

Nové možnosti individuální přípravy perorálních a rektálních léčivých přípravků pro pediatrii

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA¹, Mgr. Kateřina Horáčková^{2, 3}, doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.¹

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav

²Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra analytické chemie

³Lékárna Na Rohožníku, Praha

Příspěvek nabízí možnosti individuální přípravy nesterilních lékových forem k aplikaci do gastrointestinálního traktu se systémovým účinkem určených pro použití v pediatrii u pěti léčivých látek, které jsou v současnosti nově dostupné pro magistraliter přípravu v lékárnách. Jedná se o domperidon, propranolol-hydrochlorid, sotalol-hydrochlorid, promethazin-hydrochlorid a tokoferol-alfa-acetát. Dochází tak k rozšíření možností terapie uvedenými látkami a velikost dávky lze přizpůsobit individuálním požadavkům dětského pacienta. Článek podává stručné informace o jednotlivých látkách a uvádí příklady magistraliter receptur vhodných pro použití v pediatrii.

Klíčová slova: magistraliter příprava, receptury magistraliter, pediatrické lékové formy, domperidonová perorální suspenze, infantilní hemangiom, promethazinový sirup, sotalol-sirup, propranolol-roztok.

The new possibilities of compounded oral and rectal preparations in pediatrics

This paper offers extemporaneous preparation possibilities of non-sterile dosage forms intended for gastrointestinal application with systemic effect for children in five compounds newly available for magistral preparation in pharmacies. These new substances are domperidon, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, promethazine hydrochloride and alpha tocopherol acetate. This increases treatment possibilities with these new substances, and the doses can be customized to the paediatric patient. This article gives brief information about these compounds and presents examples of compounded formulas suitable for use in paediatric practice.

Key words: magistral preparation, compounded formulas, pediatric dosage forms, domperidone oral suspension, infantile hemangiomas, promethazine syrup, sotalol syrup, propranolol solution.

Pediatr. praxi 2013; 14(3): 174–176

Úvod

V pediatrii poměrně často nemáme k dispozici příslušný léčivý přípravek (LP) v náležité síle a/nebo lékové formě určené pro podání dětským pacientům. K dispozici je pouze průmyslově hromadně vyráběný léčivý přípravek (HVL) vyhrazený dospělým, tedy ve zcela nevhodné lékové formě pro děti či obsahující takové množství účinné látky v jednotce dělené lékové formy (tablety, obalené tablety), které je pro zamýšlené podání nevhodující, protože je zapotřebí dávkování výrazně nižší. Není-li možné obstarat určitý přípravek např. mimořádným dovozem ze zahraničí (nedostupnost, časová náročnost, případně ekonomická neakceptovatelnost), nabízí se volba individuálně připravovaného léčivého přípravku (IPLP) v lékárně za použití substance dané látky a jejího zpracování do lékové formy vhodné pro podání dětským pacientům. Využití zejména v perorálních formách pro pediatrii má **domperidon, sotalol-hydrochlorid, propranolol-hydrochlorid, promethazin-hydrochlorid a tokoferol-alfa-acetát**.

Léčivé látky nově dostupné pro magistraliter přípravu využitelné v pediatrii

Následující léčivé látky nacházejí uplatnění především v perorálních či rektálních lékových formách. Příklady receptur mohou vhodně vypl-

nit prostor, kdy není k dispozici příslušný registrovaný HVL. Příprava je u receptur prověřená, některé z nich mají předlohu v zahraniční literatuře.

Domperidon (Domperidonum)

Domperidon, čistý antagonist dopaminergních D₂-receptorů, používán jako antiemetikum a prokinetikum u dětí i dospělých, je v ČR dostupný v registrovaných přípravcích pouze ve formě perorálních potahovaných tablet jediné síly 10 mg (1). Od poloviny roku 2011 lze substancí domperidonu objednat ve velikosti balení 2 g a 25 g (2). U gastroezofageálního refluxu je žádanou formou perorální suspenze či dělený prášek, domperidon se podává v dávce 0,3–0,6 mg/kg obvykle 3× denně. V terapii a profylaxi nauzey a zvracení různého původu (funkčního, polékového atd.) se uplatní rektální čípky, u dětí s hmotností 5–15 kg se doporučuje dávka 10 mg 2× denně, u dětí nad 15 kg pak 30 mg 2× denně, u dospělých 60 mg 2× denně (3, 4, 5).

Příklady receptur

Z receptur nachází využití dělený prášek v želatinové tobolce, perorální suspenze a rektální čípky. Potahovanou tabletu dostupnou jako HVL, rozhodně nelze použít k magistraliter přípravě rektálních čípků, nezajistí se tak náležité uvolnění účinné látky.

Předpis č. 1. Želatinové tobolky s domperidonom 2,5 mg/1 tobolce

Rp.	
Domperidoni	0,05
Massae q. s. ut fiat pulvis.	
Div. in dos. No. XX (viginti) ad caps. gelatin	
D. S. 3× denně 1 tobolku.	

Každá tobolka obsahuje 2,5 mg domperidonu. Plnivem je nejčastěji laktóza, případně směs laktózy a škrobu. Lze zvolit jen samotný pšeničný či rýžový škrob nebo manitol, což se na receptu uvede namísto obecného *Massae q. s. . .*, tedy např. *Mannitoli q. s. . .* Před podáním dítěti se tobolka otevře, obsah vysype a podá ve vhodné tekutině.

Předpis č. 2. Perorální suspenze s domperidonom 1 mg nebo 5 mg/1 ml

Rp.	
Domperidoni	0,1/0,5
Hypromellosi (z. v. 17 350)	0,5
Glyceroli 85 %	5,0
Saccharini natrici	0,1
Polysorbati 80	0,2
Aurantii dulc. pericarp. etherol.	0,1
Aq. conservantis	ad 99,0
M. f. susp.	

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 1 mg nebo 5 mg domperidonu. Suspenze je mírně hypertonická, příjemné pomerančové vůně, chuti zprvu sladké, později mírně nahořklé. Obsahuje náhradní sladidlo a glycerol, konzervace je zajištěna parabeny. Doba použitelnosti je minimálně 1 měsíc. Dávkování lze zajistit pomocí např. odměrné stříkačky (obrázek 1), případně odměrky tekutých léčiv (odměrný kalíšek, obrázek 2), které jsou pro přípravu dostupné. Uvedený požadavek je vhodné uvést v subskripci receptu pokynem *Adde syringam mensoriam* (obrázek 1), resp. *Adde vas mensorium* (obrázek 2).

Předpis č. 3. Čípek dětský s domperidone 10 mg nebo 30 mg/1 čípku

Rp.	
Domperidoni	0,1/0,3
Cacao olei q. s. ut fiant supp. pro infant	
Div. in dos. No. X (decem)	
D. S. Při nevolnosti 1 čípek, maxim... x denně.	

Jedná se o přibližně jednogramové čípky s obsahem 10 nebo 30 mg domperidonu v 1 čípku.

V zahraničí jsou čípky s obsahem domperidonu k dispozici v makrogolovém základu (5). Pro formulaci takového čípkového základu je nezbytné experimentálně stanovit vyhovující poměry u nás používaných makrogolů 300 a 4000. Autoři příspěvku na základě praktického ověření navrhuji základ složený z makrogolu 300 a makrogolu 4000 v poměru 70:30. Makrogolové čípky je nutné před zavedením zvlhčit vodou, jinak dráždí sliznici rektu tím, že jí vodu odnímají.

Propranolol-hydrochlorid (Propranololi hydrochloridum)

Propranolol je hydrofobní neselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) s krátkým biologickým poločasem (3–6 h). Řadí se mezi antihypertenziva a antiarytmika třídy II. Používá se ve formě soli – hydrochloridu. V ČR není t. č. registrovaný žádný přípravek s obsahem propranolol-hydrochloridu (1), v zahraničí jsou dostupné tablety, retardované tablety a injekce, avšak pouze pro léčbu dospělých. Od června 2011 je u nás substance dostupná ve velikosti balení 5 g a 100 g. Propranolol se v pediatrii s úspěchem používá při léčbě **infantilního hemangiomu** (IH). Léčba IH propranololem není uvedena ve schválených indikacích pro toto léčivo, ale na základě zkušeností z klinické praxe je úspěšná (6, 7) a dle doporučených postupů bezpečná (8). Je možné ji nasadit již u novorozenců starších 2 týdnů.

Příklady receptur

Jedná se především o dělený prášek v želatinové tobolce, sirup, perorální roztok, resp. perorální kapky (9). Roztoky propranolol-hydrochloridu jsou dostatečně stabilní v kyselém pH, optimum se uvádí v rozmezí pH 2,8–4,0 (10). Fyzikálně-chemická stabilita roztoků je dle údajů z literatury vyhovující i po dobu několika měsíců při zachování optimálního pH.

Předpis č. 4. Propranolol-roztok 5 mg/1 ml

Rp.	
Propranololi hydrochlor.	0,5
Acidi citrici monohydr.	0,3
Natrii citratis	0,1
Glyceroli 85%	40,0
Aq. conservantis	ad 108,0
M. f. sol.	
D. S. 2x denně... ml.	

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 5 mg propranolol-hydrochloridu. Roztok je vhodný pro pacienty, u kterých není žádoucí přítomnost sacharózy. Obsahuje parabeny jako konzervační přísadu. Použitelnost konzervovaného přípravku je minimálně 1 měsíc. V případě požadavku na roztok bez konzervačních přísad se ve složení uvede číštěná voda místo konzervační, dobu použitelnosti je pak bez provedení mikrobiální stability vhodné zkrátit na 7 dní při současném uchovávání v chladničce, přestože se uvádí, že glycerol vykazuje v koncentraci nad 20–30% určitý konzervační efekt (11). K přípravku se může přiložit odměrná (dávkovácí) stříkačka, dávku před podáním lze zředit vodou apod.

Sotalol-hydrochlorid (Sotaloli hydrochloridum)

Sotalol je sulfonamidový hydrofilní neselektivní beta-blokátor bez ISA. Blokuje α -adrenergní receptory a v dávkách vyšších než 240 mg denně blokuje také draslíkové kanály v myokardu, což vede k repolarizaci síní a komor, a tak se projeví jeho účinek antiarytmický. Používá se ve formě soli – hydrochloridu. V ČR jsou registrovány pouze p. o. tabletové formy pro dospělé s dávkami 80 a 160 mg v 1 tabletě (1). Od poloviny roku 2011 je sotalol-hydrochlorid k dispozici jako substance ve velikosti balení 5 g a 100 g. Indikacemi sotalolu jsou v první řadě supraventrikulární tachyarytmie a supraventrikulární tachykardie.

Obrázek 1. Odměrná (dávkovácí) stříkačka a skleněná lékovka s odměrnou stříkačkou



Obrázek 2. Odměrka tekutých léčiv



Příklady receptur

V dětské praxi se používají jednotlivé dávky 5–15 mg sotalol-hydrochloridu. Dá se připravit zejména dělený prášek v želatinové tobolce, perorální roztok a sirup (12).

Předpis č. 5. Sotalol-sirup 2 mg/1 ml

Rp.	
Sotaloli hydrochlor.	0,2
Acidi citrici monohydr.	
Natrii citratis	aa 0,05
Sirupi simplicis	40,0
Aq. conservantis	ad 108,0
M. f. sol.	
D. S. 3x denně... ml.	

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 2 mg sotalol-hydrochloridu. Obsahuje 25,6% sacharózy, je konzervován parabeny. Alternativně lze použít jako antimikrobní látku sorban draselný, pak je nezbytné upravit recepturu (navážky kyseliny citronové a citronanu sodného), aby se zachovalo optimální pH pro sotalol (4–5 [13]). Použitelnost konzervovaného přípravku je minimálně 1 měsíc.

Promethazin-hydrochlorid (Promethazini hydrochloridum)

Promethazin vykazuje poměrně široké spektrum účinků – sedativní, antihistaminové, anticholinergní, neuroleptické a antiemetické. V určitých indikacích je však stále předepisovaným léčivem v pediatrii. V ČR je HVLP dostupný pouze ve formě potahovaných tablet s obsahem 25 mg

promethazin-hydrochloridu, který je indikován až pro děti od 10 let, nebo v podobě polykomponentního sirupu určeného pro dospělé a děti od 12 let (1). Potahovaná tableta (Prothazin por tbl flm) neumožňuje přesné dělení v případě předepsání nižší dávky, a proto je žádoucí mít k dispozici léčivou látku pro použití magistraliter – od září 2010 je dostupná v balení po 2 g a 5 g (14).

V pediatrii u dětí nad 2 roky věku je promethazin **indikován** např. k terapii *laryngitis subglottica acuta*, a to u pacientů bez obstrukce horních cest dýchacích v dávce 1 mg/kg/24 h ve 2–3 dávkách (15). V zubní praxi se využívá promethazinu perorálně v kombinaci k premedikaci u neošetřitelných dětí (16). Promethazin vykazuje řadu **nežádoucích účinků**. U malých dětí je riziková zejména deprese dechu až spánková apnoe a také častá paradoxní excitace. V respiračním traktu nežádka způsobuje kongesci sliznic (16). Vzhledem k rizikům je jeho podávání dětem do 2 let kontraindikováno, neboť je spojováno se syndromem náhlého úmrtí kojence a s rizikem fatální respirační deprese (17, 18).

Příklady receptur

Připravované přípravky se uplatní tehdy, jestliže by dle předepsaného perorálního dávkování muselo dojít k dělení či drcení HVLP potahované tablety, což je off-label postup, který nezajistí bezpečné dávkování pro dětské pacienty. Vhodné je zhotovení sirupu, který umožňuje přesnější individuální odměření dávky.

Předpis č. 6. Promethazin-sirup 1 mg/1 ml

Rp.	
Promethazini hydrochlor.	0,1
Ac. ascorbici	0,2
Aurantii sirupi	90,0
Aq. conservantis	ad 120,0
M. f. sol.	
D. S. Na noc... ml sirupu.	

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 1 mg promethazin-hydrochloridu a též 27 mg etanolu 100% (obsažen v pomerančovém sirupu). Dávkování se volí s ohledem na věk, resp. hmotnost dítěte. Konzervovaný přípravek (jsou-li přítomny parabeny také v pomerančovém sirupu) má použitelnost minimálně 1 měsíc.

Tokoferol-alfa-acetát (Tocoferoli alfa acetatas)

Tokoferol-alfa-acetát, vitamin E, představuje ester alfa-tokoferolu s kyselinou octovou. Registrace většiny léčivých přípravků s obsahem vitaminu E byla již před delší dobou zrušena (Erevit mast, Erevit kapky), na trhu jsou k dispozici kosmetické

prostředky nebo doplňky stravy s obsahem vitaminu E, které však nelze použít pro přípravu léčivých přípravků. Jediný v současné době dostupný registrovaný HVLP s obsahem tokoferol-alfa-acetátu je Erevit olejové injekce (1), které nejsou určeny pro přípravu léčiv. Navíc způsob získávání obsahu ampulky se nedá považovat za zcela bezpečný z důvodu rizika kontaminace připravovaného přípravku úlomkem střípku při manipulaci s ampulkou. Jako substance je tokoferol-alfa-acetát dostupný od října 2010 v balení po 20 g a nověji též 100 g.

Příklady receptur

Pro požadavek pediatriů na vitamin E v perorálních kapkách lze připravit olejový roztok. Jedná se o náhradu za již několik let zrušený LP Erevit kapky Slovakofarma, který obsahoval 50 mg tokoferol-alfa-acetátu v 1 ml, což představovalo 25 kapek olejového roztoku (19).

Předpis č. 7. Kapky s vitaminem E 5 %

Rp.	
Tocoferoli alfa acetatis	2,5
Cinnamomi zeyl. cortic. etherol.	gutt. II
Olivae ol. raffin.	ad 50,0
M. f. sol.	
D. ad vitr. guttator.	

Olejový roztok příjemné vůně po skořici. V případě adjustace do tmavé skleněné lékovky s kapátkem (pipetkou) (obrázek 3) obvykle odpovídá 1 g roztoku 30–31 kapkám, v 1 kapce je pak 1,6 mg tokoferol-alfa-acetátu.

Závěr

Díky nově dostupným substancím lze magistraliter připravit potřebné lékové formy s velikostmi dávek přizpůsobenými individuálním požadavkům dětských pacientů různých věkových skupin. Prezentované předpisy mohou být inspirací pro případné vytváření dalších receptur, které si vyžádá klinická praxe, za spolupráce farmaceutů a pediatriů. Po prověření fyzikálně-chemické a mikrobiální stability kapalných perorálních přípravků obsahující konzervační přísady lze stanovit jejich případnou delší dobu použitelnosti. Protože v praxi stále chybějí některá léčiva v aplikačních formách či koncentracích vhodných pro podání dětským pacientům, další léčivé látky bude možné, při dostatečném zájmu pediatriů, pro magistraliter přípravu zajistit.

Literatura

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [cit. 2011-12-15].
2. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XI – domperidon. Prakt. Lékáren. 2011; 7(5): 236–238.

Obrázek 3. Skleněná lékovka s kapátkem (pipetkou) o objemu 50 ml



3. O'Meara A, Mott MG. Domperidone as an antiemetic in paediatric oncology. Cancer Chemother Pharmacol. 1981; 6(2): 147–149.
4. <http://home.intekom.com/pharm/janssen/motili-s.html> [cit. 2011-12-02].
5. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/12/0-17412.pdf> [cit. 2011-12-02].
6. Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: A case series and treatment algorithm. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010; 74(9): 1043–1048.
7. Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. J Am Acad Dermatol. 2011; 64(5): 833–838.
8. Leaute-Labreze C, Dumas DE, la Roque E, Hubice T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2649–2651.
9. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XII – Propranolol-hydrochlorid. Prakt. Lékáren. 2012; 8(1): 25–27.
10. Gupta VD, Stewart KR. Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution compounded from injection or tablets. Am J Hosp Pharm. 1987; 44: 360–362.
11. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Pharmaceutical excipients 2004 (Singleuser version). [CD-ROM]. Washington, DC: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2004.
12. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIII – Sotalol-hydrochlorid. Prakt. Lékáren. 2012; 8(1): 28–30.
13. Dupuis LL, James G, Bacola G. Stability of a sotalol hydrochloride oral liquid formulation. Can J Hosp Pharm. 1988; 41(3): 121–123.
14. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře V – Promethazin-hydrochlorid. Prakt. Lékáren. 2010; 6(6): 300–302.
15. Fajt M. Dušení při postižení v oblasti horních dýchacích cest u dětí. Pediatr. praxi 2004; 5(1): 25–30.
16. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp 2009: 2223 p.
17. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126465.htm> [cit. 2010-11-01].
18. <http://www.hhsc.state.tx.us/hcf/vdp/Criteria/promethazine.pdf> [cit. 2010-11-01].
19. Seznam československých farmaceutických přípravků 1980–1984. Praha: Spofa 1980: 210.

Článek doručen redakci: 15. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2012

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA

Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta, Farmakologický ústav

Albertov 4, 128 00 Praha 2

zbynek.sklenar@gmail.com