

## Design and evaluation of extemporaneous formulations for treating pulmonary hypertension in children.

OA. Adetunji<sup>1</sup>, J Akerele<sup>2</sup>, M Odeniyi<sup>1</sup> and B Daramola<sup>1</sup>

Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy<sup>1</sup>, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Ibadan and Department of Pharmaceutical Microbiology<sup>2</sup>, Faculty of Pharmacy, University of Benin, Benin City, Nigeria

### Abstract

**Introduction:** Children, being the most vulnerable group, whose health status require urgent attention, are constantly in need of extemporaneous formulations for the treatment of several clinical conditions, such as pulmonary hypertension (PH)

**Method:** Amiloride hydrochloride/Hydrochlorothiazide (AH) combination, (1mg/10mg)/mL, and furosemide, 1mg/mL, were separately formulated into liquid dosage forms using simple syrup BPC, commercially available ascorbic acid syrup, deionized water and deionized water: propylene glycol (ratios 75:25, 65:35 and 50:50) as solvents. The formulations were analyzed for stability over a 7-day period at different storage conditions ( $27\pm 2^\circ\text{C}$  protected from and exposed to sunlight, and refrigeration at  $4\pm 1^\circ\text{C}$ ) using physical parameters, pH analysis, UV spectrophotometric assay and microbial count as assessment parameters.

**Results:** Significant changes were observed for formulations exposed to sunlight ( $27^\circ\pm 2^\circ\text{C}$ ), while refrigerated formulations were the most stable to physical changes, but had increased viscosity. All formulations had reduction in pH values, however, formulations containing deionized water and propylene glycol were the most significant, with formulations protected from light at  $27^\circ\pm 2^\circ\text{C}$  providing the least pH changes. Refrigerated formulations retained higher medicament percentages within official limits, while formulations exposed to light ( $27^\circ\pm 2^\circ\text{C}$ ) had the highest loss of potency. Virtually all the formulations prepared with simple syrup BPC aided growth of lactose fermenters. Refrigerated formulations resisted microbial growth most. In terms of stability, the storage conditions can be ranked as  $4^\circ\pm 1^\circ\text{C} > 27^\circ\pm 2^\circ\text{C}$  protected from light  $> 27^\circ\pm 2^\circ\text{C}$  exposed to light.

**Conclusion:** The refrigerated extemporaneous formulations were the most physically stable. Deionized water: propylene glycol (75:25) is the most appropriate solvent for formulating the formulations and should be used only for a maximum of 6 days. It is recommended that extemporaneous formulations containing Amiloride hydrochloride-Hydrochlorothiazide (AH) combination or furosemide are preferably stored at  $4^\circ\pm 1^\circ\text{C}$  protected from light, as this offers good resistance to microbial growth.

**Keywords:** *Extemporaneous preparations, Children, Amiloride hydrochloride-Hydrochlorothiazide combination, frusemide, storage conditions.*

### Résumé

**Introduction :** Les enfants, qui constituent le groupe le plus vulnérable et dont l'état de santé appelle une attention urgente, ont constamment besoin de formulations extemporanées pour le traitement de plusieurs affections cliniques telles que l'hypertension artérielle pulmonaire.

**Méthode :** Une combinaison d'hydro-chlorure d'amiloride et d'hydrochlorothiazide (AH) (1 mg / 10 mg) / mL et de furosémide, 1 mg / mL, a été formulée séparément dans des formes posologiques liquides en utilisant du sirop simple BPC, du sirop d'acide ascorbique disponible commercialement, et de l'eau désionisée : propylène glycol (rapports 75 : 25 ; 65 : 35 et 50 : 50) en tant que solvants. La stabilité des formulations a été analysée sur une période de 7 jours dans différentes conditions de stockage ( $27 \pm 2^\circ\text{C}$  protégés et exposés au soleil, et réfrigération à  $4 \pm 1^\circ\text{C}$ ) en utilisant des paramètres physiques, une analyse du pH, un dosage spectrophotométrique UV et une numération microbienne comme paramètres d'évaluation.

**Résultats :** Des changements significatifs ont été observés pour les formulations exposées à la lumière solaire ( $27^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ), alors que les formulations réfrigérées étaient les plus stables aux changements physiques, mais avaient une viscosité accrue. Toutes les formulations présentaient des valeurs de pH réduites. Cependant, les formulations contenant de l'eau désionisée et du propylène glycol étaient les plus significatives, les formulations protégées de la lumière à  $27^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  fournissant le moins de changements de pH. Les formulations réfrigérées conservaient des pourcentages de médicament plus élevés dans les limites officielles, tandis que les formulations exposées à la lumière ( $27^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ )

présentaient la perte de puissance la plus élevée. Pratiquement toutes les formulations préparées avec du sirop simple BPC ont contribué à la croissance des fermenteurs de lactose. Les formulations réfrigérées ont le plus résisté à la croissance microbienne. En termes de stabilité, les conditions de stockage peuvent être classées de  $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$  >  $27 \pm 2^{\circ}\text{C}$  à l'abri de la lumière >  $27 \pm 2^{\circ}\text{C}$  exposées à la lumière.

*Conclusion* : Les formulations réfrigérées extemporanées étaient les plus stables physiquement. Eau désionisée : propylène glycol (75 : 25) est le solvant le plus approprié pour la formulation des formulations et ne doit être utilisé que pendant 6 jours au maximum. Il est recommandé de conserver les formulations extemporanées contenant une association de chlorhydrate d'amiloride et d'hydrochlorothiazide (AH) ou du furosémide à une température de  $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , à l'abri de la lumière, comme ceci offre une bonne résistance à la croissance microbienne.

**Mots-clés** : *Préparations extemporanées, enfants, combinaison d'hydro-chlorure d'amiloride et d'hydrochlorothiazide, furosémide, conditions de stockage.*

**Correspondence**: Dr. O.A. Adetunji, Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria. E-mail: adetunjioladapo@gmail.com.