10.1016/j.ejpb.2017.03.017.
 23. Walsh J, Ranmal SR, Ernest TB, Liu F. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *Int J Pharm* 2018;536:547–62. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.017.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Ivan Pepić, mag. pharm.
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Sveučilište u Zagrebu
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb
e-mail: ipepic@pharma.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. 7. 2018./July 12, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

5. 9. 2018./September 5, 2018

