**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**

**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**

**Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ**



**Monika Trofimiuk**

**ZASTOSOWANIE SYROPÓW I HYDROŻELI DOUSTNYCH
W RECEPTUROWYCH LEKACH PEDIATRYCZNYCH**

**Rozprawa doktorska**

Praca wykonana

w Zakładzie Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

we współpracy z Katedrą i Zakładem Farmacji Stosowanej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**Promotor rozprawy:**

**Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska**

Kierownik Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Kierownik Zakładu Farmacji Stosowanej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**VII. STRESZCZENIE**

 Problemy farmakoterapii dzieci związane z podawaniem leku wynikają w dużej mierze z braku odpowiedniej doustnej postaci leku, akceptowalnej i łatwej do połknięcia przez dziecko oraz umożliwiającej odmierzenie różnej dawki, zależnej od wieku dziecka. Powszechne jest stosowanie tabletek przeznaczonych dla dorosłych, nawet bez wskazań pediatrycznych (*off label*) i podawanie dawki uzyskanej po podzieleniu lub pokruszeniu tabletki. W aptekach sporządza się często recepturowe proszki pediatryczne, z substancji *pro receptura* albo z tabletek lub kapsułek. Z kolei w recepturze amerykańskiej lub zachodniej Europy preferuje się sporządzanie płynnych form recepturowych – syropów.

 Do wykonania syropów wykorzystywane są w głównej mierze komercyjne fazy rozpraszające, aktualnie w Polsce niedostępne. Celem niniejszej pracy było wytypowanie odpowiednich faz rozpraszających dla wybranych substancji leczniczych pozyskiwanych z tabletek obecnych w obrocie na rynku farmaceutycznym w Polsce. Porównywano komercyjne fazy rozpraszające (*produkty Ora®*), fazy farmakopealne (*USP39/NF34*)
i fazy o uproszczonym składzie, możliwe do sporządzenia w aptece. Na podstawie analizy receptariuszy aptek szpitalnych (w latach 2007 – 2017) wytypowano do badań następujące substancje lecznicze: walsartan (VAL), kandesartan cyleksetylu (CC), karwedilol (CARV), chlorowodorek propranololu (PROP), prednizon (PRED) i teofilinę (TEO).

 Oceniono trwałość fizykochemiczną sporządzonych faz rozpraszających oraz syropów uzyskanych przez zawieszenie w nich sproszkowanych tabletek. Na podstawie wyników analizy fizykochemicznej syropów przechowywanych przez 35 dni w temperaturze pokojowej i w lodówce stwierdzono, że zarówno podłoża farmakopealne,
jak i opracowane fazy rozpraszające pozwalają na sporządzenie syropów z tabletek
z VAL, CC, CARV, PRED i PROP. Potwierdzono odpowiednią czystość mikrobiologiczną nie tylko syropów ze środkami konserwującycmi, ale także syropu
bez środków konserwujących (54% sacharozy). Niestety żadna z faz rozpraszających
nie eliminowała gorzkiego smaku PRED, a stabilnych syropów recepturowych z TEO
nie można uzyskać, ze względu na krystalizację substancji.

 Kolejny etap pracy obejmował zaproponowanie hydrożeli doustnych jako nowej postaci leku pediatrycznego, alternatywnej do syropów i atrakcyjnej dla dziecka. Zbadano właściwości aplikacyjne i fizyczne nośników hydrożelowych sporządzonych
z pochodnych celulozy (hydroksetylocelulozy i karmelozy sodowej) oraz karbomeru. Stwierdzono, że hydrożele z karbomeru w stężeniu 0,75% lub z pochodnych celulozy
w stężeniu 2,0% charakteryzują się najlepszą konsystencją, lepkości i właściwościami organoleptycznymi. Recepturowe żele doustne sporządzone na tych podłożach z tabletek z VAL lub CC były trwałe przez co najmniej 14 dni. Jedynie w żelach z HEC nie potwierdzono chemicznej trwałości VAL. Trwałość mikrobiologiczną gwarantował dodatek metloparabenu (0,1%) oraz sorbinianu potasu (0,1%).

 Istotnym aspektem pracy było również przeprowadzenie ankiety wśród lekarzy pediatrów różnych specjalności na temat stosowania leków recepturowych dla dzieci do 6. roku życia. Uzyskane wyniki w dużym stopniu potwierdziły podjęte w pracy założenia dotyczące receptury pediatrycznej, ze wskazaniem formy płynnej jako preferowanej, która chętnie wybierana byłaby przez lekarzy jako bardziej odpowiednia dla dziecka niż proszek recepturowy wymagający mieszania z pożywieniem lub napojem.

**VIII. SUMMARY**

 Problems considered with drug administration for pediatric population and their pharmacotherapy arise from the lack of an appropriate dosage form which would be easy to swallow, acceptable for a child and available in a dose suitable for wide range of age. The common practice in pediatry is using tablets for adults, without pediatric license
(off label use) and afterwards for obtaining a proper pediatric dose the tablets are divided or crushed. In pharmacies pediatric powders are often prepared, compounded from the drug substance *pro receptura* or from tablets or capsules. However, in the USA and Western Europe extemporaneous liquid dosage forms – syrups – are preferred.

 Commercial suspending vehicles are commonly used for compounding of such preparations, however they are actually unavailable in Poland. The aim of the present study was to choose appropriate suspending vehicles for syrups compounded from tablets available on the Polish market. The commercial (*Ora® products*) and pharmacopoeial (*USP39/NF34*) as well as compounded vehicles with simple composition, possible
to prepare in pharmacy, were compared. According to the analysis of the range
of medicines prepared for children in hospital pharmacies (from 2007 – 2017 years) the following drug substances for further studies were chosen: valsartan (VAL), candesartan cilexetil (CC), carvedilol (CARV), propranolol hydrochloride (PROP), prednisone (PRED) and theophylline (TEO).

 In the study the physiochemical stability of prepared suspending vehicles and syrups with added powdered tablets were evaluated. According to the results from stability studies carried out for 35 days at room and refrigeration temperatures, it was concluded that either pharmacopoeial or compounded vehicles allow to prepare stable syrups with VAL, CC, CARV, PRED and PROP tablets. The microbiological stability was confirmed for syrups not only with but also without preservatives (with 54% of sucrose in syrup). Unfortunately it was impossible to obtain syrups with PRED, where none of the used suspending vehicles eliminated bitter taste of PRED. On the other hand, in syrups with TEO fast crystallization was observed in all studied suspending vehicle.

 The next stage of the study was to propose and prepare oral gels as a new and alternative dosage form, attractive for children. The application and physical properties of the gels prepared with cellulose derivatives (hydroxyethylcellulose and carmellose sodium) or carbomer were evaluated. The results of the studies showed the most applicable consistency, viscosity and organoleptic properties for gels prepared with carbomer and cellulose derivatives in concentrations of 0.75 % and 2.0%, respectively.

 Extemporaneous compounded gels with those polymers and VAL or CC tablets were stable for at least 14 days. However the chemical stability of VAL
in hydroxyethylcellulose gels was not confirmed. The microbial stability of gels was guaranteed by use of methylparaben (0,1%) and potassium sorbate (0,1%).

 The important aspect of the study was to perform a survey research with
a questionnaire for pediatricians regarding the use of extemporaneous preparations for children under 6 years. Obtained results to the great extent confirmed the assumptions raised in the study related to pediatric drug compounding, indicating liquid dosage forms as better preparations, which would be preferably chosen as more appropriate for children than powders for which the manipulation (mixing with food or fluid) is necessary before administration.