

**Gdański Uniwersytet Medyczny**  
**Wydział Farmaceutyczny**  
**Studium Kształcenia podyplomowego**

**Rafał Ostrowski**

**Zalety stosowania syropów recepturowych w populacji pacjentów  
pediatrycznych**

**Advantages of using formulation syrups in the paediatric population**

**Praca specjalizacyjna**

**Opiekun specjalizacji:**  
**mgr farm. Paulina Bocian**

## Spis treści

I.	Wstęp.....	3
II.	Cel.....	4
III.	Omówienie.....	4
	1. Odrębności w farmakokinetyce leku u dziecka.....	4
	1.1 Wehłanianie.....	4
	1.2 Dystrybucja.....	4
	1.3 Metabolizm.....	6
	1.4 Wydalanie.....	6
	2. Stosowanie leków “off label” wśród pacjentów pediatrycznych.....	6
	3. Problem w doborze postaci leku dla dziecka.....	7
	4. Zalety stosowania syropów.....	9
	4.1 Odpowiednie odmierzenie dawki.....	9
	4.2 Słodki smak.....	10
	4.3 Sporządzanie leku w odpowiedniej dawce.....	10
	4.4 Kruszenie i dzielenie tabletek, częściej powoduje różnice pomiędzy dawką przyjętą, a dawką zleconą danego leku.....	12
	4.5 Odpowiednie warunki w recepturze aptecznej przeciwdziałają dostaniu się substancji niebezpiecznych do otoczenia.....	13
	4.6 Opcja terapeutyczna dla pacjentów z dysfagią.....	14
	5. Sposób sporządzania płynnych postaci leku w aptece szpitalnej.....	14
	5.1 Zasady sporządzania preparatów płynnych w aptece.....	15
	5.2 Procedury sporządzania roztworów recepturowych.....	15
	5.3 Procedury sporządzania zawiesin recepturowych.....	15
	5.4 Trwałość uzyskanych preparatów.....	15
	6. Sirupus Simplicis – Syrop prosty.....	16
	7. Preparaty komercyjne – Baza do sporządzenia recepturowego syropu.....	16
	8. Przykłady syropów recepturowych.....	17
	8.1 Omeprazol.....	17
	8.2 Kaptopryl.....	17
	8.3 Furosemid.....	18
	8.4 Spironolakton.....	19
	9. Przykłady syropów recepturowych z zastosowaniem gotowych podłoży komercyjnych.....	19
	9.1 Procedura sporządzenia syropu.....	19
	9.2 Przykłady zawiesin sporządzonych z pomocą nośnika SyrSpend.....	20
IV	Podsumowanie.....	20
V	Bibliografia.....	22

## I WSTĘP

Pacjenci pediatryczni są szczególną, wymagającą grupą pacjentów. Leczenie dzieci w żadnym wypadku nie może być uznawane jako leczenie młodych dorosłych. Różnice w budowie ciała, fizjologii znacząco odbiegają od osoby dorosłej. Reakcji tak młodego organizmu na dany lek często może bardzo różnić się od działania na organizm osoby dorosłej. Większość różnic w działaniu leków jest zauważalna na poziomie odmiennej farmakokinetyki pomiędzy niemowlętami, dziećmi, a osobami dorosłymi. Istotne zmiany w stosunku do osób dorosłych można także zauważyć w farmakodynamice leków. Mimo to większość metod doboru dawki pediatrycznej oparta jest na prostych algorytmach, a nie na danych farmakokinetycznych. Metody te ekstrapolują dawkę dla osoby dorosłej na podstawie masy ciała, wzrostu lub kombinacji obu wyrażonej jako powierzchnia masy ciała, co jest nie do końca prawidłową praktyką. [1,2,3]

Istotnym problemem w tej grupie pacjentów jest brak zarejestrowanych leków dla takiego przedziału wiekowego. Spowodowane jest to często brakiem przeprowadzonych badań klinicznych na dzieciach, znikoma lub całkowitym brakiem dokumentacji pediatrycznej, na podstawie której można by było zarejestrować lek. Lekarze muszą wtedy posiłkować się stosowaniem leku w trybie “off label”. Jest to zastosowanie leku “poza wskazaniami rejestracyjnymi”. [4,5]

Warto nadmienić, że kolejną niedogodnością w podaży leków dzieciom jest ich postać. Dzieci do piątego roku życia mają nierzadko problem z połknięciem tabletki, a dzieciom do drugiego roku życia w ogóle nie podaje się stałych postaci leku. Brak zarejestrowanego na rynku preparatu w postaci płynnej, ale i także w odpowiedniej dawce, zmusza farmaceutów w ich codziennej praktyce zawodowej do znalezienia alternatywy dla leków, które pozostają w obrocie. Naprzeciw temu wychodzą leki przygotowane doraźnie w aptekach. Codziennie farmaceuci w aptekach czy to otwartych czy szpitalnych przygotowują dla pacjentów leki recepturowe, aby sprostać wyzwaniu dobrania odpowiedniej dawki i postaci leku, która będzie możliwa do podania młodemu pacjentowi. [6,7]

Jednym z takich leków recepturowych, dzięki którym w prosty sposób będzie można odmierzyć odpowiednią dawkę dla dziecka, a ich postać jest akceptowalna przez pacjentów w każdym przedziale wiekowym, są syropy. Syropy w recepturze można otrzymać poprzez rozpuszczenie, bądź zawieszenie substancji leczniczej w odpowiednim nośniku. Substancje leczniczą można otrzymać poprzez kruszenie dostępnych na rynku tabletek, wysypanie leku z

kapsulek, czy też zastosowanie płynu w postaci preparatu do stosowania parenteralnego. Na rynku także można pozyskać gotowe substancje lecznicze, które są przeznaczone do stosowania w recepturze aptecznej. [8]

## **II CEL**

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie problemów przy stosowaniu leków w populacji pediatrycznej oraz zwrócenie uwagi na zalety sporządzania syropów recepturowych w codziennej praktyce apteki szpitalnej, która zaopatruje oddziały pediatryczne. Omówiono problemy, z którymi można się spotkać podczas podawania leków pacjentom pediatrycznym oraz wskazano zalety do stosowania syropów sporządzonych w aptece szpitalnej. Opisano także kilka przykładowych receptur na roztwory i zawiesiny doustne.

## **III OMÓWIENIE**

### **1. Odrębności w farmakokinetyce leku u dziecka**

#### **1.1 Wchłanianie**

Na różnice w wchłanianiu leków przez dzieci w stosunku do dorosłych składa się wiele czynników. Jednym z nich jest mniejsza powierzchnia przewodu pokarmowego, z którego wchłania się lek. Odmiennie pH w żołądku, z reguły u dzieci jest większe z powodu mniejszego wydzielania kwasu solnego i pepsynogenu. Mniejsze jest także wydzielanie żółci i enzymów trzustkowych. W porównaniu z osobami dorosłymi większa jest przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego, ale za to mniejsza perystaltyka żołądka i jelit. Warto zaznaczyć, że enzymy jelitowe i białka transportowe u noworodków i niemowlaków są niedojrzałe, co może znacząco wpłynąć na biodostępność niektórych leków poprzez zmianę intensywności metabolizmu pierwszego przejścia. Odmienna jest także flora bakteryjna noworodków w przewodzie pokarmowym. Słabsza jest aktywność enzymów trzustkowych i wydzielanie żółci.

#### **1.2. Dystrybucja**

Różnice w dystrybucji leków pomiędzy dorosłymi, a dziećmi opierają się głównie na różnej procentowej zawartości wody w organizmie, możliwości wiązania leku z białkami osocza oraz stopnia przepuszczalności przez barierę krew-mózg.

Organizm dziecka zawiera więcej wody niż organizm dorosłego człowieka. Jest to szczególnie widoczne w płynie pozakomórkowym. Zawartość tłuszczu jest mniejsza u dziecka. Z

tego powodu rozmieszczenie leków zależne od podziału tłuszcz/woda jest zupełnie inne niż u dorosłej osoby. Leki, które ulegają dystrybucji w większości do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, muszą być podawane w większej dawce w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż u dorosłych. Odwrotna sytuacja ma miejsce przy lekach lipofilowych. Ze względu na mniejszą ilość tkanki tłuszczowej, leki takie muszą być podawane w mniejszej dawce w przeliczeniu na kilogram masy. Różnice w zawartości składników masy ciała odgrywających istotną rolę w procesie dystrybucji w kolejnych etapach życia człowieka przedstawia tabela nr. 1

Tab nr 1

Tab.1 Różnice w zawartości składników masy ciała odgrywających istotną rolę w procesie dystrybucji w kolejnych etapach życia człowieka						
Składnik	Płód 300g	Wcześnieśnik 1,5kg	Noworodek donoszony 3,5kg	Niemowlę 5kg	Dziecko roczne 10kg	Dorosły 70kg
Woda całkowita	88,0%	83,0%	73,0%	65,0%	60,0%	60,0%
Woda zewnątrzkomórkowa	63,0%	55,0%	44,0%	30,0%	25,0%	20,0%
Tłuszcz	0,5%	3,0%	12,0%	19,0%	19,3%	18,0%
Białko całkowite	8,7%	11,3%	12,5%	12,2%	14,3%	18,0%

Dzieci mają o wiele mniejszą zdolność wiązania leków z białkami osocza. Wpływają na taki stan rzeczy dwa czynniki. Po pierwsze hipoproteinemia, a zwłaszcza hipoalbuminemia oraz to, że białka u noworodków i niemowląt są gorsze jakościowo, niż te same białka u dorosłych. Mają mniejsze zdolności do wiązania leków. Zwiększenie frakcji leku niezwiązanego z białkiem, czyli tak zwanej frakcji wolnej, może powodować wystąpienie objawów niepożądanych, bądź przyspieszenie eliminacji i wydalania leku z organizmu, co może wpłynąć na brak skuteczności terapii. Dodatkowo w okresie noworodkowym może dojść do zwiększenia bilirubiny i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Zarówno nieestryfikowane kwasy tłuszczowe, jak i bilirubina, która wiąże się konkurencyjnie z albuminami osocza, mogą powodować zmniejszone wiązanie się leków z białkami osocza, zwiększając tym samym ich frakcje wolną. U noworodków występuje także zmniejszona ilość alfa1-glikoproteiny. Z tego powodu istnieje większe ryzyko zatrucia lekami kationowymi. Warto zaznaczyć, że nie wynika to tylko z powodu mniejszej ilości glikoproteiny w organizmie noworodka, ale także spowodowane jest to mniejszą zdolnością wiązania leków przez wyżej wymienione białko w porównaniu z białkami u dorosłych.

Kolejną różnicą pomiędzy pacjentami pediatrycznymi, a dorosłymi jest zwiększona przepuszczalność barier tkankowych u dzieci. Szczególnie można to zauważyć na przykładzie bariery krew-mózg, która nie jest w pełni dojrzała. Większa przepuszczalność powoduje o wiele

lepszą penetrację leków do tkanki mózgowej, zwiększenie ich działania, a także toksyczności, co trzeba uwzględnić przy dawkowaniu leków wpływających na OUN. Należy zwrócić także uwagę czy dany lek nie ma w substancjach pomocniczych alkoholu, na który dzieci są bardziej wrażliwe niż dorośli.

### **1.3 Metabolizm**

Wątroba jest najważniejszym, co do ilości przeprowadzania reakcji metabolicznych różnych substancji i leków, narządem w organizmie człowieka. U nowonarodzonych dzieci stanowi około 5% masy ciała, by z biegiem czasu osiągnąć poziom 2% masy ciała u dorosłego człowieka. Z powodu niedostatecznego wykształcenia układu enzymatycznego u dzieci ograniczona jest biotransformacja wielu leków, co może powodować dłuższe i silniejsze ich działanie. Następstwem jest także zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia różnego rodzaju działań niepożądanych oraz działań toksycznych substancji leczniczych. Reakcje sprzęgania z kwasem glukoronowym, acetylacja, sprzęganie z glicyną oraz utlenianie są upośledzone.

### **1.4 Wydalanie**

Wydalanie leków przez nerki zależy od trzech procesów: filtracji kłębuszkowej (GFR), wydzielania kanalikowego i wchłaniania zwrotnego. Ukrywienie nerek oraz czynność kanalików nerkowych u wcześniaków i noworodków są zmniejszone. Następstwem tego jest zmniejszenie szybkości filtracji kłębuszkowej. Występuje mniejszy klirens nerkowy, zmniejszona czynność wydzielnicza kanalików nerkowych, zmniejszona zdolność do zagęszczania moczu. W porównaniu z dorosłymi czynność nerek u noworodków wynosi ok. 30-40%.

Przez to zmniejszona jest eliminacja leków z organizmu oraz niedostateczne odtruwanie przez nerki. pH moczu u niemowląt zazwyczaj cechuje się niższą wartością niż u dorosłych. pH moczu wpływa na wchłanianie zwrotne słabych kwasów i zasad organicznych. Różnica w pH moczu może wpływać na szybkość wydalania leków przez nerki. [1,2,3,9]

## **2. Stosowanie leków “off label” wśród pacjentów pediatrycznych**

Pacjenci pediatryczni przyjmują znaczne ilości leków w szpitalach. Dzieciom przypisywane są między innymi antybiotyki do podania ogólnoustrojowego, leki na choroby układu oddechowego, leki przeciwbólowe. Ogólnie rzecz ujmując, dzieci leczy się wszystkimi rodzajami leków. [4]

Niestety wiele stosowanych leków nie ma odpowiednio udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwa działania w populacji pediatrycznej.

Problemem w populacji pediatrycznej jest to, że przez długi czas brakowało badań klinicznych z udziałem dzieci, co doprowadziło do powstawania ograniczonej dokumentacji rejestracyjnej w odniesieniu do wielu zarejestrowanych leków lub jej braku. Względy etyczne mogą skutkować zaprzestaniem stosowania danego leku, który może być potencjalnie ważny w grupie wiekowej poniżej osiemnastego roku życia, jeśli dany lek nie został odpowiednio przetestowany w populacji pediatrycznej. Innym wyjściem dla lekarza jest przepisanie i zastosowanie danego leku u pacjenta pediatrycznego w trybie tak zwanym “off label”, czyli zastosowanie leku “poza wskazaniami rejestracyjnymi”. Jest to równoznaczne z stosowaniem leku niezgodnie z licencją na jaki został dopuszczony do obrotu, która jest określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dany lek, można sklasyfikować jako niezgodny z wskazaniami w kilku różnych kategoriach. Wśród pacjentów pediatrycznych warto nadmienić następujące niezgodności:

- Wiek – gdy lek nie jest zalecany w ChPL poniżej pewnego wieku
- Waga – gdy lek jest niezalecany w ChPL dla dzieci poniżej określonej masy ciała
- Brak danych pediatrycznych – W ChPL nie ma żadnej wzmianki dotyczącej produktów pediatrycznych
- Brak danych klinicznych u dzieci - stwierdzono brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży w ChPL
- Przeciwwskazanie – Stwierdzono w ChPL, że lek jest przeciwwskazany u dzieci.
- Wskazanie – lek jest wskazany w innych schorzeniach niż jest wymienione w ChPL
- Droga podania – Droga podania leku jest inna niż w ChPL.

Oprócz leków, które zostały dopuszczone do obrotu i są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, dzieci otrzymują również leki, które nie mają dopuszczenia do obrotu. Przykładami takich leków są leki przygotowywane doraźnie w aptekach. Leki recepturowe są szeroko stosowane w populacji pediatrycznej najczęściej z powodu braku odpowiedniej dawki lub postaci użytkowej dla dzieci. [4,5]

### **3. Problem w doborze postaci leku dla dziecka**

Pacjenci pediatryczni są bardzo specyficzną grupą pod względem możliwości podaży leku. Po pierwsze dawki leku zazwyczaj różnią się od dawek preparatów, które zostały zarejestrowane na rynku farmaceutycznym. Tak więc występuje tutaj problem z odmierzeniem odpowiedniej dawki dla pacjenta w wieku dziecięcym.

Inną kwestią jest to, że wiele preparatów nie posiada rejestracji do stosowania w pediatrii, z względów braku badań klinicznych wskazujących na bezpieczeństwo i skuteczność w takiej grupie wiekowej. Drugim ważnym aspektem jest to, że nie wszystkie postaci leku są wskazane dla dzieci. Najbardziej rozpowszechnioną i naturalną drogą podania leku, a przy tym stosunkową bezpieczną, jest forma doustna. Jednakże nie wszystkie postaci leku będą tolerowane w konkretnych grupach wiekowych. Dzieci do dwóch lat nie są w stanie połknąć tabletki czy kapsułki. Tak więc stałe postaci leku zostają zdyskwalifikowane z procesu podaży leku noworodkom. Dla tej grupy pacjentów preferuje się płynne postacie leku, takie jak krople doustne, zawiesiny, roztwory, syropy. Ciężko także ustalić od jakiego wieku dziecko może zacząć połykać tabletki. Jest to kwestia indywidualna. Oszacowano, że dzieci poniżej piątego roku życia, a czasami nawet i starsze, nie są w stanie połknąć stałej postaci leku. Źródła naukowe często podają, że dzieciom od piątego roku życia można podawać tabletki do połknięcia, jednak wszystko zależy od umiejętności danego dziecka. Podany przedział wiekowy ulega często zmianom. [6,7]

Kolejnym problemem, rzadziej występującym w populacji dorosłych, jest kwestia smaku danego leku. Dorosły zażyje lek, który jest niesmaczny, ponieważ wie, że dany specyfik ma u pomóc zwalczyć chorobę. Natomiast dziecko często tego nie rozumie. Dzieci posiadają bardzo dobrze rozwinięte systemy sensoryczne, które umożliwiają wykrywanie smaków, zapachów. Odrzucanie leku, który jest niesmaczny, odzwierciedla podstawowe odruchy biologiczne. Z punktu ewolucyjnego zmysły, które oceniają to, co dziecko wkłada do ust, prawdopodobnie w procesie ewolucji w taki sposób się ukształtowały, że odrzucają to, co jest niesmaczne, ponieważ może być szkodliwe, drażniące, niepotrzebne dla organizmu i szukają tego, co ma dobry smak, ponieważ prawdopodobnie jest korzystne, potrzebne do życia. Naukowcy uważają, że w przeszłości, w szczególności smak gorzki, chronił ludzi przed zjedzeniem czegoś trującego. Wiele substancji toksycznych, w tym także leki, farmaceutyki są z swej natury gorzkie i niesmaczne. Im bardziej smak jest nieprzyjemny i irytujący, tym większe prawdopodobieństwo, że zostanie odrzucony przez dziecko. Aby dziecko nie odrzuciło leku, należy zmienić jego smak, bądź zamaskować nieprzyjemną gorycz. [10]

Błędnie jest zakładać, że niemowlęta rodzą się z czystą kartą, jeśli chodzi o zapachy i smaki. Wyniki wielu badań wykazują, że zmysły funkcjonują już na wczesnym etapie rozwoju. Już w ostatnim trymestrze ciąży receptory smaku i węchu są w stanie przekazywać informacje do ośrodkowego układu nerwowego. Wyspecjalizowane komórki smakowe po raz pierwszy pojawiają się w 7-8tygodniu ciąży. Morfologicznie dojrzałe komórki receptorowe można już rozpoznać w 13-15 tygodniu. Po urodzeniu w ciągu kilku godzin niemowlęta potrafią odrzucić smak gorzki i zahamować ruch ssania. Przy czym preferują smak słodki.



Po urodzeniu niemowlęta są tak samo wrażliwe na zapachy, jak dorośli. Reagują na szeroką gamę zapachów. W ciągu kilku godzin po urodzeniu niemowlęta potrafią rozpoznać matkę za pomocą zmysłu węchu. [10]

Dlatego tak ważny jest smak leku, który jest podawany dziecku. Jednym z sposobów uzyskania korekty smaku jest wykorzystanie postaci leku w postaci syropu. Często w recepturze wykorzystuje się syrop prosty, a także syropy wzbogacone aromatami, takimi jak malinowy, pomarańczowy, truskawkowy. Dodatek substancji lotnych o przyjemnym zapachu, takich jak guma balonowa, może spowodować, że dzieci chętniej przyjmą jakiś lek. Warto zwrócić uwagę na to, że indywidualne doświadczenia, kultura, pochodzenie mogą determinować, który smak i zapach jest atrakcyjny. [10]

Ograniczeniem sporządzania syropów w recepturze jest między innymi wysoka zawartość sacharozy, która może sprzyjać rozwojowi próchnicy u dzieci. Przeciwskazaniem także może być zdiagnozowana cukrzyca u dziecka. [6]

#### **4. Zalety stosowania syropów**

Odpowiednie postaci leków odgrywają istotną rolę w opiece nad pacjentami pediatrycznymi. Często przy braku odpowiedniej dawki substancji leczniczej w preparatach zarejestrowanych, stosuje się indywidualne sporządzenie leku w recepturze aptecznej. Farmaceuta stoi wtedy przed zadaniem wykonania właściwej formy farmaceutycznej dla dziecka. W wielu krajach z stałej postaci leku, jaką są tabletki, bądź kapsułki, sporządza się w praktyce aptecznej, płynne postaci leku, jakimi są syropy. Jest to działanie właściwsze, gdyż sporządzenie proszków w kapsułkach skrobiowych utrudnia podaż leku najmłodszym z populacji pacjentów pediatrycznych. [8]

##### **4.1 Odpowiednie odmierzenie dawki**

Syropy dają lepsze możliwości odmierzania zleconej dawki niż stałe postaci leku. Dawka jest zależna od stężenia substancji leczniczej zawartej w syropie i objętości, którą podamy dziecku. Manipulowanie objętością w tym przypadku jest bardzo proste. Aby uzyskać odpowiednią dawkę leku, możemy użyć skalowanych strzykawek doustnych i pobrać określoną objętość leku. Płynne postaci leku mogą być zastosowane w każdej grupie wiekowej. Szczególnie jest to przydatne u pacjentów poniżej czwartego roku życia. Natomiast dawka podanej substancji leczniczej jest zależna od objętości produktu leczniczego. [2,6]

## **4.2 Słodki smak**

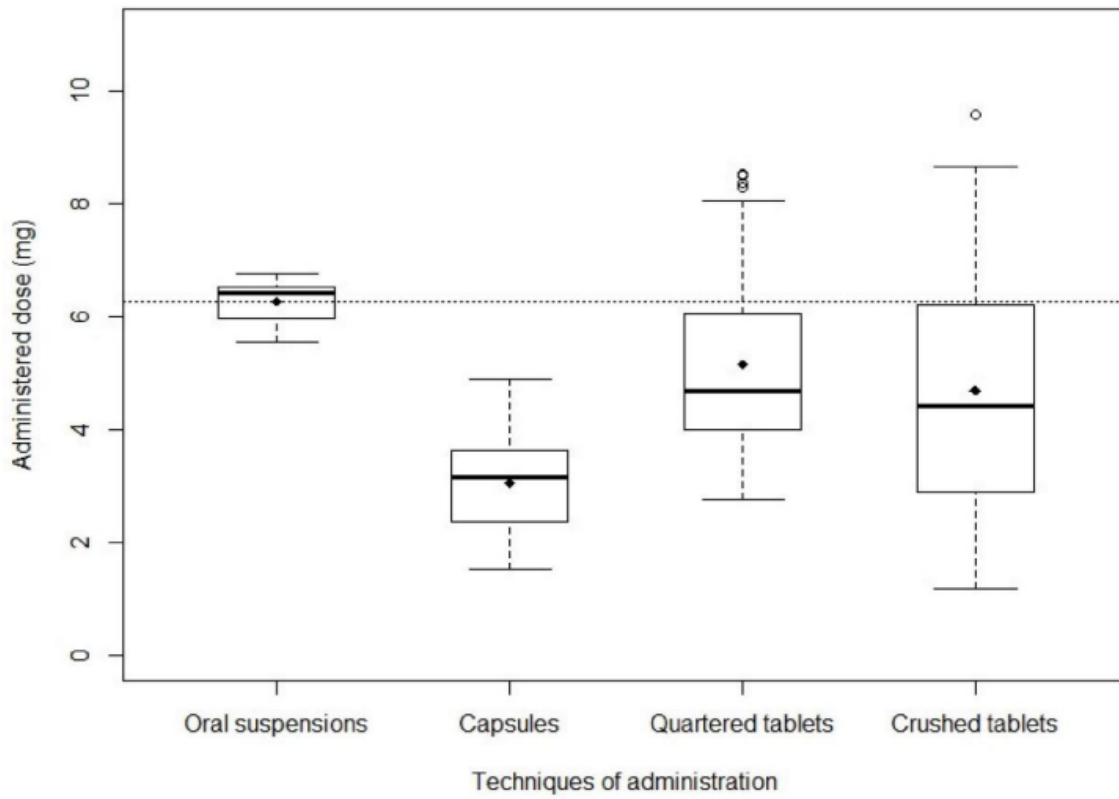
Słodki smak jest bardziej tolerowany przez dzieci niż gorzki. Przy braku zamaskowania goryczy leku, bardzo prawdopodobne jest odrzucenie przez dziecko leku i związany z tym brak efektu terapeutycznego leku poprzez przyjęcie zbyt małej dawki. Syropy z reguły są słodkie i łatwiej przyswajalne przez dzieci. Do syropów można także dodać różnego rodzaju aromaty, które poprawią smak. [6,10]

## **4.3 Sporządzanie leku w odpowiedniej dawce**

W 2021 roku przeprowadzono we Francji badanie, które miało wykazać, czy manipulacje nad tabletkami i sporządzone z nich proszki w kapsułkach w celu uzyskania odpowiedniej pediatrycznej dawki, bardzo odbiegają od de facto dawki, która rzeczywiście została podana. Sprawdzone także, czy sporządzone zawiesiny z substancją leczniczą i odmierzenie z nich dawki leku dla pacjenta pediatrycznego jest dokładniejsze niż wyżej wymienione manipulacje nad postaciami leku, jakimi były tabletki i kapsułki. Do obserwacji wybrano substancje podawane dzieciom w praktyce lekarskiej o odpowiednio obniżonych dawkach, niż dawki preparatów zarejestrowanych na rynku. Były nimi spironolakton i hydrochlordiazyd. Wybrano zarejestrowane w obrocie preparaty w postaci tabletek, które zawierają 25mg wyżej wymienionych substancji leczniczych. Dążono do uzyskania dawki 6,25mg. Kapsułki zostały sporządzone przez upoważniony personel z substancji recepturowej z laktozą jako substancją pomocniczą. W każdej partii przeprowadzono badania jednorodności masy i zawartości, zgodnie z zaleceniami Farmakopei Europejskiej. Sporządzono także zawiesiny spironolaktonu i hydrochlordiazydu o odpowiednio dobranej dawce 5mg/ml spironolaktonu oraz 2mg/ml hydrochlordiazydu. Zawiesiny sporządzono z substancji recepturowej i Syrspend® SF PH4 Dry jako środka zawieszającego.

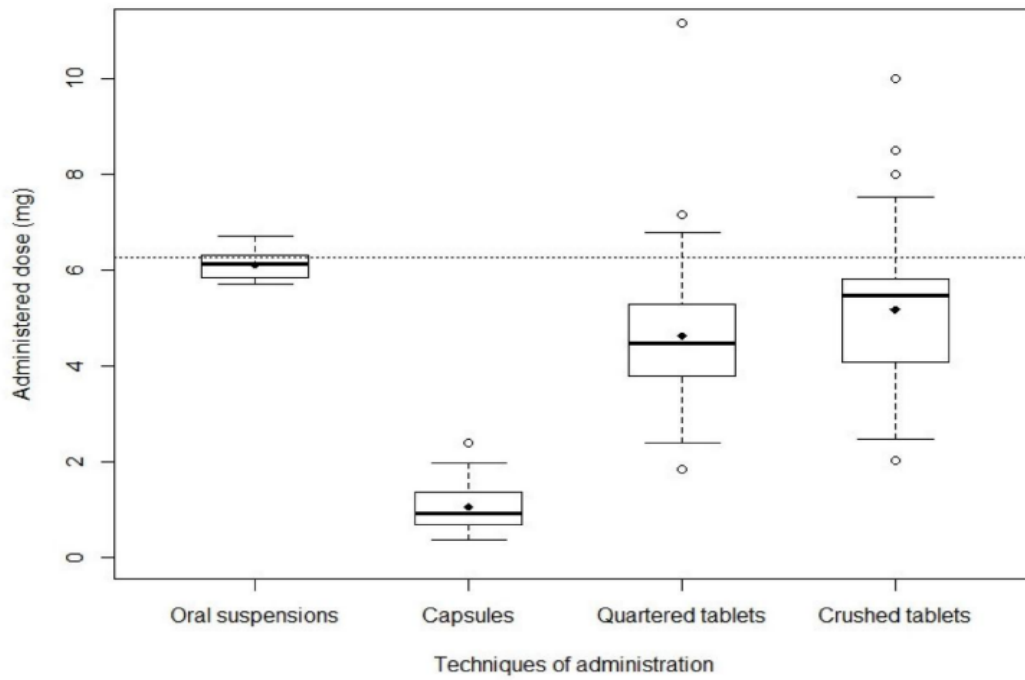
Efekt badań przedstawiono na rycinach 1 i 2.

### Hydrochlorothiazide



Ryc 1 - [Pharmaceutics. 2021 Jul; 13\(7\): 1014.](#)

### Spirolactone



Ryc 2 - [Pharmaceutics. 2021 Jul; 13\(7\): 1014.](#)

Wykazano, że zawiesiny są najbezpieczniejszą alternatywą dla podawania leku, gdy wymagane jest precyzyjne podanie dawki. Dowiedziono, że kruszenie i dzielenie tabletek, ale i także sporządzanie proszków recepturowych w kapsułkach, wiąże się z podaniem zbyt małej dawki docelowej i różnicą między dawką podaną a zleconą. Takie różnice w dawce, która została rzeczywiście podana, może się wiązać z doprowadzeniem do niewłaściwego efektu leczenia. Tym samym potwierdzono, że najmniejsze rozbieżności w dawce występowały pomiędzy kolejnymi podaniami leku w postaci zawiesiny i dawka była najbardziej zbliżona do dawki 6,25mg, którą z początku planowano podać. Dawka leku nie była tak zaniżona, jak w przypadku pokruszonych tabletek i podzielonych proszków.

Badanie pokazało, że prawidłowo sporządzone zawiesiny doustne, zapewniają większe korzyści niż manipulacje nad tabletkami i kapsułkami z proszkiem z substancją leczniczą, jeśli chodzi o dokładność podawanej dawki. To rozwiązanie powinno być preferowane, gdy na rynku nie są dostępne zarejestrowane preparaty leku o odpowiednich dawkach dla populacji pacjentów pediatrycznych. [11]

#### **4.4 Kruszenie i dzielenie tabletek, częściej powoduje różnice pomiędzy dawką przyjętą, a dawką zleconą danego leku**

Wiele przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazuje, że kruszenie lub dzielenie tabletek może powodować niedokładne dawkowanie leku. [10] Bardziej precyzyjne dawkowanie występuje przy podawaniu sporządzonych wcześniej w aptece szpitalnej syropów o odpowiednim stężeniu substancji leczniczej. Gdy występuje sytuacja, że dawka leku jest mniejsza niż połowa tabletki, preferowaną postacią leku powinno być zawsze postać w formie płynu. [2] Często problem dawki dla pacjentów pediatrycznych rozwiązuje się poprzez dzielenie tabletek, nawet na wiele części, co jest niebezpieczne w szczególności, gdy mamy do czynienia z tabletkami o modyfikowanym profilu uwalniania substancji leczniczej. Trzeba zwrócić uwagę na to, że w postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu, dawka substancji leczniczej jest większa niż w tabletkach o konwencjonalnym sposobie uwalniania. Zniszczenie w ten sposób tabletki, czy to przez dzielenie, czy kruszenie spowoduje natychmiastowe uwolnienie całej dawki substancji leczniczej, co może doprowadzić do przedawkowania leku i wystąpienia działań niepożądanych, bądź toksycznych. [6,12] Ponadto kruszenie tabletek może wpływać na wchłanianie substancji leczniczej i może powodować niepowodzenie terapeutyczne. [13]

#### **4.5 Odpowiednie warunki w recepturze aptecznej przeciwdziałają dostaniu się substancji niebezpiecznych do otoczenia.**

Kolejnym ważnym aspektem, który wykazuje zalety sporządzania syropów w aptekach szpitalnych, zamiast kruszenia tabletek na oddziałach, dość często pomijanym, czy to przez niewiedzę personelu, czy też zaniechanie, jest to, że niektóre substancje lecznicze należą do listy leków niebezpiecznych. Wszystkie leki, które są potencjalnie cytotoksyczne, mutagenne lub toksyczne na komórki rozrodcze powinny być podawane w postaci płynnej, a nie w postaci sproszkowanej stałej postaci leku. [2]

Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH), w 2016 roku opublikował aktualizacje leków niebezpiecznych. Do leków niebezpiecznych, które spełniają co najmniej jedną z poniższych właściwości:

- Rakotwórczość
- Teratogenność
- Toksyczność rozwojową lub rozrodczą u ludzi
- Genotoksyczność
- Nowe substancje lecznicze, które swoją budową przypominają leki stosowane w praktyce klinicznej, które już są zaliczane do leków niebezpiecznych
- Nowe substancje lecznicze potencjalnie niebezpieczne

Manipulowanie substancjami leczniczymi, które należą do listy leków niebezpiecznych, wymaga odpowiednich warunków pracy. Kruszenie, czy też dzielenie tabletek nie powinno się odbywać na oddziałach szpitalnych, gdyż stanowi to bardzo duże ryzyko narażenia na skażenie pracownika, jak i skażenia miejsca pracy, co w efekcie może wywołać w przyszłości poważne konsekwencje zdrowotne pracownika lub osób postronnych znajdujących się w miejscu manipulacji lekiem niebezpiecznym. Aby jak najbardziej zniwelować ryzyko skażenia, należy wdrożyć odpowiednie środki bezpieczeństwa. Receptura takich leków powinna odbywać się w komorze laminarnej, a personel powinien być odpowiednio ubrany. W zależności do jakiej grupy należy substancja lecznicza według listy NIOSH, należy zastosować odpowiednie warunki pracy i wdrożyć odpowiednie procedury wykonywania leku recepturowego. [14]

Przykładem leku, który często jest przepisywany wśród pacjentów pediatrycznych na oddziałach kardiochirurgii, czy kardiologii jest spironolakton. Spironolakton jest przez NIOSH nie zaliczony do leków przeciwnowotworowych, ale równocześnie zaliczany do leków, które spełniają jedno lub więcej kryteriów leków niebezpiecznych. Wszelkie manipulacje na tabletkach,

takie jak dzielenie, czy kruszenie, stwarza ryzyko narażenia pracowników. W tym wypadku spironolakton jest zaliczany do kategorii "C" przez FDA. Czyli w badaniach na zwierzętach wykazano działania niepożądane u płodu, utratę ciąży lub działanie teratogenne. [15]

Innymi przykładami leków niebezpiecznych, niewykorzystywanych w terapii przeciwnowotworowej, które spełniają jedno lub więcej kryteriów leków niebezpiecznych są: karbamazepina, estradiol, progesteron, fenytoina i wiele innych.

#### **4.6 Opcja terapeutyczna dla pacjentów z dysfagią**

Farmaceuci często w swojej praktyce zawodowej stają przed wyzwaniem przygotowania płynnej postaci leku, która jest niedostępna na rynku dla pacjentów, którzy są żywieni dojelitowo, czy to przez zgłąbник nosowo-żołądkowy czy przez PEGa. Powszechnie praktykuje się przygotowywanie płynnej postaci leku z dostępnej w obrocie stałej postaci leku. Tabletki rozgniata się, a kapsułki otwiera i następnie uzyskany proszek dodaje się do wody. Po przygotowaniu płynnej postaci leku, brak jednak danych na temat stabilności takiej mieszaniny, gdyż zawarte w preparacie substancje pomocnicze mogą zupełnie inaczej się zachowywać pomiędzy sobą w środowisku wodnym. Nie ma także danych, które mówiłyby o biodostępności końcowej tak przygotowanego płynnego preparatu. W tak przygotowanym wodnym preparacie istnieje ryzyko interakcji pomiędzy nośnikiem, środkiem konserwującym, środkiem buforującym i innymi substancjami pomocniczymi, które były użyte do stworzenia stałej postaci leku.

Codziennie przygotowywanie płynnej postaci leku ze stałej przez opiekuna danego pacjenta, stwarza ryzyko, że dany preparat będzie przygotowany w niewłaściwy sposób, dawki będą się różnić pomiędzy jednym, a drugim podaniem.

Bezpieczniejszą alternatywą i łatwiejszą w obsłudze, jest przygotowanie syropu z substancją leczniczą o odpowiednim stężeniu. Preparat taki jest gotowy do podania przez zgłąbnik, jak i sondę gastrostomijną. A ze względu na płynną postać leku, łatwo pobrać odpowiednią dawkę, poprzez pobranie odpowiedniej objętości preparatu. [16]

### **5. Sposób sporządzania płynnych postaci leku w aptece szpitalnej.**

W Farmakopei Polskiej w „Monografii Leków sporządzanych w aptece” znajdują się informacje na temat dobrej praktyki sporządzania leków w aptece. Dotyczy to również syropów z substancjami czynnymi, które zostaną wykorzystane do podania dzieciom.

Osobami, które mają prawo sporządzać preparaty w aptece są magister farmacji oraz technik farmacji w granicach jego uprawnień zawodowych. Osoby te powinny zawsze postępować z aktualnymi regulacjami prawnymi, procedurami i wytycznymi.

### **5.1 Zasady sporządzania preparatów płynnych w aptece**

Opakowaniem preparatu płynnego powinny być szklane butelki lub butelkach wykonanych z tworzywa sztucznego. Muszą być szczelnie zamykane korkiem lub nakrętką. Wielkość butelki powinna być dostosowana w taki sposób, aby było możliwe swobodne i dobre wymieszanie całej zawartości butelki poprzez wstrząsanie preparatu przed użyciem. Ponadto zawiesziny powinny zawierać na butelce etykietę z informacją „zmieszać przed użyciem”.

### **5.2 Procedury sporządzania roztworów recepturowych**

Substancje leczniczą należy odważyć na skalibrowanej wadze i rozpuścić w części rozpuszczalnika. Gdy składnik stały całkowicie się rozpuści, należy dodać ilość rozpuszczalnika tak, by uzyskać wymaganą masę lub objętość. W przypadku gdy roztwór składa się z wielu składników, poszczególne składniki stałe odważa się pojedynczo i rozpuszcza po kolei w rozpuszczalniku.

### **5.3 Procedury sporządzania zawiesin recepturowych**

Stałe składniki należy rozetrzeć w moździerzu, aby uzyskać proszek, który jest bardzo miałko rozdrobniony. Kolejnym punktem jest utworzenie jednorodnej pasty, poprzez zwilżenie substancji stałej fazą rozpraszającą. Uzyskaną jednorodną pastę następnie rozcieńcza się kolejnymi porcjami fazy płynnej. Zawiesinę należy przenieść do odpowiedniego pojemnika, pamiętając, że należy przepłukać moździerz pozostałą częścią fazy płynnej. Przed użyciem, zawiesinę zawsze należy wstrząsnąć, aby uzyskać jednolite rozproszenie substancji leczniczej zawieszony w zawieszynie.

### **5.4 Trwałość uzyskanych preparatów**

Wszystkie preparaty farmaceutyczne, które zostały sporządzone w aptece, powinny mieć ustalony okres przydatności do użycia. Po tym okresie lek, kategorycznie, nie może zostać przyjęty przez pacjenta. Lek w okresie swojej trwałości musi wykazywać takie same właściwości, jakie uzyskał bezpośrednio po sporządzeniu. Do właściwości preparatu zaliczamy trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną. W przypadku syropów pediatrycznych, które są preparatami zawierającymi wodę, bez środków konserwujących okres przydatności do użycia wynosi do 7 dni,

gdy przechowujemy preparat w szczelnie zamkniętym pojemniku w temperaturze 25 stopni, bez dostępu do światła. Okres ten można wydłużyć do 14 dni, jeśli preparat przechowamy w temperaturze od 2 do 8 stopni Celsjusza. [17]

## **6. Sirupus Simplicis – Syrop prosty**

Farmakopea XI opisuje syrop zwykły (prosty, sirupus simplicis), jako 64% wodny roztwór sacharozy. Syrop prosty otrzymuje się poprzez rozpuszczenie sacharozy na gorąco w wodzie. Gdy roztwór jest doprowadzony do wrzenia, należy uzupełnić go gorącą wodą do przepisanej ilości i niezwłocznie przesączyć na gorąco przez odpowiedni materiał filtracyjny. Tak przygotowany syrop po ostudzeniu jest preparatem wyjściowym do otrzymywania innych syropów. Można mieszać w nim substancje czynne, zawieszać w nim substancje lecznicze, a także mieszać z nim roztwory substancji czynnych. Warto zwrócić uwagę na to, że mała ilość dostępnej wody podczas rozpuszczania stałej substancji czynnej w syropie powoduje, że taka substancja czynna bardzo powoli się rozpuszcza. Preferowanym sposobem jest rozpuszczanie takich substancji po ogrzaniu syropu lub łączenie z syropem wodnych roztworów substancji leczniczych.

Oprócz substancji leczniczych do syropu można także dodawać przeciwutleniacze, gdzie przykładem jest pirosiarczyn sodu. Dodatek przeciwutleniacza ma zabezpieczyć substancje lecznicze, które są wrażliwe na utlenienie przed ich utlenieniem. Innymi składnikami możliwymi do dodania do syropu są środki konserwujące, które zwiększają trwałość mikrobiologiczną preparatu. Przykładami takich konserwantów są kwas benzoesowy, benzoesan sodu, kwas sorbowy oraz parabeny. Często słodki smak syropu nie wystarcza, by zamaskować nieprzyjemny, gorzki smak substancji czynnej. Wtedy można zastosować substancje aromatyzujące, które będą poprawiać smak i zapach. Dodaje się także sztuczne słodziki takie, jak aspartam, sacharyna, cyklamnian sodu. [18]

## **7. Preparaty komercyjne – Baza do sporządzenia recepturowego syropu**

Wśród komercyjnych preparatów wartym uwagi jest Syrspend SF. Jest to gotowy preparat, który może służyć jako nośnik leku i może być uznany za preparat wyjściowy do sporządzenia syropów z substancjami czynnymi o różnym spektrum działania. Oparty jest na skrobi modyfikowanej. Zapewnia to doskonałe właściwości pseudoplastyczne i tiksotropowe. Preparaty na bazie Syrspendu potrzebują jedynie kilka wstrząśnień, aby zapewnić szybką redispersję substancji czynnych. Zawiesina, która jest pozostawiona do odstania, gęstnieje dzięki



właściwościom tiksotropowym. W mieszaninie, nawet po miesiącu jej nieużywania, nie wytwarza się nieodwracalny osad, a substancje czynne utrzymują właściwe zawieszenie w preparacie. Właściwością syrspendu jest niska osmolalność (<50mOsmol/kg) oraz brak dodatku laktozy, co cechuje się tym, że skutki uboczne z strony układu pokarmowego są minimalne. Nośnik Syrspend nie zawiera cukru, dzięki czemu jest odpowiedni dla diabetyków i jest odpowiedni dla małych dzieci. Syrspend nie zawiera: alkoholu benzyloвого, karagenu, barwników, dekstrozy, etanolu, glicerolu, laktozy, parabenów, glikolu propylenowego, sorbitolu, sacharozy, ksylitolu oraz substancji alergizujących. Może być podawany także przez zgłębniki nosowo-żołądkowe. Kompatybilność z wieloma substancjami leczniczymi jest oparta na badaniach. Wszystkie kombinacje zostały przebadane pod kątem stabilności chemicznej, fizycznej i mikrobiologicznej. Trwałość z różnymi substancjami leczniczymi wynosi nawet do 90 dni. [19]

## **8. Przykłady syropów recepturowych**

### **8.1 Omeprazol**

Omeprazol jest lekiem należącym do grupy inhibitorów pompy protonowej. Aby nie dopuścić do degradacji omeprazolu w kontakcie z kwaśnym środowiskiem żołądka, do zawiesiny dodaje się substancje alkalizujące – wodorowęglan sodu.

Rp:

Omeprazoli 0,1

8,4% Sol. Natrii bicarbonici ad 50,0

M. F. Susp

Sposób przygotowania:

- Wybrać dawkę leku (np. 5kaps x 20mg = 100mg), bądź sporządzić z substancji recepturowej.
- Wysypać zawartość kapsułek do moździerza.
- rozetrzeć je w moździerzu, a następnie zawiesić w 8,4% roztworze wodorowęglanu sodu
- Przenieść mieszaninę do butelki i zamieścić etykietę “zmieszać przed użyciem” [20]

### **8.2 kaptopryl**

Kaptopryl jest lekiem stosowanym w nadciśnieniu. Trzeba uważać, ponieważ kaptopryl ulega inaktywacji w środowisku obojętnym i zasadowym. Dlatego do zawiesiny stosuje się kwas askorbinowy w celu zakwaszenia środowiska.

Rp.

Captoprili 12,5mg

Ac. Ascorbibi 0,2

Sir. Simplicis ad 100,0

M.f. Susp

Sposób przygotowania:

- Policzyć potrzebną liczbę tabletek (1 tabl. A 12,5mg),
- Sproszkować tabletki w moździerzu
- Kwas askorbinowy rozpuścić w części syropu prostego
- Porcjami dodawać syrop prosty z kw. Askorbinowym do moździerza i zawieszać kaptopryl.
- Przenieść zawiesinę do wytarowanej butelki i uzupełnić masę leku syropem prostym
- Na butelce zamieścić etykiety "zmieszać przed użyciem"

### 8.3 Furosemid

Furosemid jest lekiem z grupy diuretyków pętlowych, stosowanym w terapii obrzęków oraz leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Rp.

Furosemid 200mg

2% kleik z metylocelulozy 70ml

Aqua ad 100,0

M.f. Susp

Sposób przygotowania:

- Przygotować kleik z metylocelulozy: Do 20 ml zagotowanej wody dodać 2 g zwilżonej metylocelulozy. Po 15 minutach dodać schłodzoną wodę oczyszczoną do objętości 70 ml i mieszać do uzyskania jednorodnej postaci
- Do 70ml przygotowanego kleiku z metylocelulozy dodać wodę oczyszczoną do objętości 100ml.
- W moździerzu rozetrzeć tabletki, w ilości odpowiadającej 200 mg furosemidu.
- Do uzyskanego proszku dodawać porcjami podłoże, dokładnie mieszając.
- Całość przenieść do butelki ze szkła oranżowego, przepłukując podczas przenoszenia moździerz. [21]

## 8.4 Spironolakton

Spironolakton stosowany jest w terapii hiperaldosteronizmu, niewydolności serca oraz w leczeniu obrzęków

Rp.

Spironolactoni 0,05

Gliceroli 10,0

Sir simplicis 100ml

M. F. Susp

Sposób przygotowania:

- cała procedura sporządzenia zawiesiny powinna być wykonana pod lożą laminarną, tak by spełniono wymogi sporządzania leków niebezpiecznych.
- policzyć potrzebną liczbę tabletek.
- Rozetrzeć tabletki w moździerzu.
- do proszku porcjami dodawać glicerol i ucierać do uzyskania jednorodnej pasty.
- porcjami dodawać syrop prosty
- przenieść zawiesinę do cylindra i uzupełnić syropem do wymagającej objętości 100ml
- Przenieść do butelki ze szkła oranżowego i umieścić etykietę “zmieszać przed użyciem” [22]

## 9. Przykłady syropów recepturowych z zastosowaniem gotowych podłoży komercyjnych

### 9.1 Procedura sporządzenia syropu.

- Oblicz wymaganą ilość każdego składnika do przygotowania preparatu.
- Rozkrusz substancje czynną (jeśli to konieczne) w moździerzu, do uzyskania jednolitej, drobnej wielkości cząstek. Nie ma takiej konieczności w przypadku proszków mikronizowanych.
- Zważ dokładnie każdy składnik
- Przed użyciem wstrząśnij butelkę z płynem SyrSpend.
- Dodaj niewielką ilość płynu SyrSpend do składników proszku i rozcieraj do uzyskania gładkiej pasty.

- Dodawaj więcej płynu SyrSpend do końcowej objętości i dobrze wymieszaj po każdym dodaniu nośnika.
- Przenieś całą zawartość do bursztynowej butelki i naklej etykietę w tym informacje “wstrząśnij przed użyciem”. [19]

## 9.2 Przykłady zawiesin sporządzonych z pomocą nośnika SyrSpend.

Przeprowadzono liczne badania stabilności nośnika SyrSpend z różnymi substancjami czynnymi. Nie jest to równoznaczne z trwałością mikrobiologiczną, która powinna być określona zgodnie z zaleceniami farmakopei.

Poniżej podano przykładowe zawiesiny:

Zawiesiny z baklofenem 2mg/ml i 10mg/ml, które wykazują stabilność fizyczną i chemiczną przez 90 dni. [23,24]

Zawiesiny z karwedilem 1mg/ml i 5mg/ml, które wykazują stabilność fizyczną i chemiczną przez 90 dni. [24,25]

Zawiesina z midazolem 1mg/ml i 5mg/ml, która wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 60 dni. [26]

Zawiesiny z propranololem 0,5mg/ml, 1mg/ml i 5mg/ml, które wykazują stabilność fizyczną i chemiczną przez 90 dni. [26,27]

Zawiesina z furosemidem 10mg/ml, które wykazują stabilność fizyczną i chemiczną przez 14 dni. [28]

Zawiesiny z spironolaktonem 2mg/ml, 2,5mg/ml, 5mg/ml, 25mg/ml, które wykazują stabilność fizyczną i chemiczną przez 90dni. [28]

Zawiesina z kaptoprylem 0,8mg/ml, która wykazuje stabilność przez 14 dni. [29]

## IV PODSUMOWANIE

Personel medyczny napotyka codziennie na problem z doбором postaci leku oraz dawki pacjentom pediatrycznym. Lekarze, pielęgniarki i farmaceuci w swojej praktyce zawodowej muszą stawić czoła małej ilości zarejestrowanych leków, które mogą być podawane dzieciom. Naprzeciw tym wyzwaniom wychodzą leki recepturowe, a jednymi z nich są syropy, które sporządzone w aptekach doskonale sprawdzają się podczas dobierania dawki, jak i akceptowalności sposobu

podania, wśród tak wymagających pacjentów jakimi są noworodki, niemowlęta i dzieci. Opracowane w aptece receptury syropów czy to z nośnikami w postaci syropu prostego, czy też preparatami komercyjnymi, jak syrspend, doskonale sprawdzą się i ułatwią farmakoterapię na oddziałach szpitalnych, na których przebywają młodociani pacjenci.

## V Bibliografia

- [1] Orzechowska-Juzwenko K., *Farmakologia kliniczna*, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2020: 129-133.
- [2] Jaehde U., Radziwill R., Kloft Ch., *Farmacja Kliniczna*, Wydawnictwo Medfarm Polska, Wrocław 2022: 367-380.
- [3] Batchelor H. K., and Marriott J. E. (2015) Paediatric pharmacokinetics: key considerations, *Br J Clin Pharmacol*, 79, 395–404,
- [4] Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 May;91(5):796-801.
- [5] Aronson, J. K., and Ferner, R. E. (2017) Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*, 83: 2615–2625
- [6] Monika Muško , Małgorzata Sznitowska. Postacie leków pediatrycznych. Część I. Wymagania i podstawowe problemy – dawkowanie, połykanie, smak. *Farm Pol*, 2010, 66(3): 215-220
- [7] Joseph F. Standing, Catherine Tuleu, Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 300, Issues 1–2, 2005, Pages 56-66,
- [8] Monika Muško, Małgorzata Sznitowska Postacie leków pediatrycznych. Cz. II. Pastyłki, lizaki oraz zawiesiny recepturowe, *Farm Pol*, 2010, 66(5): 373-377
- [9] Fernandez, E.; Perez, R.; Hernandez, A.; Tejada, P.; Arteta, M.; Ramos, J.T. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* **2011**, 3, 53-72.
- [10] Julie A. Mennella, Gary K. Beauchamp, Optimizing oral medications for children, *Clinical Therapeutics*, Volume 30, Issue 11, 2008, Pages 2120-2132,
- [11] Binson, G.; Sanchez, C.; Waton, K.; Chanat, A.; Di Maio, M.; Beuzit, K.; Dupuis, A. Accuracy of Dose Administered to Children Using Off-Labelled or Unlicensed Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics* **2021**, 13, 1014.
- [12] Kwadwo Amanor Mfofo, Masoud Omidian, Charise Dallazem Bertol, Yadollah Omid, Hossein Omidian, Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 597, 2021, 120296, ISSN 0378-5173,

- [13] Joseph F. Standing, Catherine Tuleu, Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 300, Issues 1–2, 2005, Pages 56-66,
- [14] *Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej polskiego towarzystwa farmaceutycznego*, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2018.
- [15] NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016
- [16] Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):398-426
- [17] Farmakopea Polska, Wydanie XIII, 2020, Tom III, *Leki sporządzane w aptece*: 4637-4657
- [18] Sznitowska M. *Farmacja Stosowana – technologia postaci leku*, Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2017: 531-538
- [19] [Fagron. [www.fagron.com/en](http://www.fagron.com/en). Dostęp online [10.04.2024].
- [20] [Milić J., Radojković B., Jančić-Stojanović B., Drašković J., Mirašević S., Čalija B.: Investigation of omeprazole stability in oral suspensions for pediatric use prepared extemporaneously from omeprazole capsules. *Arh farm (Belgr).* 2017, 67: 14–25]
- [21] [Ali H., Saad R., Ahmed A., El-Haj B.: Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets. *Ijppr. Human.* 2016, 5(2): 116–138.]
- [22] [Provenza Bernal N., Calpena A. C., Mallandrich M., Ruiz A., Clares B.: Development, physical-chemical stability, and release studies of four alcohol-free spironolactone suspensions for use in pediatrics. *Dissolut Technol.* 2014, 21(1): 19–30]
- [23] cPolonini HC, Loures da Silva S, Buzinari Aglio NC, Abreu J, Brandão MAF and Ferreira AO. Stability of Acetazolamide, Baclofen, Dipyrindamole, Mebevarine Hydrochloride, Propylthiouracil Sulfate, and Topiramate Oral Suspensions in SyrSpend SF PH4. *Int J Pharm Compd.* 2017;21:339-346.
- [24] Polonini H, da Silva SL, Brandão MAF, Bauters T, De Moerloose B, Ferreira AO. Compatibility of Baclofen, Carvedilol, Hydrochlorothiazide, Mercaptopurine, Methadone Hydrochloride, Oseltamivir Phosphate, Phenobarbital, Propranolol Hydrochloride, Pyrazinamide, Sotalol Hydrochloride, Spironolactone, Tacrolimus Monohydrate, Ursodeoxycholic Acid, and Vancomycin Hydrochloride Oral Suspensions Compounded with SyrSpend SF pH4. *Int J Pharm Compd.* 2018 Nov-Dec;22(6):516-526.

- [25] Polonini HC, Silva SL, de Almeida TR, Brandão MAF and Ferreira AO. Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Eur J Hosp Pharm.* 2016 (Published Online First)
- [26] Dijkers ECF, Nanhekhan V, Thorissen A. Updated Stability Data of Midazolam, Oseltamivir Phosphate, and Propranolol Hydrochloride in SyrSpend SF and Minoxidil in Espumil. *Int J Pharm Compd.* 2017;21:240-241.
- [27] Geiger CM, Voudrie MA, Sorensen B. Stability of Propranolol Hydrochloride in SyrSpend SF. *Int J Pharm Compd.* 2012;16:513-515.
- [28] Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. *Int J Pharm Compd.* 2015;19:420-7.
- [29] Geiger CM, Sorenson B, Whaley PA. Stability of Captopril in SyrSpend SF. *Int J Pharm Compd.* 2013;17:336-338.