

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XI – domperidon

Zbyněk Sklenář^{1, 2, 3}, Kateřina Horáčková³

¹Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

²Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

³Lékárna Na Rohožníku, Praha

Domperidon je účinnou látkou používanou u dospělých i dětí, v České republice dostupný v registrovaných přípravcích pouze ve formě perorálních tablet jediné síly 10 mg. Pro aplikaci odlišné dávky nebo jiné lékové formy je možný buď mimořádný dovoz ze zahraničí, nebo se s výhodou nabízí individuální příprava. V dětské praxi jsou žádanou formou rektální čípky a perorální suspenze, u dospělých pak rektální čípky s vyšším množstvím účinné látky. Tím, že je od poloviny července 2011 k dispozici domperidon jako farmaceutická substance pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách, je tak možná příprava příslušné lékové formy a takové dávky, kterou lékař požaduje pro konkrétního pacienta.

Článek podává informace o vlastnostech a použití domperidonu a uvádí příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu, čímž se opět zvyšuje její význam v individualizaci farmakoterapie.

Klíčová slova: antiemetikum, domperidonové čípky, domperidonová perorální suspenze, individuální příprava, pediatrické lékové formy.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 11 – domperidone

Domperidone is an effective substance used in adults and children, in the Czech Republic available in commercial products as 10-mg oral tablets only. To apply different doses or different dosage forms, a special import from abroad is possible or extemporaneous preparation may be offered. In pediatric practice, rectal suppositories or oral dosage forms are required; in adults, rectal suppositories with a higher amount of active substance are used. Since mid-July 2011, domperidone has been available as a pharmaceutical substance for the extemporaneous preparation in pharmacies and the preparation of such formulations and such dosages required for a specific patient has been possible. The paper provides information on the properties and use of domperidone and presents examples of formulas suitable for magistral preparation, which in turn increases the importance of individualized pharmacotherapy.

Key words: antiemetic drug, domperidone suppositories, domperidone oral suspension, magistral preparation, pediatric dosage forms.

Prakt. lékáren. 2011; 7(5): 236–238

Úvod

Řada průmyslově vyráběných léčivých přípravků je v České republice (ČR) registrována jen v určité síle obsažené účinné látky nebo pouze v některé lékové formě. Klinická praxe však nezdědka požaduje příslušnou léčivou látku i v síle nižší, případně v jiné lékové formě. Příkladem takového léčiva může být domperidon, který je v ČR registrován a dostupný v současnosti výhradně ve formě perorálních potahovaných tablet o síle 10 mg (1). Účinná látka je však žádána jak pro dospělé ve formě rektálních čípků s obsahem 60 mg domperidonu, tak zvláště pediatrii pro podání nižších dávek dětem, rovněž ve formě rektálních čípků, případně perorální tekutiny (suspenze). Tento problém je možné řešit mimořádným dovozem náležitých přípravků ze zahraničí, kde jsou dostupné, ale uvedený způsob je mnohdy časově náročnější a finančně nákladnější. Potahovaná tableta není určena k dělení a samozřejmě ji nelze použít například k magistraliter přípravě rektálních čípků. Od poloviny července 2011 je pro individuální přípravu léčivých přípravků v lékárnách k dispozici jako farmaceutická sub-

stance domperidon – *Domperidonum*, kterou do lékáren dodává společnost Dr. Kulich Pharma, s.r.o., ve velikosti balení 2 g a 25 g, čímž je možné řešit problém nedostupnosti patřičné lékové formy či síly domperidonu magistraliter přípravou postupem zcela lege artis.

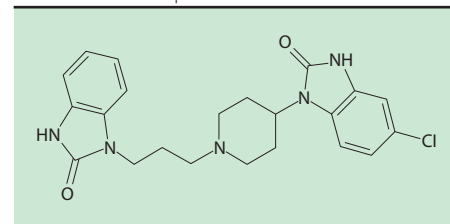
Charakteristika

Domperidon, derivát benzimidazolu (obrázek 1) je čistý antagonist dopaminergních D_2 -receptorů. Málo proniká hematoencefalickou bariérou. Urychluje motilitu horní části trávicího traktu, vede ke zrychlení a prohloubení peristaltických pohybů jícnu, žaludku a tenkého střeva. Působí antiemeticky prostřednictvím inhibice dopaminergních receptorů neuronů v chemorecepční spouštěcí zóně v oblasti mozkového kmene. Po perorálním podání nastupuje účinek do 30 minut a přetrvává 4–6 hodin. Domperidon se metabolizuje především prostřednictvím CYP 3A4 (1, 2).

Vlastnosti

Bílý jemný prášek nahořklé chuti. Je prakticky nerozpustný ve vodě, velmi těžce rozpustný

Obrázek 1. Domperidon



v etanolu 96% a v olivovém oleji, těžce rozpustný v makrogolu 300 (1:130).

Indikace a způsob použití

Indikací domperidonu jsou gastroezofageální reflux, funkční žaludeční dyspepsie, terapie a profylaxe nauzey a vomitu funkčního, organického, infekčního, dietetického původu nebo způsobené radioterapií či vyvolané podáním léčiv, zejména dopaminergních agonistů (levodopa, bromokryptin aj.). Aplikuje se i u nevolnosti doprovázející akutní migrenózní záchvat (1, 2). Užívá se 15–30 minut před jídlem.

Žádaným léčivem je domperidon v *pediatrii*, kde se používá při zvracení a regurgitaci a v terapii gastroezofageálního refluxu, kdy dochází k symptomatickému zlepšení těchto stavů již po 1–3. týdnu

od podávání – zvyšuje se počet peristaltických vln, zlepšuje se vyprazdňování žaludku, beze změny zůstává doba clearance žaludeční kyseliny. Nežádoucí účinky jsou minimální, u několika dětí byl zaznamenán slabý průjem (3). Účinný je též jako antiemetikum při podávání cytostatik v dětské populaci, kdy se používá intravenózně (4).

Domperidon se podává **perorálně ve formě tablet**, případně **děleného prášku** (želatinové tobolky) či **vodné suspenze**, může se aplikovat **rektálně v čípku** nebo v intravenózní **injekci parenterálně**. V ČR jsou dostupné jen perorální tablety v síle 10 mg, v zahraničí (např. v Rakousku) též orální suspenze a čípky s obsahem 10, 30 a 60 mg domperidonu.

Vhodnou možností pro uspokojení potřeb pediatrů se tak jeví magistraliter příprava čípků, dělených prášků v želatinových tobolkách nebo perorální suspenze s příslušnou velikostí dávky domperidonu v jednotce lékové formy.

Dávkování

Velikost dávky se odvíjí od věku (hmotnosti) pacienta, typu lékové formy, resp. způsobu podání (p. o., rektálně, i. v.). Při terapii gastroezofageálního refluxu se **perorálně** podává v dávce 0,3–0,6 mg/kg obvykle 3x denně. Při léčbě cytostatiky se za antiemeticky účinnou jeví optimální dávka 0,7 mg/kg aplikovaná **intravenózně**. U dětí s hmotností 5–15 kg se doporučuje **rektálně** podaná dávka 10 mg 2x denně, u dětí vážících více než 15 kg pak 30 mg 2x denně, u dospělých 60 mg 2x denně (4, 5, 6). V Českém lékopisu 2010 (7) je uvedena u dětí **perorální** denní dávka 0,2–0,4 mg/kg/den podávaná v dílčích dávkách po 4–8 hodinách, **rektálně** aplikovaná dávka pak 4 mg/kg/den. U dospělých je jednotlivá dávka pro **perorální** užití 10–20 mg, denní 30–120 mg, dávka pro **rektální** aplikaci jednotlivá 30–60 mg, denní 180–360 mg.

Nežádoucí účinky, kontraindikace, interakce

Z nežádoucích účinků po dlouhodobém podávání můžeme uvést hyperprolaktinemii a galaktoreu. Kontraindikací používání domperidonu je současná terapie léky prodlužující QT interval (např. klaritromycin, amiodaron, ketokonazol), mechanická obstrukce trávicího ústrojí (GIT), krvácení nebo perforace GIT. Z lékových interakcí jsou na prvním místě látky zvyšující jeho plazmatické hladiny, tedy inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, diltiazem) a již výše uvedená léčiva prodlužující interval QT. Jeho účinek snižují parasympatolytika (1).

Zpracování do léčivých přípravků

Domperidon se díky své nerozpustnosti do tekutých, polotuhých i tuhých přípravků nejčastěji suspenduje. Substanci je zapotřebí předem velmi jemně rozdrobnit.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Jak bylo řečeno výše, substanci domperidonu využijeme především při přípravě pediatrických IPLP, kdy jsou požadovány p. o. dávky nižší, než jsou dostupné registrované tablety. Pak se může připravit dělený prášek v tvrdé želatinové tobolce nebo perorální suspenze. **Dělený prášek** v tvrdé želatinové tobolce s příslušným množstvím účinné látky se připraví přidáním potřebného množství indifferntního plniva. Příprava se provádí dle obecných zásad přípravy dělených prášků. Před podáním dítěti se tobolka otevře, obsah vysype a podá v patřičné tekutině apod. **Perorální suspenze** se připraví s dalšími pomocnými látkami zajišťujícími náležitou disperzitu, snižujícími sedimentaci a umožňujícími snadné roztřepání a následné podání správné dávky. Obsah domperidonu v 1 ml lze libovolně zvolit (pro kojence se doporučuje dávka 1 mg/ml, pro větší děti pak 5 mg/ml) a přípravek je formulován tak, že uvedené celkové množství odpovídá objemu 100 ml.

V případě požadavku na rektální lékovou formu je možná příprava **rektálních čípků** opět s libovolnou velikostí dávky v 1 čípku (10, 30 a 60 mg), přičemž 60 mg čípky jsou určeny pro dospělé pacienty.

1. Perorální suspenze s domperidonem 1 mg nebo 5 mg/1 ml

■ Domperidoni suspensio 1 mg seu 5 mg/1 ml

Rp.	
Domperidoni	0,1/0,5
Hypromellosi	0,5
Glyceroli 85%	5,0
Saccharini natrici	0,1
Polysorbati 80	0,2
Aurantii dulcis etherol.	0,1
Aq. conservantis	ad 99,0
M. f. susp.	

Perorální suspenze je **indikována** zejména při terapii gastroezofageálního refluxu. Dávkování se volí s ohledem na hmotnost dítěte, podávání obvykle 3x denně. Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 1 mg nebo 5 mg domperidonu.

Postup přípravy: V kádince se hypromelóza zalije asi 20 g vroucí konzervační vody a za stálého míchání se dokonale disperguje. Případné částičky hypromelózy ulpělé na stěnách kádinky se po částech spláchnou asi 20 g horké konzervační vody. Při teplotě místnosti se nechá chladnout za občasného promíchání. V třence se rozdrobní domperidon, přidá se polysorbát 80, pomerančová silice a pečlivě se rozetře. Po částech se přidává glycerol 85% a následně, postupně, za důkladného roztírání, vychladlý sliz z hypromelózy. Kádinka se vypláchne vlažnou konzervační vodou a přimísí se ke směsi ve třence, ve které se následně rozpustí sodná sůl sacharinu. Doplní se konzervační vodou do 99 g (= 100 ml) a adjustuje do skleněné lékovky. Pro správné dávkování je zapotřebí přiložit vhodnou odměrku – odměrnou nádobku, 2 ml injekční stříkačku apod.

Přípravek se opatří doplňující etiketou „Před upotřebením protřepat“. Uchovává se při teplotě místnosti, chráněn před světlem. Doporučená použitelnost je minimálně 1 měsíc.

Suspenze je mírně hypertonická, slabě viskózní, pomalu sedimentující, snadno roztřepatelná, barvy bílé až lehce nažloutlé, příjemné pomerančové vůně, chuti zprvu sladké, později mírně nahořklé. Vykazuje pH 4,4–4,9. Neobsahuje sacharózu, ale náhradní sladidlo a glycerol. Přípravek je konzervován parabeny.

2. Domperidonový čípek pro děti 10 mg nebo 30 mg/1 čípek

■ Domperidoni suppositorium pro infantibus 10 mg seu 30 mg/supp.

Rp.	
Domperidoni	0,1/0,3
Cacao olei q. s. ut fiant supp.	
Div. in dos. No. X (decem)	
S. 1 čípek ...	

Jedná se o jednogramové čípky s obsahem 10 nebo 30 mg domperidonu v 1 čípku. **Indikací** jsou především nevolnost a zvracení. Dávkování se volí s ohledem na hmotnost dítěte, četnost aplikace dle klinických příznaků, obvykle 2x denně. Čípky se formují litím do připravené plastové formy, která slouží zároveň jako adjustační obal po zabalení do papírové skládáčky, nebo se vy-
lévají do kovové formy a následně jednotlivě balí do celofánu nebo alobalu a adjustují např. do polypropylenového kelímku se šroubovacím uzávěrem. Doporučená použitelnost jsou minimálně 3 měsíce při uchovávání v chladničce.

Postup přípravy: Postupuje se dle obecných zásad správné přípravy čípků. Domperidon se pečlivě rozdrobí a po částech se k němu přidává natavený kakaový olej (tavenina nesmí být čirá, ale zakalená, polotekutá konzistence). Po důkladné homogenizaci se směs za stálého promíchávání vylévá do vhodné formy, která se následně uloží do chladničky. Jakmile jsou čípky ztuhlé, provede se adjustace.

V případě, že lékař požaduje čípky pro dospělé, např. s obsahem 60 mg domperidonu v 1 čípku, použije se forma určená na přípravu čípků pro dospělé (2 g) a upraví se navážka.

Poznámka: V zahraničí jsou čípky s obsahem domperidonu k dispozici v makrogolovém základu složeném z makrogolu 400, makrogolu 1 000 a makrogolu 4 000. Formulace čípků z makrogolového základu je u nás také možná, avšak je nezbytné experimentálně stanovit pro daný základ vyhovující poměry používaných makrogolů 300 a 4 000. Takové čípky je nutné před zavedením zvlhčit vodou, jinak dráždí sliznici rekta tím, že jí odnímají vodu. Autoři

příspěvku na tvorbě makrogolového základu pro individuálně připravované čípky s domperidonom pracují.

Závěr

Domperidon nachází využití u dětí i dospělých v terapii gastroezofageálního refluxu, nevolnosti a zvracení. Předkládané receptury perorální suspenze a rektálních čípků mohou sloužit jako inspirace při vytváření vhodných lékových forem použitelných zejména v pediatrii, jestliže je žádoucí podání jiné dávky v jiné lékové formě, než jaká je k dispozici v ČR nabízeném registrovaném hromadně vyráběném léčivém přípravku. Mimořádný dovoz průmyslově vyráběných přípravků s obsahem domperidonu ze zahraničí je sice možný, ale většinou časově a finančně náročnější, než magistraliter příprava. Dostupnost substance také zabezpečuje lege artis přípravu a lékárník tak v souladu s platnou legislativou zajistí u připravovaného léčivého přípravku jeho jakost, účinnost i bezpečnost.

Literatura

1. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. ČR 2011.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2011. Praha, 2011.
2. Kolektiv autorů. Remedia Compendium. 4., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Panax Co, s. r. o 2009: 14.
3. Grill BB, Hillemeier AC, Semeraro LA, McCallum RW, Gryboski JD. Effects of domperidone therapy on symptoms and upper gastrointestinal motility in infants with gastroesophageal reflux. J Pediatr 1985; 106(2): 311–316.
4. O'Meara A, Mott MG. Domperidone as an antiemetic in paediatric oncology. Cancer Chemother Pharmacol. 1981; 6(2): 147–149.
5. <http://home.intekom.com/pharm/janssen/motili-s.html> [cit. 2011-08-19].
6. <http://www.diagnosia.com/de/medikament/motilium-10-mg-zaepfchen> [cit. 2011-08-19].
7. Český lékopis 2009, dopl. 2010. [CD-ROM]. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. 2010.

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2011

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com
