

Porównanie stabilności pediatrycznych zawiesin z maleinianem enalaprilu wykonanych z tabletek różnych producentów¹

Katarzyna Sosnowska, Katarzyna Winnicka, Anna Czajkowska-Kośnik

Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Adres do korespondencji: Katarzyna Sosnowska, Zakład Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel. (085) 748 56 16, e-mail: sosnowskak@umwb.edu.pl

Maleinian enalaprilu dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, a następnie jest metabolizowany w wątrobie do formy biologicznie czynnej – enalaprylatu, hamującego aktywność konwertazy angiotensyny [1, 2]. Lek ten jest stosowany u osób dorosłych i dzieci w leczeniu zastoinowej niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego [3, 4]. Maleinian enalaprilu jest dostępny w Polsce jedynie w postaci tabletek (5 mg, 10 mg i 20 mg).

Jedną z podstawowych przyczyn przepisywania form recepturowych leku jest konieczność indywidualizacji dawki substancji leczniczej, co dotyczy przede wszystkim pacjentów pediatrycznych. Gdy zachodzi konieczność zmniejszenia dawki leku z tabletki czy z kapsułki doustnej, najczęściej przygotowuje się w aptece proszki dozowane w postaci kapsułek skrobiowych, których zawartość przed podaniem dziecku jest mieszana z pićm lub pożywieniem [5]. Alternatywą dla podawania leku małym dzieciom i osobom dorosłym mającym trudności z połykaniem stałych postaci leku są zawiesiny. Sporządzanie płynnej postaci leku z tabletek, kapsułek czy proszków jest postępowaniem rozpowszechnionym w recepturze pediatrycznej na świecie [6, 7], natomiast w Polsce zawiesiny tego typu nie są praktycznie wykonywane. W przeciwieństwie do form stałych, które kruszą się i ulegają pyleniu, to właśnie postać płynna stwarza największe możliwości doboru dawki – przez odmierzenie właściwej objętości miarką czy zakraplaczem. Wykonując płynną postać leku z wykorzystaniem leku gotowego należy jednak pamiętać o odpowiednim doborze substancji pomocniczych, aby uzyskać preparat o odpowiedniej trwałości fizycznej i chemicznej.

Comparison of the stability of pediatric enalapril maleate suspensions prepared from various commercially available tablets · In this paper, the stability of enalapril maleate in oral formulations prepared from commercially available tablets was examined. Extemporaneously compounded, 0.1 mg/mL and 1.0 mg/mL, oral suspensions of enalapril maleate in sugar-containing and sugar-free vehicles were stored in the absence of light at 4° and 25°C for 30 days. Viscosities and pH of all tested formulations did not significantly change over 30 days both at 25° and 4° C. All the formulations retain minimum 98% of the initial enalapril maleate concentration after 30 days of storage and they may provide an option in situations when the marketed suspension is unavailable.
Keywords: stability, enalapril maleate, oral suspension, pediatric dosage form, high-performance liquid chromatography.

© Farm Pol, 2009, 65(4): 243-246

Celem niniejszej pracy było porównanie stabilności zawiesin z maleinianem enalaprilu wykonanych z leków gotowych – tabletek różnych producentów (Enarenal® 10, 20 mg – Polpharma S.A., Epril® 10, 20 mg – Hexal Polska Sp. z o.o., Enap® 10, 20 mg – Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.). Tabletki poszczególnych producentów różnią się składem i zawartością substancji pomocniczych (laktoza, stearynian magnezu, skrobia, tlenki żelaza, etc.), co może wpływać na trwałość wykonanych z nich zawiesin.

Materiały i metody

Odczynniki

Tabletki Enarenal (Polpharma S.A., Starogard Gdański, Polska), tabletki Epril (Hexal Polska Sp. z o.o.,

¹ Praca jest rozszerzoną wersją komunikatu przedstawionego na konferencji *Innowacyjne rozwiązania w technologii postaci leku w celu optymalizacji farmakoterapii* (Kraków, 24-25 października 2008 r.)

Warszawa, Polska), tabletki Maryl (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Warszawa, Polska), wzorzec maleinianu enalaprilu (Farmhispania, Barcelona, Hiszpania), metanol i kwas solny do HPLC (Merck, Darmstadt, Niemcy), kwas cytrynowy (Chemur, Piekary Śląskie, Polska), hydroksybenzoestan metylu (Caelo Caesar & Loretz, Hilden, Niemcy), hydroksyetyloceluloza (Natrosol HR) (A.C.E.F. s.p.a., Piacenza, Włochy), syrop malinowy (Gemi, Karczew, Polska). Woda do HPLC była otrzymywana w aparacie Milli-Q Reagent Water System (Billerica, MA, USA).

Przygotowanie zawiesin

Tabletki ucierano w moździerzu, następnie odważano odpowiednią ilość proszku i mieszało z 0,5% roztworem hydroksyetylocelulozy (formulacja A) lub z mieszaniną syropu malinowego z 0,5% roztworem hydroksyetylocelulozy w stosunku 1:10 (formulacja B). Rozpuszczalność maleinianu enalaprilu w wodzie wynosi 25 mg/ml w temperaturze pokojowej, a jego pK zawiera się w przedziale od 3,0 do 5,4 [8, 9]. Maleinian enalaprilu wykazuje maksymalną stabilność w roztworach o pH ~3,0, dlatego też pH wykonanych

zawiesin było doprowadzane do wartości 3,0 przy użyciu 1 M kwasu cytrynowego [9]. Wyjściowe stężenie maleinianu enalaprilu w zawiesinach wynosiło 0,1 mg/ml i 1,0 mg/ml. Jako środek konserwujący zastosowano hydroksybenzoestan metylu w stężeniu 0,2%. Zawiesiny przechowywano w butelkach ze szkła oranżowego w temperaturze $4^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ oraz $23^{\circ} - 25^{\circ} \text{C}$, bez dostępu światła. Przed pobraniem próbek zawiesiny były wstrząsane. Skład wykonywanych zawiesin przedstawiono obok.

Badanie stabilności zawiesin z maleinianem enalaprilu z wykorzystaniem HPLC

Doświadczenia były prowadzone przy użyciu aparatu do HPLC firmy Agilent Technologies 1200, złożonego z binarnej pompy G1312A, termostatu G1316A, degazera G1379B i detektora diodowego G1315B (Agilent, Waldbronn, Niemcy). Metoda badania stabilności zawiesin z maleinianem enalaprilu została zmodyfikowana na podstawie metod opisanych przez innych autorów [10–12]. Rozdział składników prowadzony był na kolumnie C18 Spherisorb 4,6×250 mm ODS₂ 5 μm (Waters, Dublin, Irlandia). Fazę ruchomą stanowiła mieszanina metanolu z wodą (5:95, v/v) (pH 2,5) o szybkości przepływu 1 ml/min. Badania prowadzono przy długości fali 215 nm.

Oznaczenie stabilności maleinianu enalaprilu było prowadzone po 7, 14, 21 i 30 dniach od dnia sporządzenia zawiesin. Pobierano 10 ml zawiesiny i wirowano ją przez 20 minut przy 3800 obrotach na minutę. Supernatant rozcieńczano 0,1 M kwasem solnym w stosunku 1:10, sączono przez filtr o wielkości porów 0,45 μm (Witko, Łódź, Polska), a następnie наносzono na kolumnę w ilości 50 μl. Każda próbka była nastrzykiwana dwukrotnie.

Stabilność maleinianu enalaprilu w każdej formulacji była określana jako procent początkowego stężenia w każdym przedziale czasowym. Za trwałe uznawano zawiesiny, w których stężenie substancji czynnej nie było niższe niż 90% stężenia początkowego [13].

Badanie pH zawiesin

Wartość pH mierzono po sporządzeniu zawiesin oraz codziennie podczas ich 30-dniowego przechowywania. Pomiar pH był wykonywany przy użyciu aparatu CP-401 (Elmetron, Zabrze, Polska). Wyniki stanowią średnią z sześciu pomiarów.

Określenie lepkości zawiesin

Podczas wykonywania doświadczeń korzystano z wiskozymetru rotacyjnego Viscotester 6 Plus (Thermo Haake, Karlsruhe, Niemcy). Wyniki zostały wyrażone w jednostkach miliPaskal-sekunda (mPa·s). Pomiar lepkości prowadzono po sporządzeniu zawiesin oraz codziennie podczas ich 30-dniowego przechowywania. Umieszczano 15 ml zawiesiny

Zawiesina z maleinianem enalaprilu o stężeniu 1,0 mg/ml z dodatkiem syropu

Rp.	
Enalapril z tabletek (Enarenal [®] , Epril [®] , Maryl [®])	100 mg (5 tabl. po 20 mg)
Hydroksybenzoestan metylu	0,2
Syrop malinowy	10,0
Roztwór hydroksyetylocelulozy 0,5%	do 100,0
Kwas cytrynowy 1 M	do pH 3,0 (2-4 ml roztworu, tj. ok. 0,42-0,84 g kwasu cytrynowego)

Zawiesina z maleinianem enalaprilu o stężeniu 0,1 mg/ml z dodatkiem syropu

Rp.	
Enalapril z tabletek (Enarenal [®] , Epril [®] , Maryl [®])	10 mg (1 tabl. po 10 mg)
Hydroksybenzoestan metylu	0,2
Syrop malinowy	10,0
Roztwór hydroksyetylocelulozy 0,5%	do 100,0
Kwas cytrynowy 1 M	do pH 3,0 (2-4 ml roztworu, tj. ok. 0,42-0,84 g kwasu cytrynowego)

Zawiesina z maleinianem enalaprilu o stężeniu 1,0 mg/ml bez dodatku syropu

Rp.	
Enalapril z tabletek (Enarenal [®] , Epril [®] , Maryl [®])	100 mg (5 tabl. po 20 mg)
Hydroksybenzoestan metylu	0,2
Roztwór hydroksyetylocelulozy 0,5%	do 100,0
Kwas cytrynowy 1 M	do pH 3,0 (2-4 ml roztworu, tj. ok. 0,42-0,84 g kwasu cytrynowego)

Zawiesina z maleinianem enalaprilu o stężeniu 0,1 mg/ml bez dodatku syropu

Rp.	
Enalapril z tabletek (Enarenal [®] , Epril [®] , Maryl [®])	10 mg (1 tabl. po 10 mg)
Hydroksybenzoestan metylu	0,2
Roztwór hydroksyetylocelulozy 0,5%	do 100,0
Kwas cytrynowy 1 M	do pH 3,0 (2-4 ml roztworu, tj. ok. 0,42-0,84 g kwasu cytrynowego)

w naczyniu pomiarowym i wykonywano pomiar lepkości przy szybkości ścinania 100^{-1} w ciągu 60 sekund. Wartość lepkości zawiesin przedstawiono jako średnią z sześciu pomiarów.

Analiza statystyczna

Wyniki oceniano wykorzystując analizę wariancji ANOVA oraz wielokrotne porównywanie danych w celu wykazania różnic statystycznych. Wyniki wyrażano jako średnie z trzech eksperymentów wykonanych w dwóch próbach \pm S.D. Różnice statystyczne między wartościami średnimi weryfikowano wykorzystując test porównawczy Sheffe's ($p < 0,05$).

Wyniki i omówienie

Na rynku farmaceutycznym brakuje wielu preparatów w dawkach pediatrycznych, dlatego konieczne jest wykonywanie leków recepturowych, dzięki którym można dobrać dawkę substancji czynnej indywidualnie dla każdego pacjenta. Wykonywane w aptece proszki z tabletek i kapsułek nie są odpowiednią postacią leku przeznaczoną do podawania małym dzieciom i dorosłym mającym trudności z połykaniem. Formy płynne stwarzają zdecydowanie większe możliwości doboru dawki dla indywidualnego pacjenta. Jednak ze względu na obecność w płynnych postaciach leku fazy wodnej, substancje czynne mogą łatwiej ulegać licznym reakcjom chemicznym, często prowadzącym do rozkładu substancji leczniczej lub osłabienia jej działania terapeutycznego. Dlatego istotnym elementem sporządzania płynnej postaci leku recepturowego jest uzyskanie takiej jego trwałości chemicznej i fizycznej, która gwarantuje odpowiednią jakość i skuteczność działania w okresie przewidywanej przydatności do użycia (dla leku recepturowego – 14 dni) [14]. Trwałość zawiesiny zapewnia odpowiednio dobrana faza zawieszająca, której właściwości fizykochemiczne, takie jak lepkość, pH czy obecność substancji konserwujących decydują o jej zgodności z substancją leczniczą. Nie bez znaczenia, zwłaszcza dla leków stosowanych u dzieci, są właściwości organoleptyczne nośnika, takie jak smak, zapach i tekstura. Z tego względu jeden rodzaj zawiesin był sporządzany z dodatkiem syropu malinowego, który poprawiał smak wykonanego preparatu.

Na trwałość chemiczną substancji leczniczej w zawieszynie w istotny sposób wpływa również wartość pH. Odczyn zawiesiny zależy od właściwości substancji czynnej, rodzaju użytego środka dyspergującego, a także substancji pomocniczych. Dlatego substancje pomocnicze zawarte w gotowych tabletkach lub kapsułkach, użytych do sporządzenia zawiesin, mogą być przyczyną pewnych wahań pH, a tym samym mogą wpływać na trwałość otrzymanych preparatów. Maleinian enalaprilu wykazuje maksymalną stabilność w roztworach o pH \sim 3,0 [9], z tego

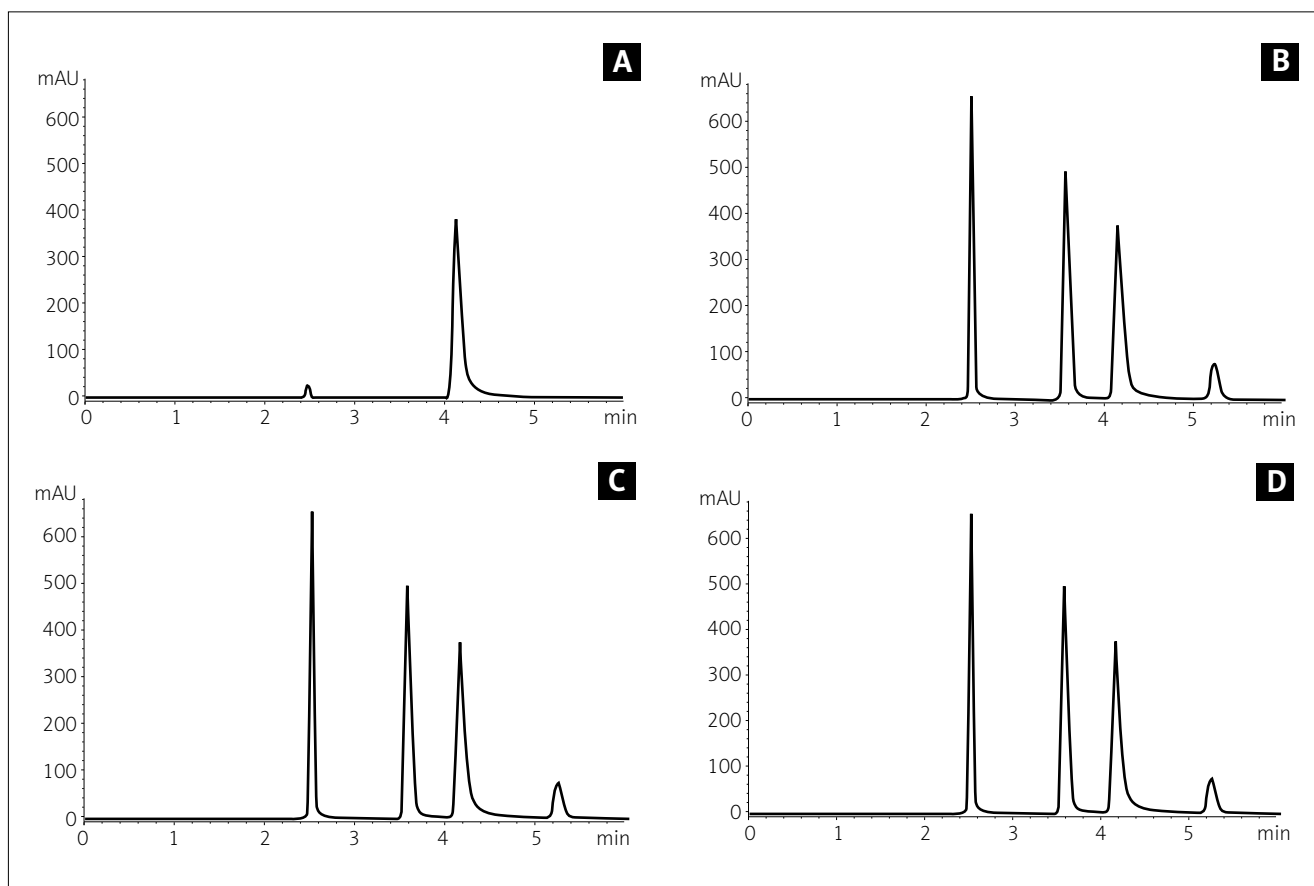
też względu odczyn wykonanych zawiesin był doprowadzany do wartości 3,0 przy użyciu 1 M kwasu cytrynowego. Warunki przechowywania nie wpłynęły w istotny sposób na zmianę pH zawiesin wykonanych z tabletek trzech producentów w obu badanych stężeniach. Nie zauważono istotnych zmian pH zawiesin, przechowywanych zarówno w temperaturze 4°C , jak i 25°C , w stosunku do pH wyjściowego (pH \sim 3). Zbadano także lepkość faz rozpraszających oraz wykonanych zawiesin. Dodanie substancji leczniczej w postaci proszku do fazy rozpraszającej obniżało lepkość zawiesin. Przeprowadzone badania pozwoliły zauważyć, że lepkość zawiesin przechowywanych w lodówce była nieznacznie wyższa niż przechowywanych w temperaturze pokojowej. Dodatek syropu (formulacja B) tylko w niewielkim stopniu obniżył lepkość zawiesin z maleinianem enalaprilu w stężeniu 0,1 mg/ml oraz 1 mg/ml, przechowywanych zarówno w temperaturze 4°C , jak i 25°C . Ponadto stwierdzono, że lepkość wykonanych zawiesin nie zmieniła się znacząco podczas miesięcznego przechowywania zarówno w temperaturze 25°C , jak i 4°C .

Wykazano, że maleinian enalaprilu w obu badanych stężeniach był chemicznie trwały w zawieszinach przygotowanych z tabletek trzech różnych producentów i przechowywanych w temperaturze 25°C oraz 4°C . Zawartość maleinianu enalaprilu nie spadła poniżej 98% stężenia początkowego we wszystkich wykonanych zawieszinach, niezależnie od temperatury przechowywania. Dodatek syropu do fazy rozpraszającej nie spowodował zmian w stabilności substancji leczniczej (tabela). Analiza chromatograficzna badanych zawiesin wykazała ponadto brak dodatkowych pików świadczących o obecności produktów rozkładu w przechowywanych przez miesiąc zawieszinach (rycina).

Tabela. Trwałość maleinianu enalaprilu w zawieszinach przechowywanych w temperaturze 25°C i 4°C sporządzonych z tabletek trzech różnych producentów

Formulacja/ Temperatura	Stężenie (mg/ml)	Zawartość maleinianu enalaprilu wyrażona jako% stężenia początkowego*					
		Enarenal®		Epril®		Mapryl®	
		Dzień 7	Dzień 30	Dzień 7	Dzień 30	Dzień 7	Dzień 30
A							
25°C	0,1 \pm 0,02	99,6 \pm 0,3	98,2 \pm 0,9	100,0 \pm 0,4	99,7 \pm 0,7	100,1 \pm 0,5	99,9 \pm 0,9
4°C	0,1 \pm 0,02	99,4 \pm 0,4	99,1 \pm 1,0	100,0 \pm 0,6	99,8 \pm 1,0	100,0 \pm 0,4	99,9 \pm 0,3
25°C	1,0 \pm 0,04	99,4 \pm 0,8	98,4 \pm 0,8	100,1 \pm 0,6	98,4 \pm 0,8	99,9 \pm 0,3	99,7 \pm 0,5
4°C	1,0 \pm 0,04	98,9 \pm 1,1	98,0 \pm 0,9	100,0 \pm 0,4	98,0 \pm 0,5	100,1 \pm 0,4	99,8 \pm 0,4
B							
25°C	0,1 \pm 0,01	99,5 \pm 0,4	99,4 \pm 0,4	100,1 \pm 0,7	99,4 \pm 0,4	99,8 \pm 0,5	99,5 \pm 0,8
4°C	0,1 \pm 0,01	99,7 \pm 0,9	98,3 \pm 0,5	100,1 \pm 0,9	98,3 \pm 0,2	99,9 \pm 0,5	99,6 \pm 0,4
25°C	1,0 \pm 0,03	99,2 \pm 0,5	99,1 \pm 0,6	99,9 \pm 0,3	99,1 \pm 0,6	99,9 \pm 0,6	99,4 \pm 0,7
4°C	1,0 \pm 0,03	99,4 \pm 0,4	98,2 \pm 0,8	100,0 \pm 1,2	98,8 \pm 0,8	99,9 \pm 0,3	99,7 \pm 0,5

* Wyniki przedstawiono jako wartości średnie \pm S.D. uzyskane z trzech pomiarów dwóch niezależnych prób.



Rycina. Przykładowe chromatogramy maleinianu enalaprilu w stężeniu 1,0 mg/ml – wzorzec (A) oraz zawiesiny z dodatkiem syropu przechowywanej przez 30 dni w temperaturze 25°C sporządzonej z tabletek Enarena® (B), Epril® (C) i Maryl® (D)

Wnioski

1. Zawiesiny z maleinianem enalaprilu sporządzone z tabletek trzech producentów, o stężeniu 0,1 mg/ml oraz 1 mg/ml, były stabilne pod względem chemicznym przez 30 dni w temperaturze zarówno 25°C, jak i 4°C.
2. Substancje pomocnicze zawarte w tabletkach nie wpłynęły w istotny sposób na trwałość maleinianu enalaprilu w wykonanych zawiesinach.
3. Opracowany skład zawiesin z wykorzystaniem badanych tabletek różnych producentów może zatem stanowić alternatywę dla wykonywanych w aptekach proszków recepturowych.

Otrzymano: 2009.01.22 · Zaakceptowano: 2009.02.16

Piśmiennictwo

1. MacFadyen R.J., Meredith P.A., Elliott H.L.: Enalapril clinical pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships: An overview. *Clin. Pharmacokinet.* 1993, 25, 274-302.
2. Stanisław B.: Evaluation of stability of enalapril maleate in solid phase. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003, 31, 375-380.

3. Robinson R.F., Nahata M.C., Batsky D.L. i wsp.: Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatr. Drugs* 2005, 7, 27-40.
4. Edeki T., Johnson A., Li Kam Wa E. i wsp.: Enalapril pharmacokinetics and ACE inhibition, following single and chronic oral dosing. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994, 32, 142-146.
5. Marszał Ł., Sznitowska M.: Problemy związane z wykorzystaniem leków gotowych (tabletek lub kapsułek) do sporządzania płynnych doustnych leków recepturowych. *Farm. Pol.* 2006, 19, 873-879.
6. Woods D.J.: Extemporaneous formulations of oral liquids, a guide. *Pediatr. Perinat. Drug Ther.* 1997, 1, 25-29.
7. The Hospital for Sick Children, Toronto, <http://www.sickkids.ca>
8. McEvoy G.K.: AHFS Drug Information 97. Bethesda MD. American Society of Health-System Pharmacists, 1997, S. 1234-1244.
9. Fbudavari S.: The Merck Index. 12th ed. Whitehouse Station NJ. Merck & Co. Inc., 1996, S. 3610.
10. Sane R.T., Vaidya A.J., Ghadge J.K. i wsp.: Estimation of enalapril maleate from pharmaceutical dosage by HPLC. *Indian Drugs.* 1992, 29, 244-245.
11. Ranadive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T.: Relative Lipophilicities and Structural-Pharmacological Considerations of Various Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Pharm. Res.* 1992, 9, 1480-1486.
12. Rau H.L., Udupa N., Aroor A.R.: A new HPLC method for the estimation of enalapril maleate in tablets. *Indian Drugs.* 1991, 29, 46-48.
13. United States Pharmacopoeia 27, National Formulary. United States Pharmacopoeia Convention. Rocville, 2004.
14. Allen L.V., Erickson M.A.: Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1998, 55, 1915-1920.