Tworzenie zawiesin z gotowych doustnych postaci leku jako sposób na personalizację farmakoterapii dostosowanej do wieku pacjenta

Natalia Faron

Szpital Św. Rafała, Kraków

Adres do korespondencji: Natalia Faron, Apteka Szpitalna, Szpital Św. Rafała, ul. Bochenka 12, 30-693 Kraków, e-mail: natalia.faron@scanmed.pl

Making extemporaneous suspensions from solid oral dosage forms as the way of age-appropriate personalized pharmacotherapy · Difficulties of the oral solid dosage form intake are particularly often among paediatric population and geriatric patients, who suffer from dysphagia. Also, the unadjusted dose can make the drug dispense impossible. For those patients, there is a possibility to prepare personalized liquid dosage form in the hospital pharmacy. There, the suspension can be made using oral solid form – tablets or capsules – which are available on the market. The suspension base can be made of common easily available ingredients such as simple syrup or cellulose derivatives' gels. The type of the additions used significantly change the suspension properties and affect its physical, chemical and microbiological stability as well as impact on the suspended drug bioavailability. This article presents examples of the suspensions' recipes, containing furosemide, spironolactone and omeprazole prepared from oral dosage forms and pharmaceutical ingredients available on the market.

Keywords: suspension, bioavailability, oral solid dosage form, dysphagia, paediatric population.

© Farm Pol, 2018, 74 (4): 254–259

Zawiesiny

Zawiesina to układ niejednorodny, składający się z dwóch faz: rozproszonej (substancja lecznicza) i rozpraszającej (vehiculum), o jednakowym rozproszeniu cząstek, gdzie cząstki fazy rozproszonej mają wymiar poniżej 100 µm. W układzie tym nie powinno dochodzić do tworzenia się aglomeratów substancji zawieszonej, może natomiast występować zjawisko sedymentacji, lecz musi być ono łatwo niwelowane poprzez wytrząsanie zawiesiny. Układ ten musi być stabilny pod względem fizykochemicznym oraz mikrobiologicznym. Stworzenie zawiesiny

to sposób na uzyskanie płynnej formy leku dla nierozpuszczalnej w wodzie substancji. Poprzez dodatek składników słodzących i poprawiających smak można zamaskować gorzki smak leku [1].

Komu dedykowane są leki w postaci zawiesin?

Pacjenci pediatryczni

Dziecięca farmakoterapia na całym świecie jest wciąż wyzwaniem. Wiele leków nie posiada rejestracji do stosowania u dzieci, mimo to są u nich stosowane *off-label*. Dodatkowo, w większości niedostępne są postaci leków dostosowane do wieku dziecka [2–4]. Najbardziej odpowiednimi formami do podawania pacjentom pediatrycznym są płynne postaci leków. Jest to najlepsza fizjologiczna droga podania, szczególnie dla małych dzieci, które ze względu na ryzyko zadławienia nie mogą przyjąć tabletki czy kapsułki [5, 6]. Na rynku farmaceutycznym jedynie niewielka część leków występuje w postaci gotowych roztworów lub zawiesin, dlatego dzieciom powszechnie przepisane są stałe formy leków [7]. Mogą one być nieakceptowane przez pacjentów pediatrycznych ze względu na duży rozmiar tabletki/kapsułki, której małe dziecko nie będzie w stanie połknąć. Często również dostępne w sprzedaży leki w postaci tabletek i kapsułek zawierają dawkę leczniczą dostosowaną dla osoby dorosłej, a zbyt wysoką do terapii dziecka [3, 7, 8]. Powyższe sytuacje sprawiają, że rodzice lub opiekunowie zmuszeni są rozkruszyć tabletkę albo otworzyć kapsułkę, aby zmieszać ją z jedzeniem lub napojem, gdyż w przeciwnym wypadku niemożliwe będzie przyjęcie przez dziecko leku [2, 8]. Jest to również sposób na

zamaskowanie nieprzyjemnego smaku rozkruszonej postaci leku oraz stanowi pomoc w przełknięciu porcji lekarstwa. Niestety dodatek napoju lub pożywienia może spowodować wystąpienie interakcji z daną substancją leczniczą oraz skutkować tym, iż nie zostanie utrzymana stabilność powstałej mieszaniny [4, 9].

Alternatywną do postaci płynnych formą stałą leku są w przypadku dzieci minitabletki lub tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Minitabletki jest w stanie przyjąć już połowa dzieci w wieku dwóch lat. Jednak, podobnie jak inne odpowiednie formy leków, występują one rzadko [5, 6, 10].

Pacjenci mający problem z polykaniem

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się znaczne wydłużenie średniej długości życia człowieka, dlatego wzrasta liczba pacjentów geriatrycznych wymagających specjalnego leczenia oraz dostosowanych do ich potrzeb technik opieki. Szacuje się, że zmiany w globalnej strukturze demograficznej będą skutkować zwiększaniem się liczby osób starszych, w tym wymagających opieki medycznej [11]. W obliczu mnogości leków przyjmowanych przez pacjentów w podeszłym wieku, dużym problemem stają się nierzadko u nich występujące trudności z polykaniem. Dysfagia jest często występującym schorzeniem w populacji ludzi starszych, ponieważ proces starzenia wpływa negatywnie na wszystkie trzy fazy polykania: ustną, gardłową oraz przełykową. Polykanie utrudnia także zmniejszona produkcja śliny oraz tendencja do powstawania odwodnienia [11, 12]. Wśród przyczyn zaburzeń polykania najczęściej występującą jest dysfagia neurologiczna. Dotyczy ona pacjentów po przebytym udarze, chorujących na chorobę Parkinsona, stwardnienie rozsiane, osób z demencją oraz tych, u których występują zaburzenia poznawcze. Oprócz przyczyn neurologicznych problemy z polykaniem mogą być spowodowane również chorobą refluksową, stosowaną terapią, szczególnie onkologiczną, lub przyjmowaniem leków neuroleptycznych [12, 13]. W powyższych stanach konieczne jest zażywanie znacznej ilości leków, które w większości przypadków dostępne są jako stałe postaci – tabletki lub kapsułki, co może utrudniać terapię [11]. Aby umożliwić przyjmowanie leków pacjentom posiadającym trudności w polykaniu, bardzo często istnieje konieczność kruszenia tabletek oraz otwierania i wysypywania zawartości kapsułek [12, 14]. Chorzy odczuwają znaczną poprawę komfortu terapii, jeśli podawany im lek zmieszany zostaje z wodą lub półstałym pożywieniem. Należy jednak pamiętać o możliwości zaistnienia interakcji pomiędzy substancją leczniczą a dietą [13].

Tworzenie zawiesin z gotowych doustnych postaci leku

W aptece

Dla pacjentów, którzy nie mogą przyjąć leku w postaci stałej formy (ze względu na niemożność połknięcia lub nieadekwatną dawkę), można przygotować w aptece szpitalnej lek w postaci płynnej [7, 11, 15]. Istnieje możliwość wykonania leku z substancji leczniczej dedykowanej do receptury lub z gotowej, występującej na rynku stałej postaci leku. Najlepszym wyborem jest wytworzenie leku z postaci recepturowej. Jednak nie zawsze jest to możliwe, ze względu na ograniczoną dostępność na rynku surowców farmaceutycznych do receptury, szczególnie w zakresie substancji leczniczych nowo zarejestrowanych. Dlatego też hospitalizowanym dzieciom oraz pacjentom z dysfagią podawane są najczęściej postaci płynne leków, przygotowane z gotowych doustnych form stałych – kapsułek i tabletek [7, 11]. Do niedawna do dyspozycji farmaceuty były gotowe podłoża do zawiesin, odpowiednio zbuforowane oraz zawierające dodatki poprawiające smak, zapach oraz konsystencję przygotowywanego preparatu (Ora-Blend, Ora-Plus, Ora-Sweet czy SyrSpend) [16, 17]. Obecnie na rynku polskim nie są dostępne gotowe bazy do tworzenia zawiesin doustnych. Determinuje to konieczność tworzenia każdorazowo podłoża z dostępnych surowców farmaceutycznych. Przygotowując taką zawiesinę, należy wziąć pod uwagę jej stabilność pod względem fizykochemicznym, mikrobiologicznym, terapeutycznym oraz toksykologicznym. Trzeba uwzględnić obecność możliwych interakcji nie tylko samej substancji leczniczej, lecz również substancji pomocniczych z wykorzystywanym vehiculum oraz z materiałem użytego opakowania [15, 16].

Dzielenie tabletek lub otwieranie kapsułek zawierających niektóre substancje lecznicze może być niebezpieczne dla osoby wykonującej taką operację – pielęgniarki, farmaceuty, opiekuna czy samego pacjenta. Kontakt ze skórą lub wdychanie unoszącego się podczas kruszenia proszku niesie ze sobą potencjalne ryzyko kancero- oraz teratogenności. Dotyczy to leków przeciwnowotworowych, przeciwwirusowych oraz hormonalnych, a także immunosupresyjnych oraz sterydowych [10, 12, 18]. W obliczu zwiększającej się liczby diagnozowanych nowotworów na szczególną uwagę zasługuje grupa leków o działaniu cytostatycznym, tym bardziej iż obecnie na świecie nawet połowa nowych leków cytostatycznych jest produkowana dla substancji stosowanych w doustnych formach stałych [19]. W odróżnieniu od ściśle uregulowanego postępowania z preparatami cytotoksycznymi podawanymi parenteralnie, doustna chemioterapia nie posiada

jednoznacznych wytycznych [19]. Rozkruszanie tabletek lub otwieranie kapsulek zawierających cytostatyki jest często konieczne, ponieważ pacjentem jest dziecko lub osoba starsza, która nie jest w stanie połknąć stałej postaci leku lub dawka leku produkowanego przemysłowo jest nieadekwatna dla chorego. Możliwe jest tworzenie doustnych zawiesin, zawierających wymienione powyżej niebezpieczne substancje, jednakże ze względu na konieczność zachowania szczególnych środków ostrożności, jest ono ograniczone jedynie do apteki szpitalnej, dysponującej lożą cytostatyczną. Rekomendowane jest, aby przy takiej produkcji zachowane były takie same środki ochrony osobistej, jak przy pracy z cytostykami podawanymi parenteralnie [20].

W domu

W przypadku niemożności przyjęcia całej tabletki lub kapsułki, w warunkach domowych leki często są rozdzielane i mieszane z jedzeniem lub napojem [4, 14]. Pacjenci lub ich opiekunowie stoją przed koniecznością rozkruszania tabletek lub wysypywania zawartości kapsulek i w celu umożliwienia przełknięcia leku w takiej formie, mieszają go z pożywieniem. Nie istnieją wytyczne dotyczące uniwersalnych produktów, z którymi można by mieszać leki, ponieważ produkty spożywcze są różnorodne pod względem składu i właściwości, nie są również standaryzowane [4]. Charakterystyki produktów leczniczych, jak również ulotki dla pacjentów, tylko w nielicznych wypadkach precyzują rodzaj pokarmu, którego użyć można do ułatwienia przyjęcia leku (na przykład mieszanie powlekanych peletek omeprazolu z pokarmem kwaśnym [21, 22]). Najczęściej rodzaj pokarmu lub napoju dobierany jest do preferencji smakowych pacjenta, którym jest dziecko lub też osoba starsza oraz ze względu na odpowiednią konsystencję, która ma ułatwić połykanie leku [4]. Nie gwarantuje to jednak zachowania stabilności podawanej substancji leczniczej oraz osiągnięcia odpowiedniej biodostępności. Dlatego też informacje odnośnie do produktów, z którymi można w razie konieczności mieszać dany lek, powinien, na podstawie dostępnych badań i opracowań, podać pacjentowi pracownik ochrony zdrowia [4, 10]. Występujące w literaturze przykłady pokarmów, z którymi mieszane są leki, to m.in.: sok oraz sos jabłkowy, jogurt, budyń waniliowy, mleko krowie oraz przygotowane z mleka w proszku [4].

Czy warto?

Każda manipulacja dotycząca gotowej formy leku, mająca na celu zmianę docelowej dawki do podania pacjentowi, niesie ze sobą ryzyko błędu w podziale dawki oraz może skutkować zmianą

stopnia absorpcji oraz biodostępności substancji leczniczej. Prowadzić to może do przedawkowania lub podania zbyt małej, nieskutecznej dawki leku. Szczególnie niebezpieczne staje się dzielenie leku zawierającego substancję o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ mała różnica w stężeniu leku w osoczu skutkować może wystąpieniem poważnych działań niepożądanych. Dotyczy to na przykład digoksyny, leków przeciwpadaczkowych i przeciwzakrzepowych. Dlatego nie jest zalecane dzielenie oraz rozkruszanie tabletek zawierających substancje silnie działające. Nie powinno się również rozdzielać tabletek ani otwierać kapsulek dojelitowych – między innymi zawierających leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (możliwe jest to z zachowaniem szczególnych warunków – przykład poniżej: omaprazol). Takie działanie może spowodować przedawkowanie lub też odwrotnie – destrukcję substancji leczniczej i brak działania [11, 12]. To samo zalecenie dotyczy leków o przedłużonym uwalnianiu, zawierających substancje czynne o działaniu przeciwartymicznym oraz obniżającym ciśnienie tętnicze krwi. Raportowano przypadki zgonów pacjentów, którzy rozgryzali lub przyjmowali w formie rozkruszonej diltiazem oraz nifedypinę, w postaciach o przedłużonym uwalnianiu. Podobnie nie należy rozkruszać ani dzielić postaci leku posiadających otoczkę i zawierających substancje działające drażniąco na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Dotyczy to między innymi bisfosfonianów oraz soli żelaza, mogących wywołać poważne urazy i owrzodzenia w miejscu kontaktu z błoną śluzową [11]. Dzieleniu lub kruszeniu nie powinny również podlegać tabletki podjęzykowe oraz doustne systemy terapeutyczne, ponieważ po zniszczeniu ich struktury całkowitej zmiana ulegnie także działanie preparatu [13]. Każda modyfikacja sposobu podania leku, która nie jest wymieniona w charakterystyce produktu leczniczego, jest zastosowaniem *off-label*. Należy zatem zawsze rozważyć możliwość wykonania preparatu płynnego z gotowej formy leku, w oparciu o dostępną literaturę na temat biodostępności i stabilności takiej postaci oraz bezpieczeństwa terapii dla pacjenta [11, 16, 18].

Stabilność doustnych zawiesin – wybrane przykłady

Furosemid

Furosemid jest lekiem z grupy diuretyków pętlowych, stosowanym w terapii obrzęków oraz w leczeniu nadciśnienia tętniczego [7, 23, 24]. Na polskim rynku farmaceutycznym z doustnych postaci leku dostępne są jedynie tabletki, chociaż przemysłowo produkowane zawiesiny zawierające furosemid są zarejestrowane w innych krajach [7, 25].

Zasadniczą różnicą obu przepisów jest obecność inwertowanego syropu cukrowego w przepisie pierwszym. Nie powinien on być wykorzystywany podczas długotrwałych terapii, ze względu na negatywny wpływ syropu cukrowego na gospodarkę węglowodanową oraz powodowanie problemów dentystycznych, jak również ze względu na obecność substancji konserwującej. Ponadto glicerol oraz sorbitol mają negatywne rekomendacje do stosowania u bardzo małych dzieci, ze względu na powodowane działania niepożądane. Do przewlekłego stosowania lepszym rozwiązaniem jest zatem wykonanie zawiesiny na bazie metylocelulozy. Zawiesina ta nie zawiera konserwantów, zgodnie więc z wymogami farmakopealnymi można ją używać przez 14 dni, pod warunkiem przechowywania w lodówce [26]. Jakkolwiek, w badaniu stabilności powyższych mieszanin udowodniono stabilność fizykochemiczną oraz brak wzrostu bakteryjnego w obu zawiesinach przez 90 dni. Po tym czasie zmierzona zawartość substancji leczniczej pozostawała na poziomie powyżej 98% dla obu zawiesin, przechowywanych w butelkach ze szkła oranżowego w warunkach chłodniczych (4°C), lub w temperaturze pokojowej (25°C). Ponadto dla pierwszej mieszaniny nie zaobserwowano wzrostu kryształów cukru przez okres badania [7].

Spironolakton

Na polskim rynku farmaceutycznym zarejestrowanymi postaciami leku zawierającymi spironolakton są tabletki oraz kapsułki twarde [25]. Lek ten stosowany jest w terapii hiperaldosteronizmu, niewydolności serca oraz w leczeniu obrzęków [9, 27, 28]. W literaturze znajduje się kilka sposobów przygotowania zawiesin z leku w postaci tabletek, różniących się użytymi dodatkami oraz ich proporcjami [6, 9].

W obu przepisach brak dodatku substancji konserwujących, co jest szczególnie dogodne w lekach przeznaczonych do terapii pacjentów pediatrycznych, ponieważ wykazują oni często nadwrażliwość na zastosowane konserwanty. Ponadto substancje konserwujące mogą wywoływać alergie u szerokiej grupy pacjentów. Wysokie stężenie cukru w syropie prostym oraz brak dodatku wody w przepisie pierwszym sprawiają, że jest on odporny na wzrost mikroorganizmów [9]. Jednak obie zawiesiny najlepiej jest przechowywać w warunkach chłodniczych i zużyć w ciągu 14 dni [6, 26]. Dodatek gliceryny powoduje zmniejszenie napięcia powierzchniowego pomiędzy substancjami zawieszonymi a vehiculum. Zapobiega to tworzeniu się aglomeratów i ułatwia powstanie jednolitego rozproszenia cząstek po wstrząśnięciu zawiesiny, przez co zwiększa się dokładność dawkowania. Zawiesina z dodatkiem karboksymetylocelulozy charakteryzuje się dużą

FUROSEMID – zawiesina doustna 2 mg/ml 100 ml; sposób 1.:

- Furosemid – tabletki, ilość odpowiadająca **200 mg** furosemidu;
- Glicerol – substancja zwilżająca – **4 ml**;
- Sorbitol 70% r-r – substancja zwilżająca – **5 ml**;
- Tween 20 – solubilizator – **1 ml**;
- Sorbinian potasu – substancja konserwująca – **0,08 g**;
- Aspartam – słodzik – **0,3 g**;
- Syrop bananowo-karmelowy – substancja nadająca smak i kolor – **10 ml**;
- Syrop cukrowy częściowo inwertowany (sporządzony z 66 g sacharozy, 1 g kwasu cytrynowego i 33 g wody*) – **ad 100 ml**.

W moździerzu rozetrzeć ilość odpowiadającą 200 mg furosemidu i mieszać powstały proszek z niewielką ilością przygotowanego uprzednio syropu cukrowego. Pozostałe składniki rozpuścić i dodać do moździerza, dokładnie mieszając. Przenieść do zlewki i dopełnić syropem cukrowym do objętości 100 ml, przepłukując moździerz. Gotową zawiesinę przełożyć do butelki ze szkła oranżowego.

* Syrop cukrowy częściowo inwertowany: Do podgrzanej do temperatury 70°C wody oczyszczonej dodać 1 g kwasu cytrynowego, po czym dodać sacharozę i mieszać do rozpuszczenia. Temperaturę podnieść do 90°C i ogrzewać przez 45 min, a następnie schłodzić do 40 °C oraz uzupełnić brakującą wodę do objętości 100 ml [7].

FUROSEMID – zawiesina doustna 2 mg/ml 100 ml; sposób 2.:

- Furosemid – tabletki, ilość odpowiadająca **200 mg** furosemidu;
- 2% kleik z metylocelulozy* – **70 ml**;
- Aspartam – słodzik – **0,3 g**;
- Syrop bananowo-karmelowy – substancja nadająca smak i kolor – **10 ml**;
- Woda oczyszczona – **ad 100 ml**.

Do przygotowanego uprzednio kleiku z metylocelulozy dodać rozpuszczony aspartam oraz syrop bananowo-karmelowy i uzupełnić wodą oczyszczoną do objętości 100 ml. W moździerzu rozetrzeć tabletki, w ilości odpowiadającej 200 mg furosemidu. Do uzyskanego proszku dodawać porcjami podłoże, dokładnie mieszając. Całość przenieść do butelki ze szkła oranżowego, przepłukując podczas przenoszenia moździerz.

* 2% kleik z metylocelulozy: Do 20 ml zagotowanej wody dodać 2 g zwilżonej metylocelulozy. Po 15 minutach dodać schłodzoną wodę oczyszczoną do objętości 70 ml i mieszać do uzyskania jednorodnej postaci [7].

lepkością, dlatego też uzyskanie homogennej redy-spersi, szczególnie gdy zawiesina jest przechowywana w warunkach chłodniczych, jest trudniejsze. Dla obu zawiesin wykazano stabilność fizykochemiczną przez 60 dni, dla prób przechowywanych w butelkach ze szkła oranżowego, w temperaturze: 4°C, 25°C oraz 40°C. Zawartość substancji leczniczej utrzymała się powyżej 97% w stosunku do wartości wyjściowej [6].

Powyższe przepisy różni obecność kleiku z karboksymetylocelulozy. Dodatek ten ma znaczący wpływ na proces uwalniania substancji czynnej z gotowej zawiesiny. W badaniach dostępności farmaceutycznej stwierdzono, iż zawiesina, w której obecna jest karboksymetyloceluloza uwalnia

SPIRONOLAKTON – zawiesina doustna 5 mg/ml 100 ml; sposób 1.:

- Spironolakton – tabletki, liczba odpowiadająca **500 mg** spironolaktonu;
- Glicerol – substancja zwilżająca – **10 ml**;
- Syrop prosty – **ad 100 ml**.

Roztarte w moździerzu tabletki zawierające spironolakton (500 mg) zwilżyć za pomocą glicerolu i mieszać do powstania jednorodnej pasty. Dodawać stopniowo syrop prosty, po każdej porcji rozcierając. Przenieść całość do zlewki, przepłukując moździerz syropem prostym oraz dopełnić do objętości 100 ml i wymieszać. Przenieść do butelki ze szkła oranżowego [6].

SPIRONOLAKTON – zawiesina doustna 5 mg/ml 100 ml; sposób 2.:

- Spironolakton – tabletki, liczba odpowiadająca **500 mg** spironolaktonu;
- Glicerol – substancja zwilżająca – **10 ml**;
- 1% kleik z karboksymetylocelulozy – **20 g**;
- Syrop prosty – **ad 100 ml**.

Do roztartych w moździerzu tabletek zawierających spironolakton dodawać porcjami w celu zwilżenia gliceryną i ucierać do uzyskania homogennej pasty. Następnie dodać uprzednio przygotowany kleik z karboksymetylocelulozy i dokładnie wymieszać. Całość przenieść do zlewki, przepłukując moździerz syropem prostym oraz dopełnić do objętości 100 ml. Dokładnie wymieszać i przenieść do butelki ze szkła oranżowego [6].

maksymalną ilość spironolaktonu dopiero po około 10 minutach. Może to być spowodowane łączną obecnością syropu prostego oraz polimeru i mieć wpływ na absorpcję leku. W badaniach porównawczych profili uwalniania spironolaktonu z zawiesiny zawierającej pochodną celulozy oraz spironolaktonu z postaci tabletki określono, iż średni czas rozpuszczania (MDT) dla zawiesiny wynosi 4,8 min, natomiast dla tabletki jest to 10,2 min. Obecność polimeru – karboksymetylocelulozy – powoduje,

OMEPRAZOL – zawiesina doustna 2 mg/ml 100 ml:

- Omeprazol – kapsułki dojelitowe zawierające peletki pokryte otoczką dojelitową, ilość odpowiadająca **200 mg** omeprazolu;
- Wodorowęglan sodu – *Natrium bicarbonicum* pro receptura – **8 g**;
- Substancja konserwująca – *p*-hydroksybenzoesan metylu i/lub propylu, lub ich gotowy roztwór – według wskazań producenta;
- Guma ksantanowa – w celu poprawy właściwości reologicznych oraz dokładności dawkowania – **300 mg**;
- Woda oczyszczona – **ad 100 ml**.

W pierwszej kolejności należy sporządzić bazę z 85 ml wody oczyszczonej oraz gumy ksantanowej. Do jednolitego podłoża należy dodać odpowiednią ilość roztworu substancji konserwującej, a następnie wodorowęglan sodu i mieszać do całkowitego rozpuszczenia. W moździerzu rozetrzeć peletki zawierające omeprazol na proszek, do którego porcjami należy dodawać podłoże zawiesiny, dokładnie mieszając całość po każdej dodanej porcji, po czym przenieść do zlewki lub cylindra i dopełnić wodą do objętości 100 ml (przepłukując moździerz). Powstałą zawiesinę dokładnie wymieszać oraz przenieść do butelki ze szkła oranżowego [29].

iż profil uwalniania spironolaktonu z zawiesiny jest podobny do profilu uwalniania leku z porowatej matrycy [6].

Omeprazol

Omeprazol jest lekiem należącym do grupy inhibitorów pompy protonowej. W Polsce wśród preparatów doustnych w sprzedaży występują powlekane tabletki dojelitowe lub kapsułki dojelitowe, zawierające peletki o opóźnionym uwalnianiu [25, 29]. Peletki te, pokryte są otoczkami dojelitowymi, mającymi spowodować uwolnienie substancji leczniczej dopiero w jelitach, w zasadowym środowisku. W charakterystykach produktów leczniczych kapsulek zawierających omeprazol dozwolone jest ich otwarcie oraz, bezpośrednio przed zażyciem, wymieszanie znajdujących się w środku peletek z wodą albo kwaśnym półpłynnym pokarmem lub napojem (mus lub sok jabłkowy) [21, 22]. Kwaśowy charakter pokarmu konieczny jest dla zachowania integralności otoczek peletek. Ten sposób podania nie będzie jednak rozwiązywał problemu podania leku u małych dzieci, ze względu na to, iż podanych peletek nie można gryźć i żuć, aby uszkodzeniu nie uległa otoczka dojelitowa i nie nastąpiła inaktywacja substancji leczniczej pod wpływem kwasowych wartości pH. Nie jest to również optymalny sposób podawania pacjentom leków przez sondę, ponieważ peletki mają tendencję do jej zatykania. Dla takich pacjentów można przygotować zawiesinę z roztartych w moździerzu peletek, po czym powstały proszek zawiesić w przygotowanym podłożu. Aby nie dopuścić do degradacji omeprazolu w kontakcie z kwaśnym środowiskiem żołądka, do zawiesiny dodaje się substancje alkalizujące – wodorowęglan sodu lub węglan wapnia [29, 30]. Wykazano ponadto, iż podawanie pacjentom oddziałów intensywnej terapii omeprazolu w postaci zawiesiny doustnej lepiej chroni śluzówkę przewodu pokarmowego przed uszkodzeniem, niż podawany standardowo pantoprazol w formie dożylniej [30].

Takie rozwiązanie – dodatek wodorowęglanu sodu – ma również miejsce w dostępnych poza Polską preparatach (Zegerid kapsułki i Zegerid proszek do sporządzania zawiesiny doustnej), które nie są powleczone otoczką dojelitową. Ponadto preparat w postaci proszku zawiera dodatek gumy ksantanowej, co powoduje, że połączenie takie jest dodatkowo przebadane dla istniejącej już gotowej postaci leku [16, 29].

Dla zawiesiny wykonanej według powyższego przepisu, przechowywanej w warunkach chłodniczych (2–8°C), w butelce z ciemnego szkła oranżowego w celu ochrony przed światłem, udowodniono zachowanie stabilności przez 30 dni. Nie zarejestrowano spadku zawartości substancji czynnej poniżej 95% w stosunku do ilości początkowej [29].

Podsumowanie

Pomimo ogromnego postępu w zakresie rozwoju farmakoterapii oraz zwielokrotnienia liczby dostępnych na rynku farmaceutycznym substancji leczniczych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, wciąż brak jest postaci leków dedykowanych pacjentom pediatrycznym i geriatrycznym. W najnowszej literaturze brak jest publikacji dotyczących problemu farmakoterapii dostosowanej do wieku pacjenta [11]. Niestety, światowe urzędy regulacyjne do tej pory nie opublikowały żadnych norm, które mogłyby spowodować wprowadzenie do produkcji przemysłowej form leków przystępnych dla najmłodszej i najstarszej populacji pacjentów. Dlatego też, aby dostosować leczenie do wymagań oraz możliwości tych skrajnych wiekowo grup pacjentów, można, mając na uwadze opisane ograniczenia, rozważyć personalizowane tworzenie dla nich preparatów w formie zawiesin.

Otrzymano: 2018.04.06 · Zaakceptowano: 2018.04.20

Piśmiennictwo

- Naveed S., Akhtar F., Khan S.: An overview on stability of extemporaneously prepared pharmaceutical suspension. *J Bioequiv Availab.* 2017, 9: 452–454.
- Committee for Medicinal Products for Human Use and Paediatric Committee: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev 2. European Medicines Agency. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137023.pdf. Dostęp online [15.02.2018].
- World Health Organization: Forty-sixth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series: 970. 2012. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/TRS-970-pdf1.pdf?ua=1. Dostęp online [15.02.2018].
- Kersten E., Barry A., Klein S.: Physicochemical characterisation of fluids and soft foods frequently mixed with oral drug formulations prior to administration to children. *Pharmazie* 2016, 71(3): 122–127.
- Van Riet-Nales D. A., De Neef B. J., Schobben A. F., Ferreira J. A., Egberts T. C., Rademaker C. M.: Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child.* 2013, 98: 725–731.
- Provenza Bernal N., Calpena A. C., Mallandrich M., Ruiz A., Clares B.: Development, physical-chemical stability, and release studies of four alcohol-free spironolactone suspensions for use in pediatrics. *Disso-lut Technol.* 2014, 21(1): 19–30.
- Ali H., Saad R., Ahmed A., El-Haj B.: Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets. *Ijppr. Human.* 2016, 5(2): 116–138.
- Van Riet-Nales D. A., Ferreira J. A., Schobben A. F., De Neef B. J., Egberts T. C., Rademaker C. M.: Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm.* 2015, 491: 261–267.
- Marques Rosa A., Gerlin M. C., Alcántara I. C., Sversut R. A., Cardoso T. F., Rodrigues P. O., Amaral M. S., Kassab N. M.: Quality and stability of oral extemporaneous formulations developed from commercial tablets containing spironolactone. *Rev Ciénc Farm Básica Apl.* 2014, 35(3): 385–392.
- Ivanovska V., Rademaker C. M., Van Dijk L., Mantel-Teeuwisse A. K.: Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics.* 2014, 134: 361–372.
- Logrippo S., Ricci G., Sestili M., Cespi M., Ferrara L., Palmieri G. F., Ganzetti R., Bonacucina G., Blasi P.: Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging.* 2017, 12: 241–251.
- Fusco S., Cariatì D., Schepisi R., Ganzetti R., Sestili M., David S., Ferrara L., Liuzzi Gatto M., Vena S., Corsonello A., Corica F.: Management of oral drug therapy in elderly patients with dysphagia. *J Gerontol Geriatr.* 2016, 64: 9–20.
- Ciszewska-Jędrasik M., Cichowlas A., Sieradzki E.: Problemy związane z podawaniem leków w geriatric. *Geriatrics.* 2014, 8: 102–108.
- Gudin J., Levy-Cooperman N., Kopecky E. A., Fleming A. B.: Comparing the effect of tampering on the oral pharmacokinetic profiles of two extended-release oxycodone formulations with abuse-deterrent properties. *Pain Med.* 2015, 16: 2142–2151.
- Benzi J. R., Mastroianni P. C.: Analysis of extemporaneous oral liquid from commercially available drugs in hospital. *Braz J Pharm Sci.* 2016, 52(3): 517–525.
- Haywood A., Glass B. D.: Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products – considering new evidence on stability. *J Pharm Pharm Sci.* 2013, 16(3): 441–455.
- Fagron. www.fagron.com/en. Dostęp online [14.03.2018].
- Institute for Safe Medication Practices: Oral dosage forms that should not be crushed 2016. <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-02/DoNotCrush.pdf>. Dostęp online [12.03.2018].
- Canadian Association of Provincial Cancer Agencies: Oral cancer drug therapy safe use and safe handling guidelines. 2015. <http://www.capca.ca/wp-content/uploads/En-Oral-Chemotherapy-Guideline-Final-11-May-2015.pdf>. Dostęp online [22.03.2018].
- Easty A. C., Coakley N., Cheng R., Cividino M., Savage P., Tozer R., White R. E.: Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015, 22(1): 27–37.
- Charakterystyka produktu leczniczego – Polprazol PPH, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Polprazol_PPH_kap_doj_tw.pdf. Dostęp online [14.03.2018].
- Charakterystyka produktu leczniczego – Omeprazol Genoptim, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/31_OmeprazoleGenoptim_40mg_kaps.pdf. Dostęp online [14.03.2018].
- Charakterystyka produktu leczniczego – Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_FurosemidumPolfarmex_tabl.pdf. Dostęp online [16.03.2018].
- Charakterystyka produktu leczniczego – Furosemidum Polpharma, 40 mg, tabletki. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_FurosemidumPolpharma_tabl.pdf. Dostęp online [16.03.2018].
- Baza BLOZ. KS-ASW. Dostęp online [14.03.2018].
- Sae Yoon A., Sawatdee S., Woradechakul C., Sae Chee K., Atipairin A.: Physicochemical and microbiological stability of the extemporaneous sildenafil citrate oral suspension. *Sci Pharm.* 2015, 83: 659–670.
- Charakterystyka produktu leczniczego – Spironol, 100 mg, tabletki powlekane. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/Spironol_tablpowl_100mg.pdf. Dostęp online [20.03.2018].
- Charakterystyka produktu leczniczego – Verospiron, 50 mg i 100 mg, kapsułki twarde. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Verospiron_kaps_tw_50_100.pdf. Dostęp online [20.03.2018].
- Milić J., Radojković B., Jančić-Stojanović B., Drašković J., Mirašević S., Čalić B.: Investigation of omeprazole stability in oral suspensions for pediatric use prepared extemporaneously from omeprazole capsules. *Arh farm (Belgr).* 2017, 67: 14–25.
- Dabiri Y., Fahimi F., Jamaati H., Hashemian S. M.: The comparison of extemporaneous preparations of omeprazole, pantoprazole oral suspension and intravenous pantoprazole on the gastric pH of critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* 2015, 19(1): 21–26.