

# Badanie trwałości syropów recepturowych z kandesartanem cyleksetylu i walsartanem sporządzonych z zastosowaniem faz rozpraszających Ora<sup>®</sup>

Monika Gajewska, Katarzyna Hoppe, Elżbieta Kierszka, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Małgorzata Sznitowska, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, e-mail: msznito@gumed.edu.pl

## Wstęp

Spośród dostępnych sposobów aplikowania leku dzieci preferują doustną drogę podania preparatów, która jest wygodna, naturalna i najpowszechniej stosowana. Oceniono, że umiejętność polykania tabletek rozwija się u dziecka około szóstego roku życia, jednak jest ona bardzo indywidualna i zależy od umiejętności dziecka. Do momentu opanowania zdolności polykania tabletek dziecko powinno otrzymywać substancję leczniczą w postaci płynnej, np. kropli doustnych, roztworów, zawiesin lub syropów. Niestety obecnie dużym problemem jest dostępność właściwej postaci leku dla grupy pacjentów pediatrycznych [1]. Na przykład kaptopryl jest dostępny w postaci tabletek w dawce 12,5–100 mg, a ilość wymagana dla noworodka w jednej dawce mieści się w zakresie 0,3–0,6 mg. Zaakceptowany w leczeniu padaczki u dzieci (1–5 lat) klonazepam wymaga dawki nawet 0,0625 mg, a dostępny jest jedynie w formie tabletek 0,5 i 2,0 mg [2].

Gdy tabletki są stosowane w terapii u dzieci, zwykle część pokruszonej tabletki lub zawartość kapsułki mieszana jest z pokarmem lub napojem. Kroki te wymagają od opiekuna dzielenia tabletek (lub zawartość kapsułek) „na oko”, co może prowadzić do dostarczenia nieodpowiedniej dawki. Często są również inne błędy w przygotowaniu leku. Korzystnym rozwiązaniem jest przygotowanie przez farmaceutę proszków dzielonych w opłatkach skrobiowych lub kapsułkach żelatynowych, ale i w tym przypadku, aby podać proszek małemu pacjentowi, opiekun powinien wymieszać zawartość opłatka lub kapsułki z pożywieniem lub

## Stability of pediatric candesartan cilexetil and valsartan Ora<sup>®</sup> suspensions

The stability of candesartan cilexetil and valsartan in oral formulations prepared from Atacand (16 mg) and Diovan (160 mg) tablets in commercially available Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup> and Ora-Sweet SF<sup>®</sup> vehicles were examined. Extemporaneously compounded oral suspensions, were prepared by grinding tablets in a mortar (Atacand, Diovan) or by disintegration directly in the vehicle (Diovan). The obtained suspensions were stored in the absence of light at 4 °C, 25 °C and 40 °C for 30 days. All the formulations were stable after 14 days storage at 4 °C, or 25 °C, retaining minimum 90% of the initial candesartan cilexetil or valsartan content.

**Keywords:** stability, candesartan cilexetil, valsartan, oral suspension, pediatric dosage form, high-performance liquid chromatography.

© Farm Pol, 2015, 71(6): 331–338

napojem. Rozwiązaniem propagowanym w innych krajach jest wykonanie przez farmaceutę płynnej postaci leku (syrop, zawiesina): odpowiednią liczbę tabletek lub zawartości kapsułek łączy się z odpowiednim płynnym nośnikiem [1–3]. Otrzymaną zawiesinę opiekun dozuje, odmierzając przepisaną objętość za pomocą strzykawki doustnej bądź łyżki, bez konieczności innych działań przygotowawczych. Syrop (zawiesina) sporządzony z tabletek lub kapsułek to lek recepturowy o ograniczonej trwałości fizykochemicznej i mikrobiologicznej, którego okres ważności nie powinien przekroczyć 14 dni [4].

W celu prawidłowego przygotowania zawiesiny z tabletek należy przed jej wykonywaniem dokonać wyboru nośnika będącego fazą rozpraszającą.

Jest to ważny krok determinujący jakość otrzymanego preparatu. Odpowiedni wybór pozwoli na zapewnienie homogenności podczas dozowania oraz trwałości [5]. Po wstrząśnięciu otrzymana zawiesina powinna być homogenna, co umożliwi opiekunowi precyzyjne dawkowanie. Do przygotowania w aptece zawiesin mogą służyć proste jednoskładnikowe fazy rozpraszające, zawierające pochodne celulozy (metyloceluloza, hypromeloza, karmeloza sodowa), gumę ksantanową oraz sacharozę (*Siupus Simplex FP X*). Można również użyć, dostępnych także w Polsce, złożonych faz rozpraszających Ora<sup>®</sup>. Dodatkowe składniki stosowane w handlowych fazach Ora<sup>®</sup> to np.: współrozpuszczalniki (etanol, glikol propylenowy), środki zwilżające (polisorbat 0,5%) oraz bufony. Jako środki konserwujące stosowane są: kwas cytrynowy, benzoosan sodowy, kwas benzoosowy oraz parabeny. Ich obecność pozwala wydłużyć termin ważności otrzymanego preparatu nawet do miesiąca.

Złożony skład tabletek wykorzystywanych do otrzymywania zawiesiny *ex tempore* może powodować interakcje pomiędzy fazą rozproszoną a rozpraszającą. Stąd sporządzenie płynnych doustnych postaci leków dla dzieci wymaga analizy wielu czynników, tak aby otrzymany preparat charakteryzował się odpowiednią trwałością. Często substancja lecznicza dostępna w postaci tabletek jest podatna na rozkład w wyniku dodania wody. Dodatkowo problemem staje się smak oraz wzrost drobnoustrojów. Nie bez znaczenia jest utrata homogenności na skutek sedymentacji związanej ze zmianą struktury osadu. Główną przyczyną ograniczającą termin ważności preparatu recepturowego jest jednak jego ograniczona trwałość chemiczna, która może prowadzić do zmniejszenia stężenia substancji aktywnej i powstania produktów rozkładu, nawet toksycznych.

Właściwy dobór składników fazy rozpraszającej, decydując o smaku oraz innych właściwościach organoleptycznych, zwiększa szanse na sukces w terapii. Brakuje niestety standaryzacji procedur sporządzania zawiesin recepturowych z tabletek [2, 4]. Metoda wykonania zawiesiny z użyciem gotowych faz rozpraszających nie zawsze jest oczywista. Jednocześnie brakuje informacji na temat trwałości otrzymanych preparatów recepturowych. Ze względu na złożony skład produktów leczniczych, zarówno tabletek, jak i gotowych faz rozpraszających, należy doświadczalnie określić trwałość sporządzonej zawiesiny.

W praktyce aptecznej w USA i niektórych krajach europejskich poleca się jako fazy rozpraszające gotowe roztwory, z których najpopularniejsze to preparaty Ora (Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup>, Ora-Sweet SF<sup>®</sup>, Ora-Blend<sup>®</sup>, Ora-Blend SF<sup>®</sup>, (Paddock Laboratoires, Minneapolis, USA, obecnie: Perrigo

Company plc, Dublin, Ireland), SyrSpend (Gallipot, USA) oraz VersaBlend (Humco, USA). W Polsce dostępne są w aptekach fazy rozpraszające typu Ora<sup>®</sup>, zarejestrowane przez firmę *Fagron* jako środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

**Tabela 1** przedstawia skład jakościowy i ilościowy oraz właściwości roztworów Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Sweet<sup>®</sup> i Ora-Sweet SF<sup>®</sup>. Składnikiem zwiększającym lepkość Ora-Plus<sup>®</sup> są polimery hydrofilowe (karmeloza sodowa, karagen, guma ksantanowa). Ora-Sweet<sup>®</sup> zawiera sacharozę, która jest środkiem słodzącym. Dodane w niewielkiej ilości, glicerol oraz sorbitol, m.in. zapobiegają rekrytalizacji. Ora-Sweet SF<sup>®</sup> nie zawiera cukru ani alkoholu, a niewielka ilość soli sodowej sacharyny nadaje słodki smak. Zarówno Ora-Sweet<sup>®</sup>, jak i Ora-Sweet SF<sup>®</sup> zawierają substancje poprawiające smak. Ora-Plus<sup>®</sup> oraz Ora-Sweet<sup>®</sup> i Ora-Sweet SF<sup>®</sup> są roztworami buforowanymi, dzięki temu utrzymywane jest pH lekko kwaśne, zwykle sprzyjające zwiększeniu trwałości mikrobiologicznej. Dodatek środka przeciwpianego (dimetikon) umożliwia otrzymanie zawiesiny z minimalną ilością piany, nawet przy energicznym wytrząsaniu.

Nadciśnienie tętnicze (pierwotne, jak i wtórne) dotyka od 1% do 5% dzieci i wymagają one leczenia farmakologicznego [6]. Sartany (blokery receptora angiotensyny II) skutecznie obniżają skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejszają białkomocz. Walsartan (Val) oraz kandesartan cyksetylu (CC) dawkowane są u dzieci w zależności od wieku (masy) [7, 8]. Z **tabeli 2** wynika, że dawki Val dla dziecka 3-letniego to 30 mg, a CC – 3 mg. W Polsce dostępne są obecnie tabletki zawierające 40, 80, 160 lub 320 mg Val, (preparat handlowy Diovan, Novartis Pharma, Niemcy). CC dostępny jest w postaci tabletek Atacand (AstraZeneca, Szwecja) zawierających 4, 8, 16 lub 32 mg substancji leczniczej. Jedynie w imporcie docelowym dostępna jest doustna zawiesina 3 mg/mL Diovan (Novartis Pharma, Niemcy, ok. 90 zł).

Ze względu na brak odpowiednich dawek pediatrycznych wskazane jest wykonywanie recepturowych zawiesin z użyciem gotowych faz rozpraszających Ora<sup>®</sup>. Sposoby wykonania zawiesin doustnych z handlowych preparatów Atacand i Diovan zostały przedstawione przez producentów w anglojęzycznej charakterystyce produktów (*Summary of Product Characteristics, SPC*), zamieszczonej na stronie FDA lub producenta. Należy zwrócić szczególną uwagę na brak tych informacji w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Wykonanie zawiesiny z tabletek Atacand według zaleceń producenta polega na roztarciu tabletek w moździerzu i zdyspergowaniu proszku w fazie rozpraszającej [7]. Rekomendowane przez producenta są dwie fazy rozpraszające: mieszanina

**Tabela 1.** Skład jakościowy i ilościowy oraz właściwości gotowych handlowych faz rozpraszających Ora (Paddock Laboratoires, Minneapolis, USA, obecnie: Perrigo Company plc, Dublin, Ireland)

	Ora-Plus®		Ora-Sweet®		Ora-Sweet SF®	
Rozpuszczalnik	woda oczyszczona	97,55	woda oczyszczona	33,701	woda oczyszczona	73,721
Substancje zwiększające lepkość	karmeloza sodowa	0,05	glicerol	4,844	guma ksantanowa	0,255
	karagen	0,05			glicerol	9,412
	guma ksantanowa	0,2				
Substancje stabilizujące	celuloza mikrokrystaliczna	0,79	-	-	-	-
	wapnia siarczan	0,05				
Substancje buforujące	sodu fosforan	0,05	sodu fosforan	0,58	kwasy cytrynowy	0,189
	sodu diwodorofosforan	0,89	kwasy cytrynowy	0,055	sodu cytrynian	0,1415
	kwasy cytrynowy	0,1				
Substancje konserwujące	metylu p-hydroksybenzoesan	0,03	metylu p-hydroksybenzoesan	0,03	metylu p-hydroksybenzoesan	0,028
	potasu sorbinian	0,1	potasu sorbinian	0,08	propylu p-hydroksybenzoesan	0,0075
					potasu sorbinian	0,094
Substancje słodzące	-	-	sacharoza	53,955	sacharynian sodu	0,094
			70% roztwór sorbitolu	5,511	70% roztwór sorbitolu	14,176
Substancje smakowe	-	-	aromat cytrusowo-jagodowy	1,244	aromat cytrusowo-jagodowy	1,882
Substancja przeciwienna	dimetikon	0,14	-	-	-	-
<b>Właściwości</b>						
Wygląd	nieprzejrzysta mlecznobiała ciecz		przejrzysta lekko różowa ciecz		przejrzysta lekko różowa ciecz	
Smak	bezsłony, mdły, niesłodyki		słodki, owocowy, cytrusowo-jagodowy		słodki, owocowy, cytrusowo-jagodowy	
Gęstość	1,002–1,022		1,286–1,312		1,053–1,075	
pH	4,0–4,5		4,0–4,5		4,0–4,4	
Osmolarność [mOsm/kg]	230		3240		2107	

**Tabela 2.** Dawkowanie u dzieci zawiesiny walsartanu (4 mg/mL) i kandesartanu cyleksetylu (1 mg/mL) [9–11]

Wiek dziecka (masa)	Walsartan (Val)			Kandesartan cyleksetylu (CC)		
	dawka	Val	zawiesina	dawka	CC	zawiesina
	[mg/kg m.c.]	[mg]	[4 mg/mL]	[mg/kg m.c.]	[mg]	[1 mg/mL]
1–3 lata (10–15 kg)	2,0	20,0–30,0	5–7,5 mL	0,23	2,30–3,45	2,3–3,45
4–5 lat (16–18 kg)	2,0	32,0–36,0	8–9 mL	0,23	3,68–4,14	3,68–4,14
6–9 lat (19–28 kg)	1,6	30,4–44,8	8–11,2 mL	0,23	4,37–6,44	4,37–6,44
10–11 lat (29–35 kg)	1,6	46,4–56,0	11,6–14 mL	0,23	6,67–8,05	6,67–8,05

Ora-Plus® i Ora-Sweet SF® oraz Ora-Blend SF®. Producent określił trwałość zawiesiny rozdozowanej do ciemnych butelek z politereftalanu etylenu na 100 dni w temperaturze pokojowej, a po otwarciu – na 30 dni.

Zawiesina z tabletek Diovan, zgodnie z danymi zawartymi w ulotce przez producenta, powinna być wykonana przez bezpośrednie wytrząsanie tabletek w butelce z Ora-Plus®, bez wstępnego ucierania, po czym należy dodać Ora-Sweet SF® [8]. Producent podał czas wytrząsania przed każdorazową aplikacją zawiesiny, który wynosi 10 s. Trwałość zawiesiny gwarantowana jest przez 30 dni, gdy przechowywana jest w temperaturze pokojowej i 75 dni – w lodówce. Zaleca się, by sporządzona zawiesina przechowywana była w butelkach z ciemnego szkła.

Celem pracy było określenie warunków sporządzenia i przechowywania zawiesin doustnych z tabletek Atacand oraz Diovan dwoma sposobami z wykorzystaniem faz Ora-Plus®, Ora-Sweet® i Ora-Sweet SF®. Zawiesiny otrzymano w wyniku bezpośredniego wytrząsania tabletek z fazą rozpraszającą Ora®, a także poprzez rozcieranie tabletek w moździerzu, a następnie zawieszanie otrzymanego proszku w fazie rozpraszającej Ora®. Kolejny etap badań polegał na określeniu trwałości otrzymanych zawiesin, tak aby wskazać warunki sporządzenia i przechowywania. Przeprowadzone doświadczenia miały na celu ocenę, czy możliwe jest wykonanie zawiesin na innych fazach Ora® niż proponowane przez producentów tabletek. Otrzymane wyniki mają również zachęcić farmaceutów do wykonywania płynnych preparatów recepturowych

oraz rozpropagować gotowe fazy rozpraszające do wykonywania zawiesin doustnych.

## Materiały

### Substancje i produkty lecznicze

Tabletki Atacand zawierające 16 mg kandesartanu cyleksetylu (AstraZeneca, Szwecja, seria: LE8358); tabletki Diovan, zawierające 160 mg walsartanu (Novartis Pharma, Niemcy, seria: B5381). Ora-Plus® (seria: 8263440), Ora-Sweet® (seria: 8464849), Ora-Sweet SF® (Paddock Laboratoires, Minneapolis, USA, obecnie: Perrigo Company plc, Dublin, Irlandia seria: 8172834).

## Metody

### Sporządzanie zawiesin

Skład zawiesin z CC oraz Val, wykonanych dwoma sposobami (metoda I i II), przedstawia **tabela 3**.

Metoda I: W moździerzu roz tarto 10 tabletek Atacand 16 mg lub 4 tabletki Diovan 160 mg. Dodano porcję fazy rozpraszającej (Ora-Plus® – jeżeli wykonywano zawiesinę w mieszaninie faz) i mieszano do otrzymania koncentratu zawiesiny. Następnie dodano porcjami resztę fazy rozpraszającej, a uzyskaną zawiesinę przelano do wytarowanej butelki ze szkła oranżowego. Uzupełniono fazą rozpraszającą do masy 160 g.

Metoda II: Umieszczono tabletki w wytarowanej butelce ze szkła oranżowego, a następnie dodano ok. 80 g fazy rozpraszającej Ora-Plus® lub Ora-Sweet SF® i wytrząsano przez co najmniej 2 minuty. Otrzymaną zawiesinę odstawiano na co najmniej 1 godz., po tym czasie ponownie wstrząsano przez około 1 minutę. Następnie dodano odpowiednią fazę rozpraszającą do 160 g (**tabela 3**).

### Badanie trwałości

Zawiesiny przechowywano w butelkach ze szkła oranżowego zamkniętych nakrętkami, w różnych warunkach wilgotności i temperatury: 4°C (chłodziarka), 25°C (komora klimatyczna, wilgotność

RH 60%), 40°C (komora klimatyczna, wilgotność RH 75%). Badania właściwości fizykochemicznych wykonywano po sporządzeniu oraz po 14 i 30 dniach przechowywania. Oceniano wygląd zawiesin, wielkość cząstek rozproszonych, pH oraz zawartość substancji czynnej. Obserwacje mikroskopowe i pomiar wielkości cząstek zawieszonych wykonano przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego – typ H550S (Nikon, Japonia, wyposażony w kamerę cyfrową Nikon typ DS-5Mo). Analizę zawartości Val i CC przeprowadzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC z wykorzystaniem chromatografu Merck-Hitachi (Darmstadt, Germany), stosując kolumnę C18 (5 µm LiChrosphere 250 x 4 mm, Merck). Jako faza ruchoma zastosowana została mieszanina: 0,05 mol/L bufor fosforanowy pH 3,0: acetonitryl: metanol (30:50:20 v/v). Szybkość przepływu wynosiła odpowiednio 1,5 mL/min (CC) oraz 1,0 mL/min (Val). Detekcji CC lub Val dokonywano przy długości fali 215 nm. Liniowość metody została potwierdzona przez analizę sześciu stężeń (Val i CC) w zakresie 0,2–10,0 µg/mL. Metoda charakteryzuje się wysoką powtarzalnością w analizowanym zakresie stężeń (RSD <5,34%).

### Badanie rozpadu tabletek Atacand i Diovan w fazach Ora® i w syropie prostym

W fazie rozpraszającej (Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet SF® lub syrop prosty) umieszczano 1 tabletkę Atacand 16 mg lub Diovan 160 mg. Obserwowano co 5 min (do 60 min) wygląd tabletki. W tym czasie zawartość zlewki nie była mieszana.

## Wyniki i omówienie

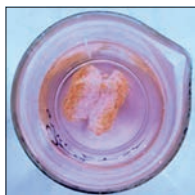
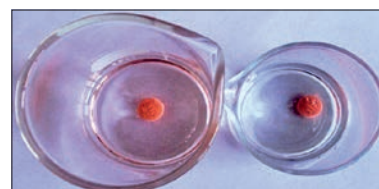
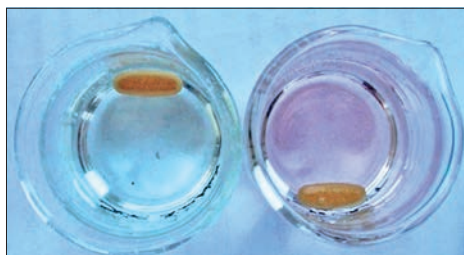
Doustne zawiesiny to najkorzystniejsza aplikacyjnie forma leku dla młodszych dzieci (do 6 lat). Ze względu na brak wielu substancji *pro receptura* istnieje konieczność użycia leków gotowych w postaci tabletek i kapsulek. Wciąż jednak brakuje dokładnych wytycznych na temat sporządzania form płynnych z leków gotowych oraz publikowana jest

**Tabela 3.** Skład i sposób sporządzenia badanych zawiesin

Substancja lecznicza	Tabletki	Symbol preparatu	Faza rozpraszająca	Metoda otrzymywania
Kandesartan cyleksetylu 1 mg/mL	Atacand (tabletki niepowlekane)	CC1	Ora-Plus®	rozcieranie tabletek w moździerzu metoda I
		CC2	Ora-Sweet®	
		CC3	Ora-Sweet SF®	
Walsartan 4 mg/mL	Diovan (tabletki powlekane)	V1	Ora-Plus®	rozcieranie tabletek w moździerzu metoda I
		V2	Ora-Plus®: Ora-Sweet® 1:1	
		V3	Ora-Sweet SF®	
		V4	Ora-Plus®	rozpad tabletek w fazie rozpraszającej metoda II
		V5	Ora-Plus®: Ora-Sweet® 1:1	
		V6	Ora-Sweet SF®	



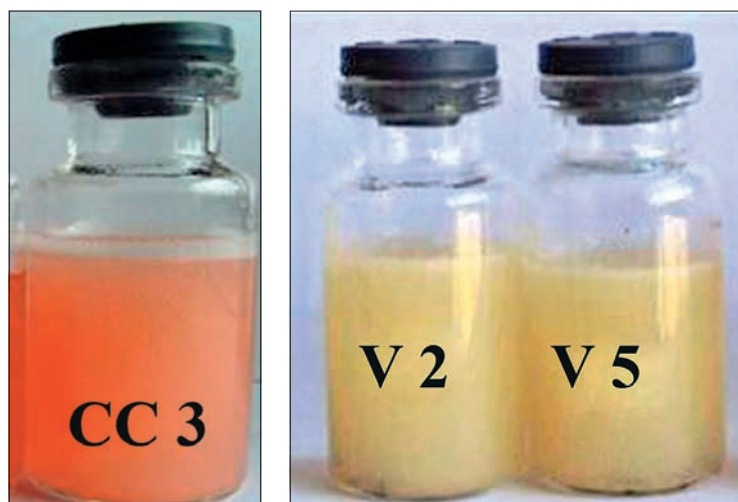
**Faza rozpraszająca**
**Diovan 160 mg**
**Atacand 16 mg**

 Ora-Sweet SF<sup>®</sup>  
 lub  
 Ora-Plus<sup>®</sup>

 Ora-Sweet<sup>®</sup>


**Rycina 1.** Rozpad tabletek Diovan 160 mg i Atacand 16 mg w fazach Ora<sup>®</sup> po 1 godz. (widok zlewki z góry)

niedostateczna liczba badań trwałości dla wielu wykonywanych w praktyce klinicznej recepturowych zawiesin doustnych. W niniejszej pracy wykonywano zawiesiny z CC i Val, lekami stosowanymi w nadciśnieniu tętniczym. Badane zawiesiny sporządzono metodą wagową, co zwiększyło precyzję analityczną (badania o charakterze analitycznym), lecz uzyskane wyniki bez przeszkód mogą być wykorzystane dla syropów sporządzonych metodą wagowo-objętościową (zalecaną przy dawkowaniu objętościowym syropu). W tabeli 1 przedstawiono gęstość poszczególnych faz rozpraszających Ora<sup>®</sup>, co pozwala na przeliczenie objętości otrzymanych układów.

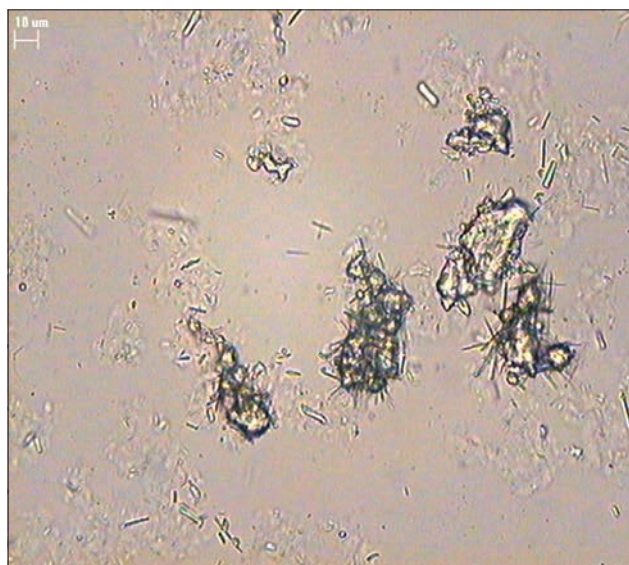
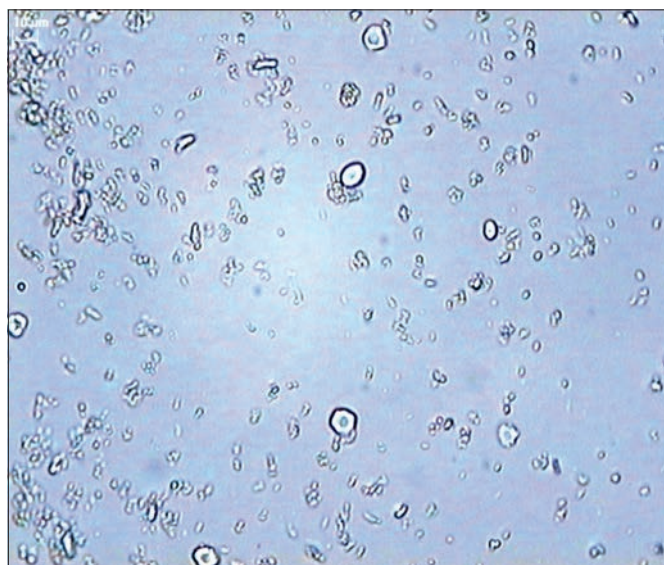
Zgodnie z informacją podaną na stronie FDA, zawiesinę z tabletek Diovan należy wykonać według metody II, przez wytrząsanie całej tabletki w fazie rozpraszającej Ora-Plus<sup>®</sup>, a następnie uzupełnienie fazą Ora-Sweet SF<sup>®</sup> (Ora-Plus<sup>®</sup>: Ora-Sweet SF<sup>®</sup> 1:1). Aby wykazać, czy występuje różnica w trwałości Val w innych niż podanych przez producenta fazach rozpraszających, przeprowadzono wstępne badanie celem wyboru odpowiednich faz rozpraszających. Badanie polegało na obserwacji całych tabletek umieszczonych w fazach zawieszających, bez mieszania (rycina 1). W syropie prostym i w fazie Ora-Sweet<sup>®</sup> tabletki Diovan nie rozpadły się w ciągu 60 min, natomiast w fazach Ora-Plus<sup>®</sup> i Ora-Sweet SF<sup>®</sup> uległy rozpadowi. Dlatego też jedną z zawiesin sporządzono na mieszaninie faz (Ora-Sweet<sup>®</sup>: Ora-Plus<sup>®</sup> 1:1), zamiast na samej fazie Ora-Sweet<sup>®</sup> – użyto do rozpuszczenia otoczki fazy Ora-Plus<sup>®</sup>, a następnie uzupełniono sporządzony preparat do przepisanej masy fazą Ora-Sweet<sup>®</sup>. Ostatecznie wykonano zawiesiny Val metodą II z wykorzystaniem faz rozpraszających: Ora-Plus<sup>®</sup>, Ora-Plus<sup>®</sup>:Ora-Sweet<sup>®</sup> oraz Ora-Sweet SF<sup>®</sup>.



**Rycina 2.** Zawiesiny z kandesartanem cyleksetylu (CC3, tabela 2) i walsartanem (V2 i V5, tabela 2) w fazach Ora<sup>®</sup> po 30 dniach przechowywania w temp. 40°C

Przeprowadzono również badanie mające na celu wskazanie, czy istnieje różnica, gdy wykonuje się zawiesinę z Val przez roztrącenie tabletek w moździerzu i zdyspergowanie proszku w fazie Ora<sup>®</sup> Plus (metoda I). Wykazano, że w trakcie wykonywania zawiesin z tabletek Diovan przez rozcieranie wystąpił problem związany z rozpadem otoczki w fazie Ora-Sweet<sup>®</sup> (rycina 1). Gdy dodawano fazę rozpraszającą Ora<sup>®</sup> Plus do roztrąconych tabletek, pomarańczowe fragmenty otoczki były widoczne w całej objętości sporządzonego koncentratu i mimo intensywnego rozcierania nie ulegały rozpuszczeniu (rycina 2).

Podjęto próby otrzymania zawiesiny z CC przez ucieranie lub rozpad tabletki w fazie rozpraszającej Ora<sup>®</sup>. Tabletki Atacand w fazie Ora-Sweet<sup>®</sup> nie uległy rozpadowi z powodu wysokiego stężenia sacharozy (faza Ora-Sweet<sup>®</sup> zawiera ponad 50% sacharozy w swoim składzie). Podobnie tabletki nie ulegały



**Rycina 3.** Zdjęcia mikroskopowe sporządzonych zawiesin (znacznik skali 10 μm):  
A – tabletki Atacand (rozcieranie, metoda I) w fazie Ora-Sweet SF® (temp. 40°C, 14 dni),  
B – tabletki Diovan (rozcieranie, metoda I) w fazie Ora-Plus® (temp. 40°C, 30 dni)

rozpadowi w syropie prostym. Wysokie stężenie cukru powoduje ograniczone przenikanie wody do tabletki, a więc brak jest dostatecznej ilości czynnika zwilżającego (**rycina 2**). Uzyskano zawiesiny z CC tylko tradycyjnym sposobem przez roztarcie tabletek w moździerz, a następnie zdyspergowanie proszku w Ora-Plus®, Ora-Sweet® lub Ora-Sweet SF®. Tabletki Atacand, w przeciwieństwie do tabletek Diovan, nie stwarzają problemów po roztarciu, gdyż są to tabletki niepowlekanie. Ocena wizualna zachowania tabletek Atacand w fazach rozpraszających (**rycina 1**) pozwoliła na wykluczenie jako metody otrzymywania zawiesiny rozpadu tabletki w fazie Ora® (metoda II). Otrzymywanie zawiesin z tabletek Atacand powinno odbywać się więc

metodą proponowaną przez producenta, czyli przez rozcieranie w moździerz, a następnie zawieszanie proszku w fazie rozpraszającej.

Rekomendowana metoda otrzymywania zawiesin z tabletek Diovan, to zarówno metoda I (proszkowanie tabletek w moździerz), jak i metoda II (rozpad tabletek w fazie rozpraszającej). Należy jednak uwzględnić wybór odpowiedniej fazy rozpraszającej w przypadku wykonania zawiesin przez rozpad tabletki: proponowane fazy to Ora-Plus®, Ora-Sweet SF® lub Ora-Sweet®:Ora-Plus® (1:1).

**Rycina 2** przedstawia zdjęcia wybranych zawiesin z CC i Val. Zawiesiny z CC charakteryzowały się różowym zabarwieniem, a zawiesiny z Val posiadały zabarwienie lekko pomarańczowe (tlenki żelaza). Analizowane zawiesiny, bez względu na temperaturę i czas przechowywania, nie zmieniły zabarwienia w trakcie trwania doświadczenia. Wielkość cząstek we wszystkich zawiesinach nie uległa istotnej zmianie (**rycina 3**). W obrazie mikroskopowym obserwowano jedynie większą (w temp. 40°C) tendencję cząstek do aglomeracji. Średnia wielkość cząstek we wszystkich zawiesinach mieściła się w zakresie 5–15 μm (nie przekraczały wielkości 30 μm) i nie uległa istotnej zmianie przez cały okres badania. W zawiesinach Val sporządzonych przez rozpad tabletek było o wiele mniej aglomeratów niż w zawieszynie sporządzonej przez roztarcie tabletki. Po 30 dniach przechowywania zawiesin z Val w temperaturze 40°C obserwowano, że część cząstek występuje w postaci igieł, co świadczyło o rekrystalizacji.

**Tabela 4** przedstawia zestawienie wybranych wyników otrzymanych w trakcie badania trwałości. Bardzo szybką sedimentację cząstek obserwowano w zawiesinach z CC w fazie Ora-Sweet®,

**Tabela 4.** Wyniki oceny trwałości zawiesin sporządzonych z tabletek Diovan (Val) oraz Atacand (CC) po 30 dniach przechowywania w temp. 40°C

Symbol zawiesiny	Cząstki zawieszono	Sedymentacja	ΔpH	Zawartość [%]
CC1	-	↓	-0,12	94,8
CC2	+/-	↓↓↓	-0,21	94,6
CC3	-	↓↓	-0,14	98,9
V1	-	↓	-0,10	85,1
V2	-	↓↓	-0,02	87,9
V3	-	↓↓	-0,05	94,6
V4	+/-	↓↓	+0,11	87,9
V5	+/-	↓↓↓	-0,03	86,4
V6	+/-	↓↓↓	-0,05	89,9

Cząstki zawieszono: - brak, +/- widoczne, bardzo drobne;  
Sedymentacja: ↓ - bardzo wolna, ↓↓ - wolna, ↓↓↓ - szybka;  
ΔpH: różnica  $t_0 - t_{30}$

**Tabela 5.** Trwałość kandesartanu cyleksetylu (Atacand) i walsartanu (Diovan) w fazach rozpraszających z uwzględnieniem anglojęzycznej charakterystyki produktu leczniczego (SPC) oraz przeprowadzonych badań

Tabletki	SPC			Badania			
	faza rozpraszająca	trwałość [dni]	temp. [°C]	faza rozpraszająca	trwałość [dni]	temp. [°C]	
Atacand 16 mg	Ora-Plus®/Ora-Sweet SF® Ora-Blend SF®	100	25	Ora-Plus®	14	25	
		30 (po otwarciu)			30	4	
					Ora-Sweet®	30	4
				Ora-Sweet SF®	25	25	
Diovan 160 mg	Ora-Plus®/Ora-Sweet SF®	30	25	Ora-Plus®	14	4	
		75	4		25		
					Ora-Plus®/Ora-Sweet®	14	25
					Ora-Sweet SF®	30	4

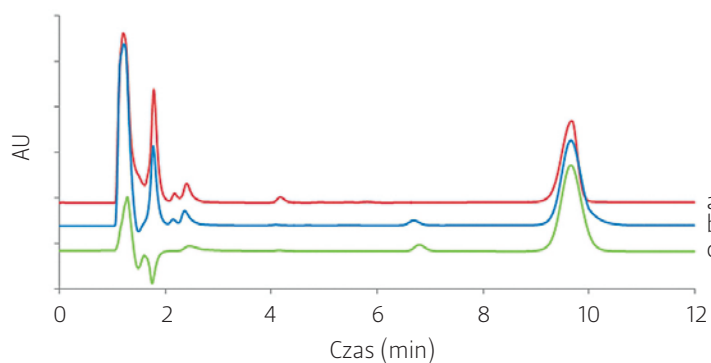
charakteryzującej się bardzo niską lepkością (0,13 Pa·s). Największe cząstki obserwowano zawsze w zawiesinach zawierających w swym składzie Ora-Plus®, fazę charakteryzującą się najwyższą lepkością dynamiczną (0,93 Pa·s).

Trwałość sporządzonych zawiesin CC i Val przedstawia tabela 5. We wszystkich zawiesinach z Val sporządzonych przez rozpad tabletki można było dostrzec niewielkie fragmenty tabletki, ze względu na brak wcześniejszego ich roztarcia. Zaobserwowano też zbijanie cząstek zawieszonych w większe aglomeraty i osadzanie ich na ściankach butelki. Po wytrząsaniu przez 1 min tylko niewielka ilość cząstek pozostawała na ściankach. Ze względu na silne pienienie wytrząsanej zawiesiny mogą występować problemy z aplikacją leku u dzieci, należałoby więc umieścić na opakowaniu leku informację, aby tylko delikatnie wymieszać zawartość butelki przed użyciem. Po 14 oraz 30 dniach pobranie dawki nie było już tak utrudnione, ale zawiesina nadal mocno pieniała się. Najmniejsze wahania pH były obserwowane w zawiesinach przechowywanych w lodówce, a największe w temperaturze 40 °C (tabela 4), nie były jednak większe niż 0,25 jednostki.

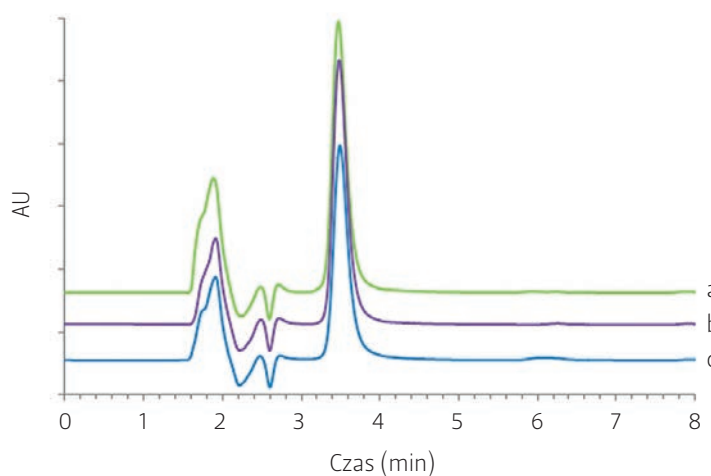
Chromatogramy zawiesiny z CC, wykonanej z użyciem fazy Ora-Sweet SF®, przedstawia rycina 4. W żadnej zawieszynie, niezależnie od warunków przechowywania, zawartość substancji leczniczej nie spadła poniżej 90% stężenia początkowego. Za dopuszczalny okres przechowywania uznano czas, w którym stężenie początkowe substancji leczniczej nie spadło poniżej 95% (tabela 4). W związku z tym zawiesiny CC w fazie Ora-Plus® są trwałe przez 14 dni w temperaturze pokojowej i 30 dni w lodówce (tabela 5). Zawiesiny sporządzone na fazach Ora-Sweet® i Ora-Sweet SF®, zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w lodówce, są trwałe przez 30 dni. Faza Ora-Sweet SF® zapewnia największą trwałość CC, ponieważ zawartość substancji leczniczej wynosi ponad 95%, nawet w temperaturze 40 °C po 30 dniach (tabela 4).

Zawiesiny z Val charakteryzowały się mniejszą trwałością. Chromatogramy zawiesin Val

wykonanych z użyciem fazy Ora-Sweet®:Ora-Plus® przedstawia rycina 5. Za trwale uznano zawiesiny, w których zawartość substancji leczniczej wynosiła ≥90% (tabela 4). Zawiesiny Val na Ora-Plus® są trwałe przez 14 dni w lodówce i w temperaturze pokojowej, a na fazach Ora-Sweet®:Ora-Plus® i Ora-Sweet SF® przez 14 dni w temperaturze pokojowej i 30 dni przechowywane w lodówce (tabela 5).



**Rycina 4.** Chromatogramy roztworu metanolowego kandesartanu cyleksetylu 10<sup>-5</sup> g/mL (a) oraz zawiesiny w Ora-Sweet SF® w czasie t=0 (b) i po 30 dniach w temp. 40 °C (c)



**Rycina 5.** Chromatogramy roztworu metanolowego walsartanu 4×10<sup>-5</sup> g/mL (a) oraz zawiesiny w Ora-Sweet®:Ora-Plus® w czasie t=0 (b) i po 30 dniach w temp. 40 °C (c)



Największy spadek zawartości, do 78,4%, obserwowano (w nietrwiałych zawiesinach) po 30 dniach w temp. 25°C dla zawiesiny w fazie Ora-Sweet SF®. Na pozostałych dwóch fazach (Ora-Sweet®:Ora-Plus® i Ora-Plus®) spadek stężenia po 30 dniach w temp. 25°C i 40°C Val wynosił w granicach 15–22% (tabela 4).

Zasadniczym czynnikiem różnicującym trwałość zawiesin z CC lub Val jest rozpuszczalność substancji aktywnej w środowisku wodnym. Wysoka trwałość CC w zawiesinach na fazach Ora wynika z bardzo małej rozpuszczalności w wodzie (1,4 µg/mL), a w związku z tym w sporządzonych zawiesinach CC praktycznie w całości występuje w fazie zawieszonej, razem z większością substancji pomocniczych pochodzących z tabletek. Niższa trwałość zawiesin z Val związana jest z jego większą rozpuszczalnością w wodzie (oznaczona rozpuszczalność Val w wodzie wynosi 0,69 mg/mL). Wyższa rozpuszczalność wpływa na większą podatność związku na rozkład, np. hydrolizę.

Sposób otrzymywania zawiesiny, zarówno przez rozcieranie tabletki w moździerz, jak i jej rozpad w fazie rozpraszającej, nie wpływa na trwałość, a pozwala farmaceutyce na wybór metody otrzymania zawiesiny. Na podstawie analizy wyników trwałości można wnioskować, że dla gotowego produktu leczniczego w postaci tabletki (lub kapsułki) należy indywidualnie dobierać najbardziej korzystny sposób sporządzenia zawiesiny doustnej oraz fazę rozpraszającą, w której substancja lecznicza wykazywać będzie największą trwałość. Rodzaj (producent) preparatów gotowych, ze względu na zawartość w nich różnych substancji pomocniczych, będzie wpływał na trwałość sporządzonych zawiesin i dlatego nie jest możliwe zastosowanie terminów ważności zawiesin sporządzanych z substancjami *pro receptura* do zawiesin sporządzanych z wykorzystaniem tabletek oraz kapsułek.

Wszystkie uzyskane zawiesiny, zarówno z Val, jak i CC (tabela 5), są trwałe przez 14 dni nie tylko w temp 4°C, ale też w temp. 25°C (tabela 5). Możliwe jest otrzymanie trwałej zawiesiny Val i CC na badanych fazach Ora®. Zawiesina z tabletek Atacand otrzymywana może być jedynie przez rozcieranie tabletek w moździerz. Natomiast zawiesina z tabletek Diovan może być otrzymana zarówno przez rozpad tabletek w fazie Ora®, jak i ich roztarcie w moździerz. Korzystne jest użycie gotowych faz Ora, ponieważ we wszystkich są obecne środki konserwujące, które w proponowanym czasie przechowywania gwarantują odpowiednią trwałość mikrobiologiczną.

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można wysunąć następujące wnioski:

- w celu wykonania zawiesiny z leku gotowego w postaci tabletek należy dla danego preparatu dobrać eksperymentalnie najbardziej korzystny sposób postępowania;
- powlekanie otoczką o niemodyfikowanym uwalnianiu tabletki Diovan można rozpraszać przez wytrząsanie 2 min, a następnie pozostawić na 1 godz. w fazie rozpraszającej lub przed zawieszeniem rozetrzeć w moździerz; natomiast tabletki niepowlekanie Atacand trzeba przed zawieszeniem rozetrzeć w moździerz;
- w sporządzonych zawiesinach kandesartan cykloheksanu jest bardziej trwały niż walsartan;
- zawiesiny kandesartanu cykloheksanu, zarówno w fazie Ora-Plus®, jak i w Ora-Sweet® i Ora-Sweet SF®, są trwałe przez 14 dni w temp. 25°C;
- zawiesiny walsartanu, zarówno w fazie Ora-Plus®, jak i w Ora-Sweet®:Ora-Plus® i Ora-Sweet SF®, są trwałe przez 14 dni w temp. 25°C.

Otrzymano: 2015.02.12 · Zaakceptowano: 2015.03.25

## Piśmiennictwo

1. Strickley R., Iwata Q., Wu S., Dahl T.: Pediatric drugs: a review of commercially available oral formulations, *J. Pharm. Sci.* 2008, 97: 1731–1774.
2. Nahata M., Lack of pediatric drug formulations, *Pediatrics* 1999, 104: 607–609.
3. Marszałł L., Sznitowska M.: Problemy związane z wykorzystywaniem leków gotowych (tabletek lub kapsułek) do sporządzania płynnych doustnych leków recepturowych, *Farm. Pol.* 2006, 62: 873–876.
4. Costello I., Long P., Wong I., Tuleu C., Yeung V.: *Paediatric drug handling.* Pharmaceutical Press, London 2007: 50–51.
5. Muško M., Sznitowska M.: Postacie leków pediatrycznych. Cz. II. Pastrylki, lizaki oraz zawiesiny recepturowe, *Farm Pol* 2010, 66: 373–377.
6. Michalska A., Huk-Wieliczuk E., Dziewulak A.: Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród uczniów w wieku 14–15 lat, *Hygeia Public Health* 2011, 46(1): 94–97.
7. Atacand, Summary of Product Characteristics (SPC); [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020838s033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020838s033lbl.pdf) (26.01.2015).
8. Diovan, Summary of Product Characteristics (SPC): <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm166800.pdf> (26.01.2015).
9. Treatment of arterial hypertension in children in the age range of 1–16 years; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM163144.pdf> (26.01.2015).
10. Office of clinical pharmacology review; <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm189128.pdf> (26.01.2015).
11. A dose-ranging, safety and pharmacokinetics study of candesartan cilexetil in hypertensive pediatric subjects 1 to less than 6 years of age: A 4-week, multicenter, randomized, double-blind study with a 1-year open-label, follow-up period, clinical study report synopsis; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00244621>: (26.01.2015).