

Pastyłki i lizaki – niekonwencjonalne pediatryczne postacie leku

Eliza Wolska, Magda Zarazińska, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Małgorzata Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: msznito@gumed.edu.pl

Wstęp

Ostatnie lata to czas wielu globalnych inicjatyw powstałych z myślą o pacjentach pediatrycznych, jak np. „Make medicines child size” Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2007 r. Mają one na celu zwrócenie uwagi na potrzebę istnienia leków przeznaczonych specjalnie dla dzieci, jak również przyspieszenie prac nad ich tworzeniem [1]. W sytuacji braku wielu leków w formie odpowiedniej dla dziecka niezbędne staje się przygotowywanie potrzebnych leków w recepturze aptecznej.

Sporządzanie pediatrycznego leku recepturowego, poza dostosowaniem dawki leku odpowiedniej do wieku dziecka, może również dotyczyć przygotowania „atrakcyjnej” postaci leku, od której szczególnie w przypadku małych dzieci zależy akceptowalność przyjmowanego leku, łatwość jego podania przez opiekuna, a w konsekwencji skuteczność farmakoterapii.

Przy doustnym podaniu preparatu istotnym problemem jest jego smak, zapach, kolor i konsystencja [1]. Walory smakowe, które dla dorosłego nie mają takiego znaczenia, u dzieci mogą zagwarantować przyjęcie odpowiedniej, całkowitej dawki leku. Interesujący wydaje się fakt, że preferencje smakowe są uwarunkowane kulturowo i osobniczo, np. smak gumy do żucia jest preferowany przez dzieci amerykańskie, a cytrusowy – europejskie [1–3].

Pacjenci pediatryczni to różnorodna grupa, obejmująca zarówno noworodki, niemowlęta, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym, jak i nastolatków. Podstawowym problemem jest brak umiejętności polykania tabletek u dzieci poniżej 6 roku życia, a czasem i starszych. Dlatego właściwe postacie leku to formy płynne (syropy) albo proszki mieszane z płynami lub pożywieniem.

Lozenges and lollipops – special dosage forms for paediatric patients

Appropriate and well acceptable dosage form is the most important condition of effective therapy in paediatric patients. Lozenges and lollipops are examples of special oral formulations which can help parents to administer the drug to their children. Some OTC drugs are available as lozenges, whereas lollipop form is very popular in US compounding pharmacies. They present sweet taste and attractive form, furthermore they could be formulated according to individual taste preference.

The aim of this article is to review the composition and general compounding methods of hard, soft and chewable lozenges, formed in the shape of discs or lollipops intended to be slowly dissolved in the oral cavity. Some simple compositions were also proposed for lozenges and lollipops, which can serve as an alternative for other compounded formulations such as oral suspensions and powders. To evaluate the prepared formulations the following tests were performed: visual inspection, taste and mass determination. The most satisfying were hard lozenges prepared with Lollibase or soft lozenges based on macrogol. Besides the effect of selected active substances (candesartan cilexetil or valsartan) was studied.

Keywords: lozenges, lollipops, paediatric patients, Lollibase.

© Farm Pol, 2013, 69(11): 635–644

Ograniczenia związane ze stosowaniem płynnej postaci leku to mała trwałość fizykochemiczna, mikrobiologiczna, ograniczona rozpuszczalność substancji czynnej, ryzyko małej homogenności w przypadku zawiesiny, czy wreszcie dokładność dawkowania zależna od lepkości czy właściwie dobranej miarki (wyskalowana łyżeczka, kieliszek, strzykawka) [1, 3, 4]. Istotna jest też podawana objętość preparatu: według Breitreutz i wsp. dziecko poniżej 5 roku życia jednorazowo jest zdolne przyjąć 5 ml płynu, a powyżej tego wieku – 10 ml [3]. W przypadku proszków

podawanie ich z pokarmem lub płynem może wpływać na trwałość i biodostępność leku. Dotyczy to też proszków recepturowych, często wykonywanych w recepturze aptecznej z tabletek dla dorosłych, by uzyskać odpowiednią dawkę. Dzieci powyżej 6 roku życia mogą przyjmować poza preparatami płynnymi również wiele innych postaci, tzn. tabletki, pastylki do ssania czy tabletki do rozgryzania i żucia [4].

Szczególnie w Stanach Zjednoczonych popularne są niekonwencjonalne postacie leku sporządzone w recepturze aptecznej, takie jak: pastylki twarde, miękkie, lizaki, gummy do żucia czy żele doustne. Mają one przyjazną, ciekawą formę, która jest akceptowana przez dzieci, są smaczne, dzięki czemu podanie leku następuje z mniejszymi problemami. Ich wadą jest jednak fakt, że mogą być mylnie kojarzone ze słodyczami, co może spowodować chęć zbyt częstego przyjmowania leku przez dziecko. Istnieje zatem konieczność właściwego ich przechowywania [4, 5].

PASTYLKI I LIZAKI

Pastylki (*lozenges, pastilles, troches*)

To stała, doustna postać leku o różnym, zwykle dyskowatym kształcie, przeznaczona do ssania i/lub żucia, która powinna się powoli rozpuszczać w jamie ustnej [6, 7]. W zależności od składu i tekstury wyróżniamy kilka rodzajów pastylek:

- pastylki twarde (typu „landrynka”),
- pastylki miękkie (typu „toffii”),
- pastylki miękkie żelatynowe (typu „żelki”).

Pastylki twarde i miękkie zdefiniowane są w monografii *Preparaciones buccales* (Preparaty do stosowania w jamie ustnej) FP IX jako stałe, dawkowane postacie leku, zawierające jedną lub kilka substancji czynnych oraz substancje słodzące i smakowe.

Pastylki są popularną postacią preparatów gotowych, szczególnie leków dostępnych bez recepty i suplementów diety. Przykłady takich preparatów przedstawiono w tabeli 1. Prosty sposób

Tabela 1. Przykładowe preparaty handlowe w postaci pastylek i lizaków

NAZWA HANDLOWA	SUBSTANCJA CZYNNA	DZIAŁANIE, ZASTOSOWANIE	KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI
PASTYLKI ŻELATYNOWE			
Vibovit zoożelki	witamina i mikroelementy	suplementacja	suplement diety
PASTYLKI MIĘKKIE			
Kinder Biovital tofiki	wit. B5, PP, C, kwas foliowy i in.	grypa, przeziębienie, stany osłabienia	suplement diety
Infex – karmelki dla dzieci	cynek, wapń, wit. C	obniżona odporność	suplement diety
Glucardamid	niketamid, glukoza	popudzająco, w osłabieniu, zmęczeniu	produkt leczniczy
PASTYLKI TWARDE			
Cholinex junior	wit. C, wyciągi roślinne	problemy z głosem, suchość, chrypka	suplement diety
Gardlox junior	wyciągi roślinne, Vit. C, rutyna	wzmocnienie odporności, wspomaganie funkcjonowania górnych dróg oddechowych	suplement diety
Herbitussinek	wit. C, wyciąg z tymianku	ból gardła, przeziębienie	suplement diety
Junior-angin	porost islandzki, pantotenian wapnia	ochrona błony śluzowej jamy ustnej i gardła, ból gardła	wyrób medyczny
Lokomotiv	wyciąg z kłącza imbiru	choroba lokomocyjna	produkt leczniczy
Pneumovit sept	miód pszczeły, wit. C, olejek szalwiowy, eukaliptusowy	infekcje wirusowe jamy ustnej i gardła, chrypka, zapalenie migdałków	suplement diety
Strepsils junior	alkohol dichlorobenzylowy, amylometakrezol	stany zapalne jamy ustnej i gardła	produkt leczniczy
Tantum Verde P	chlorowodorek benzydaminu	zapalenie jamy ustnej i gardła	produkt leczniczy
Tymianek i podbiał	wyciąg z tymianku i podbiału	nieżyt górnych dróg oddechowych	produkt leczniczy
VicksMedDex	dekstrometorfan	przeciwkaszlowe	produkt leczniczy
LIZAKI			
Actiq	fentanyl	przeciwbólowo	produkt leczniczy
Herbomix immune baby	miód pszczeły, wit. C, wyciąg z nagietka, mniszka, rutyna	wspomaganie odporności	suplement diety
Lizaki Xyli-Tots, Lizaki CTx1	ksylitol	zapobieganie próchnicy	brak danych
Mio Bio	wit. C, bioflawonoidy, wyciąg z aloesu, lipy, czarnego bzu, tymianku, i prawoślazu	wzmocnienie odporności	suplement diety
Rutimal C junior	wit. C, rutozyl, wyciąg z malin, miodu i cytryny	drapanie i suchość w gardle, obniżona odporność	suplement diety
Zdrowisie lizaczki vitamisiaczki	10 witamin	suplementacja	suplement diety

sporządzania sprawia, że mogą stanowić również atrakcyjną formę leku recepturowego. Składniki tworzące podstawę, zarówno pastylek twardych, jak i żelatynowych, są łatwo dostępne i bezpieczne. Ze względu na swój skład (syropy, cukry, esencje smakowe) pastylki mają przyjemny, słodki smak. Pastylki przeznaczone są do podawania substancji, które powinny być powoli uwalniane w jamie ustnej, aby zapewnić jak najdłuższy czas działania na błonę śluzową jamy ustnej czy gardła (np. substancje miejscowo znieczulające, antyseptyczne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwkaszlowe, ściągające, przeciwzapalne, olejki eteryczne) [5–8]. W trakcie ssania pastylek, które zwykle rozpuszczają się w czasie do 10 min, uwalniana substancja jest równomiernie rozpraszana po całej powierzchni błony śluzowej jamy ustnej, gdzie wywiera swoje działanie [9]. Postać ta pozwala również na podanie doustnej substancji o działaniu ogólnoustrojowym (np. przeciwbólowe, witaminy) pacjentom, którzy nie mogą połączyć tabletek lub kapsulek – dzieci, pacjenci geriatryczni, pacjenci z dysfagią. W tym wypadku część uwolnionej w jamie ustnej substancji aktywnej może ulegać wchłanianiu przez błonę śluzową do krążenia ogólnego, większość jednak jest polykana i trafia do dalszych odcinków przewodu pokarmowego [9, 10].

Przykładem pastylek zawierających substancje o działaniu ogólnym są pastylki Oralet z fentanylem, które są stosowane w premedykacji, podczas bolesnych zabiegów w szpitalach i u pacjentów onkologicznych jako lek przeciwbólowy. Jest to pierwsza taka postać dla dzieci zaakceptowana przez FDA. Podanie fentanylem tą drogą pozwala na uniknięcie działań niepożądanych pojawiających się po dożylnym podaniu tego leku, takich jak depresja oddechowa [11].

Pastylki twarde (*hard lozenges*)

Sporządzane są zwykle na bazie cukrowej, która może zawierać dodatek innych substancji, jak

np. gumę akacjową. Przykładowe składy jakościowe podłoży pastylek twardych przedstawiono w **tabeli 2**. Składniki podłoża (cukry, syropy) ogrzewa się do temp. 150°C i odpowiednio gęstej konsystencji, następnie dodaje się substancje lecznicze oraz substancje pomocnicze, takie jak barwniki i substancje smakowe, miesza i wylewa do form. W celu zmniejszenia lepienia się powierzchni pastylek po wyjęciu z formy można obsypać pastylki skrobią kukurydzianą lub sproszkowaną sacharozą. Podstawową wadą tego rodzaju pastylek jest wysoka temperatura podczas ich sporządzania, która eliminuje możliwość wykorzystania termolabilnych substancji aktywnych lub pomocniczych, jednak ogrzanie masy cukrowej do temp. 149–154°C (tzw. *hard crack stage*) warunkuje twardość pastylek, która zależy od zawartości wilgoci w gotowych pastylkach (prawidłowa to 0,5% do 1,5%). Po rozpuszczeniu cukrów ogrzewanie do temp. 150°C powinno odbywać się bez mieszania [5]. Najczęściej sporządzane są pastylki twarde o masie 1,5–4,5 g, które nie mogą rozpadać się, lecz powinny rozpuszczać się w czasie 5–10 min. Twarde pastylki z czasem mogą stać się ziarniste na skutek krystalizacji cukru. Można temu zapobiec, stosując odpowiedni cukier i jego stężenie, np. dobre rezultaty daje mieszanina sacharozy i syropu kukurydzianego lub dodatek glicerolu.

Lizaki (*lollipops*)

To przykład niekonwencjonalnej postaci leku przeznaczonej dla dzieci powyżej 3 roku życia [12]. Uznawane są za niezwykle atrakcyjną postać leku o słodkim smaku, ułatwiającą rodzicom podanie leku dziecku. Ich podstawową zaletą w porównaniu z pastylkami jest zmniejszone ryzyko zakrztuszenia, ze względu na umocowanie lizaka, np. na „patyczku”, przez cały czas aplikacji. Skład lizaków (cukry, syropy, barwniki, substancje smakowe) i sposób ich

Tabela 2. Przykładowy skład jakościowy podłoży pastylek [5,8]

PASTYLKI TWARDE		PASTYLKI ŻELATYNOWE	
<i>Rp.</i> sacharoza syrop kukurydziany ekstrakt miętowy barwnik (zielony) woda	<i>Rp.</i> sacharoza dwuwodnian potasu esencja smakowa barwnik woda	<i>Rp.</i> sorbitol PEG 3350 kwas cytrynowy esencja smakowa barwnik	<i>Rp.</i> glicerol żelatyna bentonit aspartam guma akacjowa kwas cytrynowy esencja smakowa woda
PASTYLKI MIĘKKIE			
<i>Rp.</i> PEG 1000 sacharynian sodu ekstrakt miętowy barwnik	<i>Rp.</i> PEG 1000 krzemionka guma akacjowa aspartam esencja smakowa	<i>Rp.</i> syntetyczne masło kakaowe (Fattibase®) sacharynian sodu guma akacjowa esencja smakowa	<i>Rp.</i> podłoże czekoladowe olej roślinny (kukurydziany, sojowy)

sporządzania jest taki sam jak pastylek twardych, tylko gotową masę wylewa się do form o innym kształcie [9, 13], a przed utwardzeniem umieszcza się w niej „patyczki” pozwalające na trzymanie lizaka.

Lizaki są szczególnie popularne w Stanach Zjednoczonych, gdzie w recepturze aptecznej farmaceutycznej sporządzają tę postać leku z uwzględnieniem indywidualnych preferencji smakowych małych pacjentów. W postaci lizaków w Polsce dostępne są preparaty multiwitaminowe oraz substancje wzmacniające odporność czy łagodzące infekcje gardła (przykładowe preparaty przedstawiono w tabeli 1). Istnieją również lizaki z nystatyną stosowane w grzybicy jamy ustnej lub ketokonazolem w pleśniawkach [14]. W Stanach Zjednoczonych popularny jest lizak Actiq z fentanylem [6].

Pastyłki miękkie (soft lozenges)

Sporządzane są z masy cukrowo-akacjowej, smakowej bazy tłuszczowej lub makrogolu [5, 8]. Przykładowe składy jakościowe podłoży przedstawiono w tabeli 2. Szczególnie prosty w użyciu jest makrogol, który łatwo się topi i szybko zestala, jednak może zwiększać higroskopijność pastylek lub pod wpływem podwyższonej temperatury w trakcie przechowywania może powodować, że masa pastylkowa będzie zbyt miękka. Dlatego zaleca się, aby takie pastylki przechowywać w chłodnym i suchym miejscu [8]. Różne typy makrogolu mogą być wykorzystane w składzie pastylek, np.: makrogol 1000, 1450 lub mieszaniny makrogolu o konsystencji płynnej i stałej. Topienie makrogolu odbywa się w temp. ok 70°C, co znacznie obniża temperaturę sporządzania pastylek. Dodatek



Rycina 1. Smoczek zawierający pastylkę z probiotykiem [13]

gumy akacjowej, zwykle w ilości 2,5%, zapewnia pastylkom gładką konsystencję, a krzemionka zapobiega sedymentacji składników podczas zastygania masy.

Pastyłki żelatynowe (chewable lozenges)

Przygotowywane na masie żelatynowo-glicerolowej są obecnie bardzo popularnymi preparatami gotowymi z witaminami i mikroelementami dla dzieci (tabela 1). Przygotowanie masy żelatynowej, której podstawowy skład to glicerol (70%), żelatyna (20%) i woda (10%) trwa ok. 45 min; w tym czasie żelatyna pęcznieje i rozpuszcza się. W celu uzyskania pożądanych właściwości smakowych do gotowej masy mogą być dodawane substancje słodzące, esencje smakowe (najczęściej owocowe) lub kwas cytrynowy, szczególnie gdy potrzebne jest maskowanie smaku substancji czynnych [8].

Według dostępnych danych literaturowych, a także uwzględniając preparaty handlowe dla dzieci w postaci różnego typu pastylek i lizaków, można określić następujące kryteria wiekowe do podania poszczególnych postaci: pastylki żelatynowe są odpowiednie dla dzieci powyżej 2 roku życia, lizaki powyżej 3 r.ż., a pastylki twarde od 4 r.ż. [12]. Ciekawym sposobem podania pastylek zawierających bakterie probiotyczne *Lactobacillus reuteri* jest ich umieszczenie w smoczku [15]. Użycie smoczka jako „nośnika” postaci leku umożliwia zastosowanie pastylek już u noworodków karmionych piersią. Nawet do 90% ząbkujących dzieci rozwija odruch ssania, dlatego też smoczki mogą być wykorzystane do podania leku w tej grupie pacjentów pediatrycznych. Nawyk używania smoczka jest zwykle spontanicznie porzucany przez dzieci w wieku 2–4 lat. Przedstawiony na rycinie 1 smoczek ma pastylkę umieszczoną w części smoczka przeznaczonej do ssania z 10 otworami średnicy 0,5 mm. Pastylka podana doustnie w smoczku rozpuszcza się całkowicie w jamie ustnej w ciągu ok. 10–12 min.

GOTOWE PODŁOŻA

Wszystkie rodzaje pastylek można przygotować, sporządzając masy bazowe z poszczególnych substancji pomocniczych lub korzystając z dostępnych gotowych podłoży pastylkowych oferowanych przez producentów surowców farmaceutycznych. W takiej sytuacji do gotowego podłoża po stopieniu wystarczy jedynie dodać substancje czynne i wylać do form. Przykładem takiego podłoża może być Lollibase firmy Fagron. Jest to mieszanina substancji o słodkim smaku, charakteryzująca się bardzo

małą higroskopijnością. Według deklaracji producenta zastosowane podłoże wykazuje także dużą odporność na ogrzewanie i kwaśne pH oraz zawiera małą ilość kalorii (2,4 cal/g). Podłoże Lollibase nie jest aktualnie dostępne w Polsce, co może wynikać z faktu małego zainteresowania tym podłożem, które firma Fagron oferuje w innych krajach europejskich.

SUBSTANCJE POMOCNICZE

Najczęściej stosowanymi w składzie pastylek substancjami poprawiającymi smak i zapach są substancje słodzące: sorbitol, sacharoza, glukoza lub aspartam i esencje smakowe. Wszystkie typy pastylek mogą zawierać dodatek barwników rozpuszczalnych w wodzie. Kwas cytrynowy, winowy, jabłkowy dodane do masy pastylkowej nie tylko obniżają pH do właściwego dla substancji czynnej, ale wpływają również na właściwości smakowe. W celu podwyższenia pH (7,5–8,5) mogą być zastosowane: węgiel wapnia, wodorowęglan sodu czy krzemian magnezu. Dodatek środków konserwujących nie jest bezwzględny, ze względu na nieznaczną zawartość wody w pastylkach i bardzo duże stężenie cukrów tworzących stężone roztwory niesprzyjające wzrostowi drobnoustrojów.

PRZECHOWYWANIE

Preparaty gotowe w postaci pastylek (przykłady wymienione w tabeli 1) przechowywane są w temperaturze pokojowej. Warunki przechowywania (temperatura pokojowa lub lodówka) pastylek sporządzonych w recepturze aptecznej zależą od składu masy pastylkowej oraz właściwości substancji czynnych. Niezależnie od temperatury przechowywania, pastylki powinny znajdować się w opakowaniu chroniącym przed dostępem wilgoci. Wydając taką postać leku, należy zwrócić uwagę na przechowywanie jej poza zasięgiem dzieci, które mogłyby mylnie potraktować pastylki jak słodycze.

Cel pracy

Celem części eksperymentalnej pracy była ocena możliwości sporządzenia różnych typów pastylek i lizaków oraz wykorzystanie tej formy leku jako nośnika dwóch substancji leczniczych – kandesartanu cileksetylu lub walsartanu, stosowanych w terapii nadciśnienia u dzieci od 6 miesiąca życia [16–19]. Wybrane substancje lecznicze, pomimo stosowania w pediatrii, nie są dostępne w odpowiednich dla różnych grup wiekowych postaciach leku czy dawkach, dlatego można rozważać zastosowanie niekonwencjonalnych postaci leku jako alternatywy wobec proszków sporządzanych

z tabletek w recepturze aptecznej. Wprowadzenie nowej postaci leku recepturowego wymaga zaproponowania składu oraz wykazania trwałości, którą dla sporządzonych pastylek oceniano w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub w 4°C. Ograniczeniem dla rozwoju tej formy leku recepturowego jest brak dostępnych substancji czynnych, ale przykład wielu krajów wskazuje, że substancje takie mogą być stosowane w lekach sporządzanych w aptece. Wyniki pracy mogą również posłużyć do tworzenia tych form leku z innymi substancjami, łatwiej dostępnymi w recepturze aptecznej.

Materiały i metody

Substancje lecznicze i pomocnicze

Etanol 96% (POCh, Gliwice); glicerol 85% (Pharma Cosmetic, Kraków); kandesartan cileksetylu (Matrix Laboratories, Hyderabad, Indie); kwas cytrynowy (POCh, Gliwice); Lollibase (Fagron, Minnesota, USA); PEG 3000 (Sigma-Aldrich, Munich, Niemcy); sacharoza (Pharma-Cosmetic, Kraków); sorbitol (POCh, Gliwice); walsartan (Matrix Laboratories, Hyderabad, Indie); woda oczyszczona (aparatus do oczyszczania wody metodą odwróconej osmozy i wymiany jonowej, Elix 3, Millipore, Bedford, USA); żelatyna (POCh, Gliwice).

Sporządzanie pastylek i lizaków

W celu sporządzenia masy żelatynowo-glicerolowej (skład przedstawiony w tabeli 3) mieszało się syrop prosty z glicerolem, dodawano żelatynę i pozostawiano na 15 min do spęcznienia, a następnie ogrzewano w temp. 90°C do rozpuszczenia żelatyny. Substancje czynne – kandesartan cileksetylu (CC) i walsartan (VAL) dodawano w ilości 1% lub 4% w/w. Substancje czynne wprowadzano do płynnej masy żelatynowej bezpośrednio w formie proszku lub w postaci roztworu VAL (50%) albo zawiesiny CC (1:2) w etanolu. W przypadku zastosowania etanolu kontynuowano mieszanie i ogrzewanie przez 15 min na mieszadło magnetycznym (Heidolph, Kelheim, Niemcy) w celu odparowania

Tabela 3. Skład sporządzanych pastylek placebo (% w/w)

Skład	PASTYLKI / LIZAKI			
	ŻELATYNOWE	CUKROWE	MAKROGOLOWE	na bazie LOLLIBASE
Kwas cytrynowy	-	-	3,0	1,5
Sorbitol	-	-	5,0	-
Żelatyna	15,0	-	-	-
Glicerol 85%	65,0	8,0	-	-
Syrop prosty	do 100,0	do 100,0	-	-
Makrogol 3000	-	-	do 100,0	-
Lollibase	-	-	-	do 100,0

etanolu. Gorącą masę wylewano do form z tworzywa sztucznego o pojemności 0,5 ml, 1,0 ml lub 1,5 ml i studzono w temperaturze pokojowej.

Pastyłki twarde sporządzano na bazie syropu prostego, makroglu lub podłoża handlowego Lollibase. Podstawowy skład pastylek *placebo* przedstawia **tabela 3**. Stężenie CC i VAL w pastylkach z syropem i podstawą Lollibase było takie samo jak w pastylkach żelatynowych (1% lub 4%), a w pastylkach z makroglem wynosiło odpowiednio 0,5% i 2,5%. Składniki podłoża (syrop prosty z glicerolem, Lollibase lub makrogol) ogrzewano w zlewce na mieszadle magnetycznym z płytą grzejącą: do temp. 150°C w przypadku podłoża cukrowych lub do temp. 80°C – w przypadku makroglu. Do płynnego podłoża dodawano substancje pomocnicze (kwas cytrynowy, sorbitol) i substancje lecznicze (CC, VAL), mieszano, a następnie gęstniejącą masę wylewano do metalowych form o pojemności 1 ml i studzono w temp. 4°C przez 2 godz. lub 15 min (podłoże makrogolowe). Po tym czasie pastylki wyjmowano z form. W ten sam sposób sporządzano pastylki *placebo* (skład w **tabeli 3**), a z masy zawierającej Lollibase z dodatkiem kwasu cytrynowego także lizaki *placebo*.

Sporządzone pastylki i lizaki przechowywano w plastikowych woreczkach strunowych przez okres 14 dni w temperaturze pokojowej (25°C) lub w temp. 4°C.

Ocena organoleptyczna

Pastyłki oceniano przede wszystkim wizualnie i organoleptycznie. Autorzy artykułu oceniali również smak sporządzonych pastylek i lizaków

wg zmodyfikowanej procedury opartej o farmakopealne badanie smaku opisane w monografii oznaczania wskaźnika goryczy (FP IX). Stosowano następującą procedurę: usta przed badaniem płukano wodą, następnie brano do ust pastylkę i ssano ok. 1 min, tak aby jej smak rozchodził się po całej jamie ustnej, ale bez polykania śliny. Po usunięciu pastylki usta płukano wodą.

Wyniki

Preparaty *placebo*

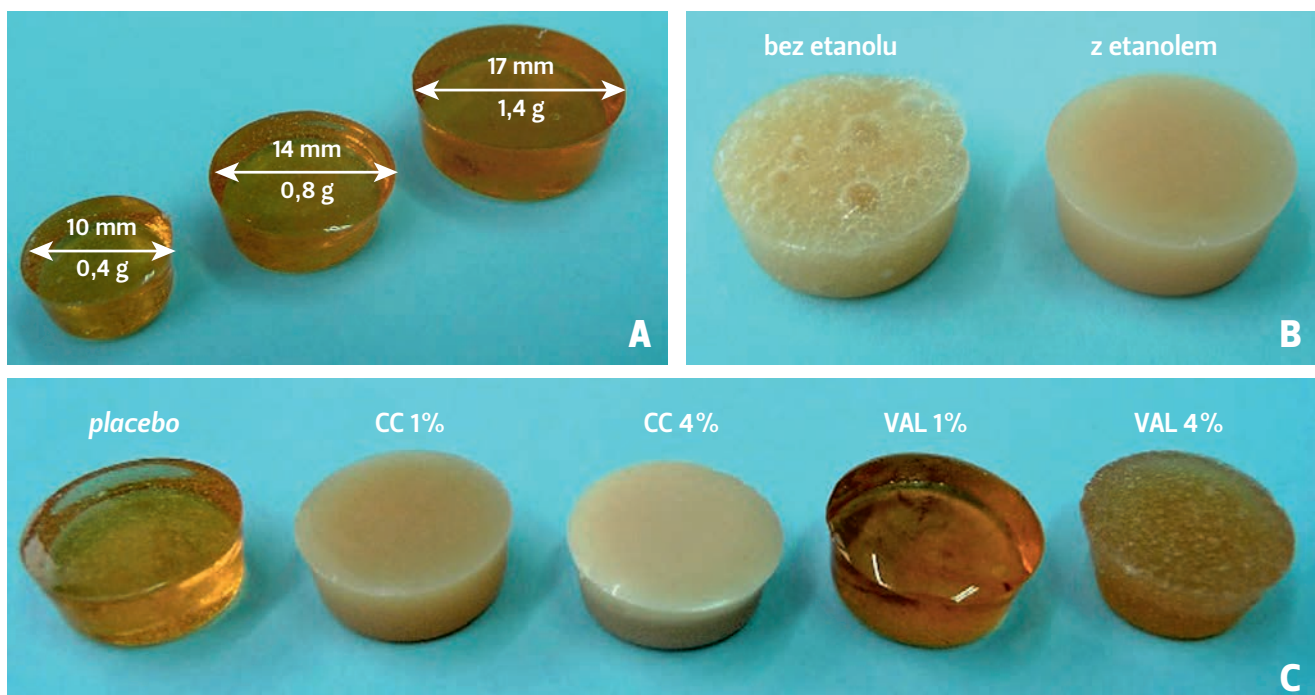
Charakterystykę pastylek żelatynowych oraz twardych, *placebo* i z substancjami czynnymi, przedstawiono w **tabeli 4**. Pastyłki żelatynowe *placebo* są przezroczyste (**rycina 2a**), mają miękką, żelową konsystencję i słodkawy smak. Łatwo wyjmują się z blistrów, w których były formowane. Nie zaobserwowano wpływu warunków przechowywania – pastylki zachowywały swoje właściwości przez 14 dni (zapakowane w plastikowym woreczku) zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w temp. 4°C. Sporządzenie pastylek żelatynowych o różnej masie (0,4–1,4 g) pokazuje, jak z masy o tym samym stężeniu substancji czynnej można przygotować pastylki zawierające różną dawkę substancji aktywnej. Masę do form najlepiej dozować wagowo.

Pastyłki *placebo* z makroglem 3000 sporządzono z trzema różnymi stężeniami kwasu cytrynowego dodawanego w celu korekty smaku – 1,5%; 3,0% i 5,0%. Stężenie kwasu 1,5% okazało się niewystarczające do uzyskania akceptowalnego smaku pastylek, a przy stężeniu 5% pastylki były zbyt

Tabela 4. Właściwości sporządzanych pastylek

Pastyłki	Substancja czynna (% w/w)	Masa (g) (śr. ±SD)	Przezroczystość	Lepkość powierzchni*	Smak	Trwałość (14 dni)
Żelatynowe	<i>placebo</i>	0,87 ±0,04	+	+	lekko słodkawy	trwale w 4°C i w temp. pok.
	CC 1%	0,92 ±0,03	–	+	akceptowalny	
	CC 4%	0,91 ±0,05	–	+	akceptowalny	
	VAL 1%	0,95 ±0,19	+	+	akceptowalny	
	VAL 4%	0,87 ±0,04	–	++	gorzki	
Cukrowe	<i>placebo</i>	1,44 ±0,06	+	+++	słodki	wzrost lepienia i deformacja powierzchni w temp. pok.
Makrogolowe	<i>placebo</i>	1,13 ±0,01	–	powierzchnia sucha, nielepka	kwaskowaty	trwale w 4°C i w temp. pok.
	CC 0,5%	1,10 ±0,01	–		kwaskowaty	
	VAL 2,5%	1,13 ±0,08	–		bardzo gorzki	
Na bazie Lollibase (lizaki)	<i>placebo</i>	1,48 ±0,03	+	++	słodkawy	nieznaczny wzrost lepienia powierzchni
	CC 1%	1,40 ±0,03	–	++	słodkawy	
	CC 4%	1,49 ±0,02	–	++	akceptowalny	
	VAL 1%	1,39 ±0,05	–	++	lekko gorzki	
	VAL 4%	1,33 ±0,06	–	++	bardzo gorzki	

* kryteria oceny właściwości lepnych: + lekko lepka, ++ lepka, +++ bardzo lepka



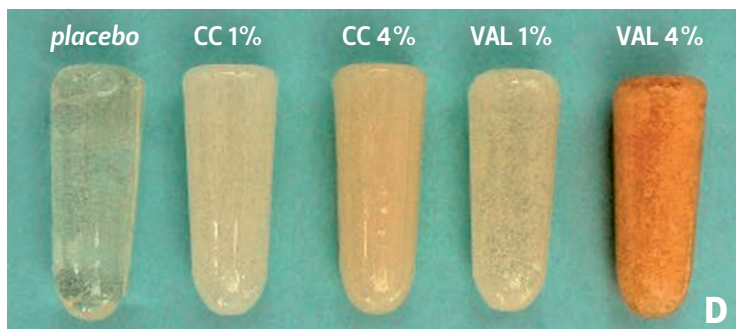
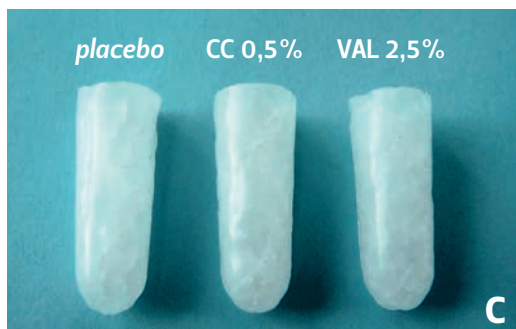
Rycina 2. Pastyłki żelatynowe: a) placebo o różnej masie, b) z kandesartanem cileksetylu 1%, c) placebo, z kandesartanem cileksetylu (CC) lub walsartanem (VAL)

kwaśne, dlatego jako optymalne wybrano 3% stężenie kwasu cytrynowego w masie pastylkowej. Otrzymane pastylki są białe, nieprzezroczyste i matowe, a ich powierzchnia jest sucha i praktycznie nielepka (**rycina 3c**). Ponadto makrogol wykazuje zjawisko kontrakcji, dzięki któremu pastylki po zastygnięciu bardzo łatwo wyjąć z formy (najłatwiej w porównaniu ze wszystkimi sporządzanymi pastylkami).

Pastyłki z syropem prostym (**rycina 3a**) lub podłożem Lollibase (**rycina 3d**) w składzie są przezroczyste i słodkie w smaku. Powierzchnia pastylek z Lollibase nie jest tak lepka jak w przypadku pastylek z syropem, ale bardziej lepka od pastylek z makrogolem (**tabela 4**). Pastyłki z Lollibase, podobnie jak pastylki żelatynowe i makrogolowe, wykazywały trwałość przez 14 dni, zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w lodówce, a jedyne zmiany,



Rycina 3. Pastyłki twarde placebo oraz z substancjami czynnymi – kandesartanem cileksetylu (CC) lub walsartanem (VAL): a) i b) cukrowe, c) makrogolowe, d) na bazie Lollibase



jakie obserwowano, to nieznaczny wzrost lepienia ich powierzchni, niezależny od temperatury przechowywania.

Masa pastylek *placebo* wylewanych do form o pojemności 1 ml zależała od ich składu i mieściła się w przedziale od 1,5 g, w przypadku podstawy Lollibase, do ok. 1,1 g, gdy podłoże pastylek stanowił makrogol (tabela 4).

Pastyłki na podłożu Lollibase, o masie 1,5 g, w trakcie ssania w ustach rozpuszczają się w czasie ok. 5–7 minut.

Preparaty z substancjami leczniczymi

Wprowadzanie do płynnej masy żelatynowej substancji leczniczych CC i VAL w postaci proszku nie jest możliwe, gdyż masa staje się zbyt gęsta oraz intensywnie się pieni, co uniemożliwia dokładne wymieszanie dodanej substancji i utrudnia wylanie masy do form (duże straty). Otrzymane w ten sposób pastylki były bardzo napowietrzone i miały nierówną masę (rycina 2b).

Zastosowanie roztworu VAL lub zawiesiny CC w etanolu umożliwiło wprowadzenie substancji czynnych do masy żelatynowej, jednak dodatek substancji leczniczych wpłynął negatywnie na konsystencję, barwę i smak otrzymanych pastylek żelatynowych, proporcjonalnie do stężenia substancji (rycina 2c). Po dodaniu substancji czynnych masa pastylkowa, w porównaniu z pastylkami *placebo*, stała się „gumowata”, co utrudniło jej wyjmowanie z blistra. Smak CC w pastylkach żelatynowych w stężeniu do 4% nie był wyraźnie wyczuwalny, podczas gdy dodatek VAL w ilości 4% skutkował wyraźnie gorzkim smakiem.

Podczas sporządzania pastylek twardych z substancjami leczniczymi podłoże z Lollibase nie wykazywało zmiany właściwości po dodaniu CC i VAL i nadal łatwo wylewało się do form (rycina 3d, tabela 4). Pastyłki z CC (1–4%) zachowywały słodkawą smak, podczas gdy z VAL smak był gorzki lub bardzo gorzki, w zależności od stężenia (1–4%). W pastylkach z CC wyczuwalna była również nieznaczna zmiana tekstury z gładkiej, „szklistej” na bardziej grudkowatą. Zastosowanie jako podłoża pastylkowego syropu prostego utrudniło wprowadzanie CC i VAL, nawet w stężeniu 1%. Substancje czynne nierównomiernie mieszały się z masą pastylkową, która zastygała tak szybko, że nie udało się jej przenieść do form. Otrzymane pastylki miały nieregularny kształt i niejednorodną strukturę (rycina 3b).

W odróżnieniu od pastylek z syropem prostym, bardzo łatwo wprowadzało się substancje czynne do podłoża z makrogolem. Wprowadzenie CC i VAL nie zmieniło barwy, masy ani lepkości pastylek w porównaniu z pastylkami *placebo* (rycina 3c). Dodatek CC (0,5%) nie zmienił smaku pastylek

makrogolowych, niestety smaku VAL (2,5%) nie udało się zamaskować.

Dyskusja

Sporządzone pastylki *placebo* charakteryzują się korzystnymi właściwościami i prostym sposobem przygotowania. Najlepsze właściwości smakowe prezentują pastylki z syropem i Lollibase, gdyż są najbardziej słodkie. Mniej atrakcyjne, ale również akceptowalny smak mają pastylki żelatynowe i makrogolowe. Zalety pastylek makrogolowych to: łatwość wyjmowania z form oraz sucha, nielepiąca powierzchnia, co jest szczególną zaletą w porównaniu z innymi sporządzanymi pastylkami. Pastyłki z makrogolem przygotowuje się zdecydowanie najszybciej (nie trzeba czekać np. na rozpuszczenie żelatyny, czy zestalanie po wylaniu do form) i w najniższej temperaturze (temp. top. makrogolu 3000 to 55–58°C, w przeciwieństwie do pastylek z syropem prostym ogrzewanych do temp. 150°C). Szybka i prosta jest również metoda sporządzania pastylek z gotowego podłoża Lollibase, które łatwo odważyć w wymaganej ilości. Zaletą jest również płynna konsystencja masy podczas wylewania do form i krótki czas studzenia (2–3 min), dzięki czemu gotowa postać leku otrzymywana jest w kilkanaście minut. Takie pastylki łatwo wyjąć z formy, są twarde i mają przyjemny, słodki smak. Ponadto do bazy Lollibase mogą być dodawane substancje smakowe i barwniki według indywidualnych preferencji pacjentów. Jest to możliwe również przy innych podłożach pastylkowych sporządzanych z poszczególnych składników. Glicerol w pastylkach z syropem prostym dodawano, aby zapobiec rekrystalizacji cukru w trakcie przechowywania pastylek. Kwas cytrynowy i sorbitol stosowano jako substancje poprawiające smak. Prosty skład (do trzech substancji) może być łatwo modyfikowany nieznacznym dodatkiem esencji smakowych (*corrigens*) czy barwników, a otrzymana plastyczna masa może być wylewana do form o dowolnej masie i różnym kształcie. Pozwala to na uformowanie z masy o tym samym składzie nie tylko pastylek, ale również lizaków (rycina 4).

Jako przykładowe substancje do podania w postaci pastylek lub lizaków wytypowano kandesartan cileksetyli i walsartan. Są to leki hipotensyjne będące antagonistami receptora dla angiotensyny II. Od 2009 r. kandesartan dopuszczony jest do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci w wieku 1–17 lat, a u dzieci 6–12 miesięcy stosowany jest na zasadzie „*off-label*” [16]. W tym samym wskazaniu walsartan dopuszczony jest do stosowania u dzieci od 6 roku życia, w praktyce szpitalnej podawany jest od 1 r.ż., podczas gdy dane literaturowe donoszą



Rycina 4. Lizaki: a) placebo na bazie Lollibase z dodatkiem barwników, b) sposób pakowania

o dobrej tolerancji od 6 miesiąca życia [17–18]. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) rekomendowana dawka w leczeniu nadciśnienia u dzieci i dorosłych wynosi 2 mg/kg/dzień, a dla kandesartanu cileksetylu 0,16–0,5 mg/kg/dzień [19].

Jednocześnie zarówno CC, jak i VAL, pomimo stosowania w pediatrii, nie są dostępne w odpowiednich do wieku postaciach leku czy dawkach. Ponadto przygotowanie postaci leku z tymi substancjami jest bardzo trudne ze względu na ich małą rozpuszczalność w wodzie (<1 mg/ml) i etanolu (CC – 4 mg/ml, VAL – 87 mg/ml), a także gorzki smak.

Sporządzone niekonwencjonalne postaci, takie jak: pastylki twarde i żelatynowe czy lizaki, poza tym, że są atrakcyjną formą podania leku dla dzieci, umożliwiają poprzez dostosowanie stężenia substancji czynnej i/lub masy pastylki podanie odpowiedniej dawki leku dla pacjenta pediatrycznego z każdej grupy wiekowej. Zaproponowane pastylki o masie od 0,4 do 1,5 g i stężeniu CC lub VAL 0,5–4,0% to postaci leku z substancjami czynnymi w zakresie dawek 4–60 mg, co odpowiada dawkowaniu u dzieci w wieku 1–16 lat.

Najlepsze właściwości organoleptyczne po dodaniu kandesartanu prezentowały pastylki z makrogolem (0,5% CC) i Lollibase (1% CC), akceptowalne pozostawały także pastylki z Lollibase w stężeniu CC 4% oraz pastylki żelatynowe (1–4% CC). Akceptowalne pastylki z walsartanem sporządzono jedynie w stężeniu 1% na bazie żelatynowej, podczas gdy w pastylkach z makrogolem i Lollibase wyraźnie wyczuwalny był gorzki smak. Z powodu problemów technologicznych nie udało się przygotować pastylek z syropem prostym i dodatkiem CC lub VAL.

Najlepszą trwałość w czasie 14 dni przechowywania wykazały pastylki żelatynowe i makrogolowe, które mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej, podobnie jak preparaty handlowe w postaci pastylek. W przypadku pastylek na bazie

Lollibase i z syropem prostym w trakcie przechowywania w temperaturze pokojowej obserwowano wzrost lepienia się ich powierzchni, szczególnie w przypadku pastylek z syropem, co przejawiało się trudnościami z wyjęciem pastylki z opakowania, a także deformacją jej powierzchni.

Niezwykle ważne jest, aby tekstura, smak, zapach i barwa preparatu były akceptowalne i atrakcyjne dla dziecka, dlatego, sporządzając pastylki, mamy możliwość dodania substancji słodzących i smakowych (*corrigens*) preferowanych przez dziecko, co ułatwia podanie i przyjęcie leku przez małego pacjenta.

Przygotowując recepturę postaci leku w zależności od wieku dziecka mamy możliwość przygotowania pastylek żelatynowych dla dzieci powyżej 2 r.ż., lizaków dla pacjentów powyżej 3 r.ż. czy pastylek twardych od 4 roku życia.

Zaproponowane stężenia CC i VAL w sporządzanych pastylkach, przy jednoczesnym doborze akceptowalnej masy pastylki/lizaka, pozwalają na sporządzenie proponowanych postaci leku w dawkach zalecanych w całym przedziale wiekowym populacji pediatrycznej.

Wnioski

1. Stosując masy cukrowe lub żelatynowe o prostym składzie można przygotować atrakcyjną recepturę postaci leku dla pacjentów pediatrycznych – w postaci pastylek żelatynowych, pastylek twardych lub lizaków.
2. W przeciwieństwie do podłoża makrogolowego i żelatynowego, podłoże cukrowe charakteryzuje się małą trwałością i nie może być przechowywane w temperaturze pokojowej.
3. Do sporządzenia pastylek i lizaków można wykorzystać gotowe podłoża farmaceutyczne, np. Lollibase, umożliwiające szybkie i proste sporządzenie leku.
4. Nie udało się sporządzić pastylek o idealnych właściwościach organoleptycznych z dwiema

Tabela 5. Skład proponowanych pastylek z kandesartanem cileksetylu

Rp. 1		Rp. 2	
Kandesartan cileksetylu	1,0	kandesartan cileksetylu	0,5
Kwas cytrynowy	1,5	kwas cytrynowy	3,0
Lolibase	do 100,0	sorbitol	5,0
		makrogol 3000	do 100,0

wybranymi substancjami czynnymi – kandesartanem i walsartanem. Spośród zaproponowanych najlepsze właściwości prezentowały pastylki z Lolibase oraz wykonane z makrogolu, o składzie przedstawionym w tabeli 5.

5. Zdecydowanie trudniej zamaskować gorzki smak walsartanu niż kandesartanu w tym samym stężeniu.

Badania finansowane z dotacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, grant N N405624638, „Pediatria doustne postaci leku dla walsartanu i kandesartanu”.

Otrzymano: 2013.09.19 · Zaakceptowano: 2013.10.04

Piśmiennictwo

1. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. WHO Working document QAS/08.257/Rev.1 October 2010.
2. Madanecka A., Sznitowska M.: Postępy w wytwarzaniu pediatricznych produktów leczniczych. Forum Med. Rodz., 2009, 3(6): 494–500.
3. The review of American Pharmaceutical Business & Technology. <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/> (stan z 12.04.2013).
4. M. Derwińska: Pediatria postacie leków. Farm Prakt, 2011, (5).

5. Thompson J.E.: A practical guide to contemporary pharmacy practice. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
6. Loyd V.A., Popovich N.G., Ansel H.C.: Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011.
7. Ansel H.C., Popovich N.G.: Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
8. Loyd V.A.: Compounding hard, soft and chewable troches, lozenges, drops. Int. J. Pharm. Comp., 1999, 3(6): 461–465.
9. Mohr M.E.: Standards of practice for the pharmacy technicians. Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 272–278.
10. Pattanayak D., Das S.: Formulation development and optimization of medicated lozenges for pediatric use. Int. J. Pharm. Sci. Res., 2012, 3(1): 138–140.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Alternative routes of drug administration – advantages and disadvantages. Pediatrics, 1997, (100): 143–152.
12. Stoltenberg I., Winzenburg G., Breitkreutz J.: Solid oral dosage forms for children – formulations, excipients and acceptance issues. Eur. J. Ind. Pharm., 2011, (8): 4–7.
13. Shewsbury R.P.: The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. <http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/lozenges.htm> (stan z 25.05.2013).
14. Purushotham Rao K., Nagoba S.N., Reddy V., Ayshya S.A., Zakaulah S., Ashok Kumar C., Anand C., Saran S.V.: Medicated lollipops for the treatment of oral thrush in children. Int. J. Life Sc. Res., 2012, 1(1): 95–102.
15. Çağlar E., Kusu O.O., Cildir S.K., Kuvvetli S.S., Sandalli N.: A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. Int. J. Paediat. Dent., 2008, 18: 35–39.
16. Simonetti G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzi M., Fossali E., Bianchetti M.G.: Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. Pediatr. Nephrol., 2006, 2: 1480–1482.
17. Sweetman S.C.: Martindale: the complete drug reference. Pharmaceutical Press, 2011.
18. Schaefer F., Coppo R., Bagga A., Sebguttuvan P., Schlosshauer R., Zhang Y., Kadwa M.: Efficacy and safety of valsartan in hypertensive children 6 months to 5 years of age. J. Hypertens., 2013, 5(31): 993–1000.
19. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K., Dillon M.J., Ferreira I., Invitti C., Kuznesova T., Laurenti S., Mancia G., Olivas F., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Stergiou G., Wuhl E., Zanchetti A.: Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J. Hypertens., 2009, 27: 1719–1742.