

ANTIBIOTIKI, JOJ, KAKO SO GRENKI!

ANTIBIOTICS, OH, HOW BITTER THEY ARE!

AVTORICA / AUTHOR:

Teja Brajnik, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: teja.brajnik@kclj.si



1 UVOD

Okusnost oziroma palatabilnost zdravila je kombinacija več organoleptičnih lastnosti, med katere sodijo vonj, okus, priokus in tekstura oziroma občutek v ustih. Okusnost je ključna za zagotavljanje bolnikovega sprejemanja zdravila in ustreznega sodelovanja pri zdravljenju (1). Ena najpomembnejših lastnosti zdravil, zaradi katerih jih bolniki zavračajo, je njihov okus. Z vidika okusa so še posebej slabo sprejeta zdravila, ki so zelo grenka (2). To velja predvsem za pediatrično populacijo, ki je bistveno bolj nagnjena k sladkemu kot h grenkemu okusu (3).

Grenke učinkovine predstavljajo težavo predvsem pri pripravi zdravil za otroke. Pri zdravilih za odrasle grenak okus enostavno prekrijemo z oblaganjem tablet ali s pripravo zdravila v obliki kapsul; te farmacevtske oblike pa niso primerne za

POVZETEK

Okus zdravila je bistvenega pomena za njegovo pravilno uporabo. Večina učinkovin je zelo grenkih, zaradi česar lahko pride do zavračanja zdravila ali celo do bruhanja ob njegovem zaužitju. Uporaba zdravila nedosledno glede na navodilo lahko vodi v neustrezno zdravljenje, kar je še posebej pomembno pri uporabi antibiotikov. Problem grenkega okusa je še izrazitejši pri majhnih otrocih, saj pri njih prevladujejo zdravila v obliki peroralnih tekočin ali praškov, kjer je prekrivanje okusa bistveno težje kot pri tabletah ali kapsulah. Otroci so tudi bolj občutljivi na grenak okus kot odrasli. Prav tako se še ne zavedajo, kako pomembna je pravilna uporaba zdravila za klinični izid zdravljenja. Zaradi vsega tega se danes razvijajo številne nove metode, s katerimi bi naredili zdravila bolj sprejemljiva z vidika okusa.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, grenak okus, izid zdravljenja, otroci

ABSTRACT

The taste of a medicine is essential for its proper use. Most active pharmaceutical ingredients are highly bitter, which can lead to rejection of the medicine or even vomiting when taken. Inconsistent adherence to the prescribed medication regimen may result in inadequate treatment, which is particularly important in the case of antibiotics. All this is even more pronounced in young children, as medicines for this population are predominantly administered in the form of oral liquids or powders, where it is much more difficult to mask the taste than in tablets or capsules. Children are also more sensitive to bitter taste than adults. Furthermore, they are not yet aware of the importance of proper use of medicine for the final treatment outcome. For all these reasons, numerous new approaches are currently being developed to make such medicines more acceptable in terms of taste.

KEY WORDS:

antibiotics, bitter taste, children, treatment outcome

mlajše otroke (4). Za njih so najbolj primerne tekoče peroralne farmacevtske oblike, saj omogočajo enostavno požiranje in prilagajanje odmerka. Prilagodljivost pri odmerjanju omogoča uporabo iste formulacije v širokem starostnem



razponu. Odmerek zdravila preprosto prilagodimo z odmerjanjem ustreznega volumna zdravila. Optimalen volumen odmerka za otroke mlajše od 5 let naj bi bil do 5 mililitrov, za vse ostale pa do 10 mililitrov. Težavo lahko predstavljajo veliki odmerki. Za zagotavljanje majhne prostornine odmerka je zato včasih potrebna višja koncentracija učinkovine, čeprav to lahko okrepi grenek okus (1).

Pri študijah, ki se nanašajo na okus zdravil, težavo predstavlja dejstvo, da je večina izvedenih na odrasli populaciji. Odrasli imajo višjo toleranco do uporabe zdravil grenkega okusa. Poleg tega se bolj zavedajo, kako pomembna je pravilna uporaba zdravila za končni izid zdravljenja. Zato so lahko nekatera zelo grenka zdravila za odrasle sprejemljiva, za otroke pa ne (3).

Antibiotiki sodijo med najpogostejše predpisana zdravila za otroke. Njihova uporaba je v pediatrični populaciji bistveno večja kot pri odraslih, znotraj pediatrične populacije pa je bistveno večja pri mlajših kot pri starejših otrocih (5). Pri zdravljenju katerekoli pediatrične okužbe je dosledno jemanje antibiotikov bistveno za uspešen izid zdravljenja (6). Poleg tega je dosledno upoštevanje navodil za uporabo izjemnega pomena za preprečevanje razvoja mikrobne odpornosti (7). Predpisovalci zdravil bi morali zato pri zdravljenju neprijetnega okusa upoštevati tudi to lastnost (2).

V Sloveniji je bilo leta 2015 med ambulantno predpisanimi recepti za otroke na 1000 receptov predpisanih kar 636 receptov za antibiotike. Med njimi so prevladovali penicilini s 515 recepti. Tem so sledili makrolidi in linkozamidi, za katere je bilo predpisanih 71 receptov. Na tretjem mestu po pogostosti predpisovanja so bili sulfonamidi in trimetoprim s 23 recepti. Četrti po pogostosti so bili ostali betalaktamski

antibiotiki (17 receptov), med katerimi so prevladovali cefalosporini druge generacije (15 receptov). Za vse ostale antibiotike je bilo skupno predpisanih le 10 receptov (8).

Na izbiro antibiotika za zdravljenje določene okužbe običajno vpliva več dejavnikov, med katere sodijo verjetni povzročitelji okužbe in njegova občutljivost na antibiotik, mesto okužbe in resnost okužbe. Poleg tega se upoštevajo otrokova starost, znane alergije, način uporabe, biološka uporabnost, stranski učinki in toksičnost zdravila. Okus antibiotika in otrokova sposobnost prenašanja tega okusa pa sta pogosto spregledana. Podatki iz različnih študij kažejo, da so cefalosporini prijetnejšega okusa kot penicilini in makrolidi. Zdravniki bi morali pri predpisovanju bolj upoštevati tudi okus zdravila, saj ta bistveno vpliva na doslednost njegove uporabe s predpisom. Nekateri antibiotiki so namreč tako neprijetnega okusa, da bi jih bilo smiselno predpisovati samo po uspešnem predhodnem testiranju njihove sprejemljivosti pri posameznem otroku (6).

2 ZAZNAVANJE OKUSA

Okus zaznavamo z okušalnimi brbončicami, ki so razporejene po jeziku in mehkem nebu (9). Vsaka okušalna brbončica vsebuje do 100 okušalnih celic (2). Te so povezane v snop in imajo na membranah okušalne receptorje. Okušalne brbončice imajo na površini odprtino z izrastki, na katere se vežejo molekule iz sline (9). Za zaznavanje okusa se mora zato zdravilo najprej raztopiti v slini, kar omogoči vezavo molekul na okušalne receptorje in s tem prenos signala preko živčnih prenašalcev v ustrezne predele možganov, kar omogoči zaznavo okusa (10).

Poznamo pet osnovnih okusov, ki so sladko, slano, kislo, grenko in umami (2). Umami so na seznam osnovnih okusov dodali kot zadnjega in predstavlja okus nekaterih aminokislin, kot sta glutamat in aspartat (11). Po novejših raziskavah so različni predeli jezika različno občutljivi za zaznavanje okusov. A ne glede na lego se receptorji za okus odzivajo na vse okuse, s čimer so ovrgli staro teorijo o prostorsko omejeni zaznavi različnih okusov (2).

Za zaznavanje grenkega okusa imamo 25 različnih receptorjev, ki sodijo v družino okušalnih receptorjev tipa 2 (T2R) (4). Geni za receptorje za grenak okus spadajo v družino genov *TAS2R*. Družina vsebuje 33 različnih genov, med katerimi jih je funkcionalnih 25 (12). Zaradi genetskega polimorfizma v genu *TAS2R38*, ki spada v družino genov

KLJUČNA SPOROČILA

- Grenak okus je pomemben razlog, zaradi katerega bolniki zavračajo zdravljenje.
- Tradicionalne metode za prekrivanje grenkega okusa temeljijo na dodajanju snovi, ki izboljšajo okus zdravila.
- Drugi pristopi vključujejo fizično ločitev učinkovine od receptorjev za grenko in kemično modifikacijo učinkovine.
- Za tekoče farmacevtske oblike se uporablja vgradnja učinkovin v večkratne emulzije, dodatek zaviralcev grenkosti ter povečanje viskoznosti formulacije.
- Sodobni pristopi stremijo k nevtralnemu, a ne pretirano prijetnemu okusu, ki bi lahko povečal tveganje za nenamerno zastrupitev, še posebej pri otrocih.

TAS2R, ljudje zaznavamo grenek okus zelo različno. Prava genetski polimorfizem je razlog, zakaj otroci tako različno sprejmejo zdravila grenkega okusa. Primera spojin z grenkim okusom sta kinin in kofein (4).

3 OCENA GRENKOSTI

Za določanje grenkosti se uporablja senzorična analiza, ki vključuje najrazličnejše preskuse. Na osnovi senzoričnih lastnosti, kot so okus, vonj, tekstura in videz, se določa preference uporabnikov glede določenega izdelka (13). Senzorične preskuse delimo na hedonske in analitične. Pri analitičnih preskusih določamo intenzivnost določenega občutka, na primer grenkosti, pri hedonskih preskusih pa samo všečnost nekega izdelka (14).

Pri hedonskih preskusih, ki jih imenujemo tudi afektivni preskusi, sodelujejo nešolani preskuševalci, ki lahko sprejemljivost izdelka ocenjujejo na dva načina. Pri prvem z uporabo preprostih lestvic ocenjujejo stopnjo všečnosti vzorca, torej kako jim je vzorec všeč. Pri drugem načinu pa z uporabo preskusa s primerjavo v parih, ki ga imenujemo tudi prednostni preskus, določamo, kateri vzorec je uporabniku bolj všeč (15).

Analitični preskusi, ki jih delimo na preskuse razlikovanja, preskuse z uporabo lestvic in opisno analizo, so bolj sistematični, pri njih sodelujejo izbrani in večinoma šolani preskuševalci z ustreznimi senzoričnimi sposobnostmi. Pri preskusih razlikovanja preskuševalci ugotavljajo, ali med dvema ali več vzorci obstajajo zaznavne razlike. Pri preskusih z uporabo lestvic ali razredov ocenjujejo ali primerjajo eno ali več senzoričnih lastnosti vzorca. Določa se intenzivnost senzorične lastnosti, lahko pa se na ta način določa tudi stopnja všečnosti ali sprejemljivosti izdelka. Opisna analiza je postopek, kjer se zaznane senzorične lastnosti izdelka opisujejo in to običajno v takšnem vrstnem redu, kot jih zaznamo. Tu gre za popoln senzorični opis, ki upošteva vse občutke, ki jih preskuševalec med ocenjevanjem izdelka zazna (15). Preskuševalci, ki sodelujejo v teh preskusih, so lahko za to usposobljeni oziroma šolani ali neusposobljeni oziroma laiki. Človeške zaznave so vedno subjektivne in njihove ocene niso dokončne. Glavni namen je izvajanje veljavnih in zanesljivih preskusov, ki omogočajo sprejemanje premišljenih odločitev o končnem izdelku. Poleg senzorične analize se danes uporabljajo tudi nove metode, ki temeljijo na tehnologiji. Med drugim se uporabljajo biometrične meritve, umetni čutilni organi in umetna inteli-

genca (11). Med novejšimi metodami je najpogostejša uporaba elektronskega jezika, naprave, ki lahko zazna intenzivnost določenega okusa (13). Elektronski jezik je zasnovan za analizo tekočih vzorcev s posnemanjem človeškega okušalnega sistema. Sestavljen je iz niza elektrokemijskih senzorjev, kot so potenciometrični, voltametrični ali impedančni senzori, ki se odzivajo na raztopljene spojine v vzorcu. Interakcije med sestavinami vzorca in senzori povzročijo električne signale, ki se nato obdelajo z multivariantnimi oziroma kemometričnimi metodami in metodami prepoznavanja vzorcev. Na ta način je mogoče razlikovati in razvrščati vzorce ter po ustrezni kalibraciji napovedovati posamezne lastnosti, povezane z okusom (16). Po podatkih različnih študij je elektronski jezik učinkovito orodje za hitro oceno senzoričnih lastnosti vzorcev, pri čemer rezultati dobro korelirajo s senzoričnim vrednotenjem pri ljudeh (17). Poleg zmožnosti hitrega testiranja večjega števila formulacij so prednosti elektronskega jezika še objektivnost pridobljenih rezultatov in možnost testiranja snovi, ki zaradi toksičnosti niso primerne za preskušanje na ljudeh (18).

4 PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA

Poznamo različne načine za prekrivanje grenkega okusa, med katerimi se običajno uporabljata dva. Pri prvem zmanjšamo topnost učinkovine v mediju, ki ustreza pH sline, ki je med 5,6 in 6,8, pri drugem pa preprečimo interakcijo učinkovine z receptorji za grenko (19).

Tradicionalne metode za prekrivanje neprijetnega okusa temeljijo na dodajanju korigensov okusa, med katerimi se najpogosteje uporabljajo sladila in arome. Poleg tradicionalnih poznamo še metode, ki ustvarijo fizično pregrado med učinkovino in receptorji za grenko, med katere sodijo oblaganje, mikrokapsuliranje in granuliranje ter metode, ki temeljijo na kemični modifikaciji učinkovine, med katerimi najdemo kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami ter pripravo slabo topnih predzdravil in soli. Metode, ki ustvarijo fizično pregrado, in metode, ki temeljijo na kemični modifikaciji učinkovine, za doseganje zadostnega učinka skoraj vedno potrebujejo dodatek sladil in arom (20).

Sodobni pristopi prekrivanja grenkega okusa temeljijo na pripravi zdravil nevtralnega okusa. Zdravilo, ki je preveč prijetnega okusa, lahko povzroči nenamerno zastrupitev, še posebej pri otrocih. Na ta način se lahko izognemo tudi osebnim preferencam glede okusov in različnim dojemanjem sladil (21).



4.1 PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA S KORIGENSI OKUSA

Te tradicionalne metode temeljijo na prekrivanju grenkega okusa zdravila predvsem z uporabo sladil, arom in modifikatorjev viskoznosti. Sladila, ki se najpogosteje uporabljajo za prekrivanje grenkega okusa pri zdravilih, so saharoza, sorbitol in sukraloza, med aromami pa prevladujejo jagoda, pomaranča in »okus po žvečilnem gumiju«. Za povečanje viskoznosti se običajno uporabljajo glicerol, raztopina sorbitola in ksantan gumija. S povečanjem viskoznosti tekočih peroralnih zdravil se izboljša občutek v ustih in oteži dostop učinkovine do receptorjev za okus v ustih (20).

Sladila delimo na naravna, med katera sodijo glukoza, fruktoza, saharoza in maltoza, ter umetna, med katera sodijo saharin, aspartam in ciklmat (20). Za umetna sladila je značilen grenek in/ali kovinski pookus. Pri saharinu in acesulfamu K je grenek pookus posledica aktivacije določenih receptorjev T2R, ki so receptorji za grenko. Kovinski pookus pa se pojavlja zaradi aktivacije vaniloidnega receptorja 1 (TRPV1), ki je odgovoren za značilen kovinski okus (22).

Poleg sladil, arom in modifikatorjev viskoznosti se lahko uporabljajo tudi kisline in aminokisline. Med kislinami prevladuje citronska kislina, najverjetneje zaradi prijetne in znane arome ter okusa po citrusih. Aminokisline delujejo preko različnih mehanizmov, pri čemer glicin in alanin izboljšata okus zaradi lastne sladkosti in potencialne kompetitivne vezave na receptorje za grenko. Glutamat in aspartat ojačata okus po umamiju, L-arginin pa ojača okus po sladkem (20). Prekrivanje grenkega okusa z dodatkom korigensov okusa običajno ni dovolj, še posebej pri zelo grenkih ali zelo dobro topnih učinkovinah. V takih primerih je potrebna kombinacija z neko drugo metodo za prekrivanje okusa (21).

4.2 OSTALE METODE ZA PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA

- **Prikrivanje okusa z oblaganjem:** Je ena najpogostejše uporabljenih metoda za prekrivanje neprijetnega okusa. Za oblaganje se uporabljajo polimeri, lipidi in sladkorji, in sicer v kombinacijah ali posamezno. Obloge so lahko enoslojne ali večslojne. Za prekrivanje okusa grenkih učinkovin so potrebne večslojne obloge. (23). Pri izjemno grenkih učinkovinah oblaganje celotne farmacevtske oblike ni vedno dovolj za prekrivanje okusa. V teh primerih je boljše oblaganje trdih delcev učinkovine ali granul. Do prekrivanja okusa pride s preprečitvijo stika med učinkovino in receptorji za grenko (24).
- **Mikrokapsuliranje:** Pri mikrokapsuliranju učinkovino, ki je v obliki trdnih delcev ali majhnih kapljic, inkapsuliramo v polimerno ogrodje, ki po zaužitju preprečuje raztapljanje učinkovine v ustni votlini in s tem zaznavanje grenkega okusa (23).
- **Granuliranje:** Pri granuliranju se grenka učinkovina skupaj s pomožnimi snovmi (arome, polimeri, lipidi) s postopki granuliranja (npr. suho, vlažno, s talinami) pretvori v granule ali zrnca z vgrajeno grenko učinkovino. Do prekrivanja okusa pride, ker se zmanjša izpostavljenost jezika grenki učinkovini (25).
- **Kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami:** Ionsko izmenjevalne smole so polimeri, ki so sposobni izmenjati določene ione znotraj polimera z ioni v okoliški raztopini. Gre za polielektrolite z visoko molekulsko maso, ki so v vodi netopni. Grenke učinkovine se vežejo z izmenjevalno reakcijo, pri čemer nastane kompleks učinkovina - ionsko izmenjevalna smola (19). Z vezavo se prepreči stik učinkovine z receptorji za grenko, zaradi česar pride do prekrivanja okusa (25). Za prekrivanje okusa se uporabljajo šibke anionske ali šibke kationske izmenjevalne smole, odvisno od narave učinkovine, katere okus želimo prekriti (19).
- **Priprava predzdravil in slabo topnih soli:** Predzdravila so farmakološko neaktivne spojine, ki jih mora telo v procesu presnove pretvoriti v aktivno obliko. S pripravo predzdravila se zmanjša topnost učinkovine v slini ali afiniteta zdravila za receptorje za grenko (25). Drug način, s katerim zmanjšamo topnost učinkovine v slini, pa je pretvorba vodotopne učinkovine v obliko soli, ki je slabše topna v vodi (25).
- **Tvorba inkluzijskih kompleksov:** Za pripravo inkluzijskih kompleksov se uporabljajo ciklodekstrini. To so ciklični polisaharidi, ki tvorijo inkluzijske komplekse z molekulami grenke učinkovine. Ciklodekstrin tvori obroč, v katerega se ujame molekula učinkovine. S tem se zmanjša število prostih molekul učinkovine, ki so na voljo za interakcijo z receptorji za okus (20). Najpogosteje se uporablja β -ciklodekstrin, ki ima slahek okus (23). Pri pripravi inkluzijskih kompleksov se moramo zavedati, da nekatere spojine ne tvorijo interakcij s ciklodekstrini, možno pa je tudi, da je v notranjost ujet samo del učinkovine, ki pa ni nujno tisti, ki daje grenek okus (21).
- **Vključevanje v večkratne emulzije:** Večkratne emulzije so kompleksni grobodisperzni sistemi, pri katerih je notranja faza sama po sebi emulzija. Glede na vrsto zunanje in notranje faze jih delimo na emulzije tipa voda-v-olju-v-vodi (V/O/V) ter olje-v-vodi-v-olju (O/V/O). V obeh primerih za stabilizacijo nastalega sistema potrebujemo kombi-

nacijo lipofilnih in hidrofilnih površinsko aktivnih snovi (26). Do prekrivanja okusa pride, ker je učinkovina ujeta v notranji vodni (pri emulzijah V/O/V) ali notranji oljni (pri emulzijah O/V/O) fazi emulzije (19).

- **Tvorba gela:** Prekrivanje grenkega okusa je v tem primeru posledica tvorbe v vodi netopnega gela na površini tablete. Primer spojine, ki lahko tvori takšen gel, je natrijev alginat. Če tableto obložimo z natrijevim alginate in nato še s slojem kalcijevega glukonata, bo natrijev alginat v prisotnosti sline reagiral z dvovalentnim kalcijem in tvoril v vodi netopen gel (27).
- **Zaviralci grenkosti:** Z uporabo zaviralcev grenkosti naj bi dobili zdravilo nevtralnega okusa. Te spojine se namreč vežejo na receptorje za grenko in s tem preprečijo zaznavo grenkega okusa učinkovine. Primeri takih spojin so natrijev acetat, natrijev glukonat in adenzin 5'-monofosfat, za katere so dokazali učinkovitost s senzorično analizo in jim je ameriška Agencija za hrano in zdravila podelila status splošno priznane kot varne (angl. generally recognized as safe, GRAS). Na tržišču obstaja tudi nekaj lastniških izdelkov, ki jih tržijo kot zaviralce grenkosti, njihove sestavine pa zaenkrat niso znane (20). Težava pri zaviralcih grenkosti je, da so pogosto ozko specifični za posamezne receptorje za grenko in zato ne preprečijo zaznave okusa na vseh receptorjih. Tako je možno, da učinkovina in zaviralec grenkosti delujeta na različne receptorje, zaradi česar ne pride do prekrivanja grenkega okusa (28).
- **Čokolada:** Zanimiva je študija, ki so jo izvedli v Avstraliji. Ugotavljali so, ali čokolada, ki jo zaužijemo neposredno

pred zdravilom, zmanjša grenkost tega zdravila. Uporabili so zdravila, ki so vsebovala klindamicin, flukloksacilin ali kinin. Uporabili so tri vrste čokolade, belo, mlečno in temno, saj jih je zanimalo tudi, ali obstajajo razlike med vrstami. Ugotovili so, da vse tri vrste čokolade znatno zmanjšajo grenkost in s tem izboljšajo sprejemljivost vseh treh zdravil. Pomembno pa je tudi to, da je čokolada hrana in zato ni primerna za uporabo pri zdravilih, ki jih ne smemo zaužiti skupaj s hrano (29).

5 SKLEP

Prekrivanje grenkega okusa pri peroralnih zdravilih je bistvenega pomena za uspešno zdravljenje. Kljub številnim metodam, s katerimi lahko prekrijemo okus zdravila, imamo danes na tržišču še vedno veliko zdravil, ki so zelo grenka. Posledica grenkega okusa je zavračanje teh zdravil. Še večjo težavo glede okusa kot industrijsko izdelana zdravila predstavljajo magistralno pripravljena zdravila, pri katerih se za prekrivanje okusa uporabljajo predvsem sladila in arome, kar pri zelo grenkih učinkovinah ni dovolj. V teh primerih bi bistveno izboljšanje dosegli z zaviralci grenkosti, ki bi jih lahko dodali tem zdravilom že med samim postopkom izdelave. Trenutno dostopni zaviralci grenkega okusa delujejo selektivno na posamezne receptorje za grenko,

Preglednica 1: Nekaj primerov prekrivanja okusa antibiotičnih učinkovin, ki jih najdemo v literaturi (2, 4, 19, 23, 25, 27).

Table 1: Examples of taste masking of antibiotic drugs reported in the literature (2, 4, 19, 23, 25, 27).

Način prekrivanja neprijetnega okusa	Zdravilna učinkovina	Sredstvo oz. način za prekrivanje okusa
Korigensi okusa	levofloksacin cefuroksim aksetil	aspartam, sukraloza, natrijev saharin stearinska kislina in sukroza
Mikrokapsuliranje	levofloksacin klaritromicin ampicilin trihidrat	eudragit E 100 in celulzni acetat eudragit E 100, gliceril monostearat natrijeva karboksimetilceluloza
Granuliranje	eritromicin	alginska kislina
Kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami	ciprofloksacin eritromicin azitromicin	indion 234 (kationski izmenjevalec) carbomer 934 (kationski izmenjevalec) amberlite IR 4B, Dowex 2 (anionska izmenjevalca)
Priprava predzdravil	klindamicin kloramfenikol eritromicin	priprava alkilnega estra priprava palmitatnega ali fosfatnega estra priprava alkilnega estra
Tvorba inkluzijskih kompleksov	metronidazol benzoat	γ-ciklodekstrin

zaradi česar niso vedno učinkoviti. Velik napredek bi pomenilo odkritje zaviralca grenkosti, ki bi deloval na vse receptorje za grenko, oziroma njihova kombinacija, s katero bi dosegli primerljiv učinek.

6 LITERATURA

- Ogbonna JDN, Cunha E, Attama AA, Ofokansi KC, Ferreira H, Pinto S, Gomes J, Marx IMG, Peres AM, Lobo JMS, Almeida IF. Overcoming Challenges in Pediatric Formulation with a Patient-Centric Design Approach: A Proof-of-Concept Study on the Design of an Oral Solution of a Bitter Drug. *Pharmaceutics*. 2022;15(11):1331. doi:10.3390/ph15111331.
- Ganraj PM, Gaikwad VS. Taste Masking Techniques for Bitter drugs: A review. *Int J Novel Res Dev*. 2024;9(6):e442-e459.
- Ranmal SR, Nhouchi Z, Keeley A, Adler L, Lavarde M, Pensé-Lhéritier AM, et al. Taste assessment for paediatric drug Development: a comparison of bitterness taste aversion in children versus Naïve and expert young adult assessors. *Int J Pharm*. 2023;647:123494. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123494.
- Abraham J, Mathew F. Taste Masking of Paediatric Formulation: A Review on Technologies, Recent Trends and Regulatory Aspects. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(1):12-19.
- Hsia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielicki JA. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):67-75. doi:10.1016/S1473-3099(18)30547-4.
- Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):293-297. doi:10.1136/archdischild-2011-300909.
- Vallet T, Bensouda Y, Saito J, Mathiesen L, Pokharkar V, Klingmann V, et al. Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1721. doi:10.3390/pharmaceutics13101721.
- Čizman M, Plankar Srovin T, Sočan M, Korošec A, Ahčan J, Bajec T. Ambulantna poraba antibiotikov pri otrocih v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2017;86(5-6):185-194. doi:10.6016/ZdravVestn.2474.
- Lawless HT, Heymann H. *Sensory Evaluation of Food*. 2nd Ed. Springer Science+Business Media; 2010: 27-28.
- Zhang F, Lin L, Wang Z, Li H. Evaluation, correction and masking methods for unpleasant tastes of drugs: A comprehensive review. *Int J Pharm*. 2025;683:126008. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.126008.
- Koyuncu G. Sensory analysis methods and quality characteristics of foods. In: Vilela A, editor. *Sensory Analysis in Food Science: Integration of Emo-Sensory Studies, Sensory Tests, and Artificial Intelligence*. London: IntechOpen; 2025. doi:10.5772/intechopen.1012198.
- Wooding SP, Ramirez VA, Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health. *Evol Med Public Health*. 2021;9(1):431-447. doi:10.1093/emph/eoab031.
- Clapham D, Belissa E, Inghelbrecht S, Pensé-Lhéritier AM, Ruiz F, Sheehan L, et al. A Guide to Best Practice in Sensory Analysis of Pharmaceutical Formulations. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2319. doi:10.3390/pharmaceutics15092319.
- Mars M, van der Kruijsen M. *Sensory Nutrition: the role of sensory properties of foods in nutrition and health*. Wageningen: Wageningen University; 2025 [citirano 2026 Aug 27]. Dostopano na: <https://pressbooks.pub/sensoryscience/chapter/methodology-a-crucial-difference/#return-footnote-148-1>
- Golob T, Korošec M, Bertoncelj J, Kropf U. Senzorična analiza: metode in preskuševalci. *Acta Agric Slov*. 2005;85(1):55-66. doi:10.14720/aas.2005.85.1.15259.
- Vanaraj R, IP B, Mayakrishnan G, Kim IS, Kim SC. A Systematic Review of the Applications of Electronic Nose and Electronic Tongue in Food Quality Assessment and Safety. *Chemosensors*. 2025;13(5):161. doi:10.3390/chemosensors13050161.
- Cho S, Moazzem MS. Recent Applications of Potentiometric Electronic Tongue and Electronic Nose in Sensory Evaluation. *Prev Nutr Food Sci*. 2022;27(4):354-364. doi:10.3746/pnf.2022.27.4.354.
- Marx IMG, Peres AM. Sensory analysis using electronic tongues. In: *Innovative Food Analysis*. 2021. doi:10.1016/B978-0-12-819493-5.00012-1.
- Tripathi A, Parmar D, Patel U, Patel G, Daslaniya D, Bhimani B. Taste Masking: A Novel Approach For Bitter And Obnoxious Drugs. *J Pharm Sci Biosci Res*. 2011;1(3):136-142.
- Paul S, Yoo O, Locher C, Lim LY. Ingredients to Mask the Aversive Taste of Medicines: Lessons from the Pharmaceutical and Food Industries and Home Remedies Adopted by Caregivers. *Foods*. 2026;15(8):1413. doi:10.3390/foods15081413.
- Andrews D, Salunke S, Cram A, Bennett J, Ives RS, Basit AW, et al. Bitter-blockers as a taste masking strategy: A systematic review towards their utility in pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;158:35-51. doi:10.1016/j.ejpb.2020.10.017.
- Riera CE, Vogel H, Simon SA, le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(2):R626-R634. doi:10.1152/ajpregu.00286.2007.
- Vummaneni V, Nagpal D. Taste Masking Technologies: An Overview and Recent Updates. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012;3(2):510-524.
- Siew A. Coating for Tastemasking. *Pharm Technol*. 2018;42(9):26-32.
- Lohare RS, Makka KA, Ghatole S, Roy S, Kardile PK, Kaity S. Strategies for beating the bitter taste of pharmaceutical formulations towards better therapeutic outcomes. *RSC Pharm*. 2025;2(1):59-81. doi:10.1039/D4PM00191E.
- Gupta AK, Madaan S, Dalal M, Kumar A, Mishra DN, Singh SK, et al. Practical Approaches for Taste Masking of Bitter Drug: A Review. *Int J Drug Deliv Technol*. 2010;2(2):56-61.
- Sonawane VM, Saiffee M, Shinde NY, Hawaldar AH, Pawar NA. An update of taste masking methods and evaluation techniques. *Der Pharmacia Lettre*. 2010;2(6):1-15.
- Cherian S, Lee BS, Tucker RM, Lee K, Smutzer G. Toward Improving Medication Adherence: The Suppression of Bitter Taste in Edible Taste Films. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:8043837. doi:10.1155/2018/8043837.
- Truong S, Tang EKY, Khan RN, Nguyen MN, von Ungern Sternberg BS, Yeo AWY, et al. Prior administration of chocolate improves the palatability of bitter drugs: The Choc-with-Med study. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1267-1273. doi:10.1111/jpc.15448.