

Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – I. část

Sylva Klovřzová

Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Článek shrnuje možnosti individuální přípravy nesterilních lékových forem se systémovým účinkem určených pediatrické populaci, pokud není k dispozici registrovaný HVLP. Vhodnost lékové formy závisí na cestě podání, věku dítěte a na fyzikálně-chemických a biofarmaceutických vlastnostech léčivé látky. Pokud není dostupná léčivá látka jako surovina, lze za určitých podmínek upravit registrovaný HVLP do vhodné pediatrické lékové formy s požadovaným obsahem účinné látky. Lékárník zodpovídá za nezměněnou kvalitu a obsah léčivého přípravku po celou dobu použitelnosti.

Klíčová slova: individuální příprava, pediatrie, lékové formy, stabilita.

Extemporaneously prepared pediatric dosage forms – part 1

This article summarizes possibilities of small scale preparation of non-sterile dosage forms with systemic effects designed for pediatric population. Suitability of dosage form depends on route of administration, age of children and physical-chemical and biopharmaceutical properties of drug substance. If the active pharmaceutical ingredient (API) is not available as a raw material, it is possible, under certain circumstances, to modify the licensed product to suitable form for pediatric administration with required dosage of API. The pharmacist is responsible for quality, stability and content of drug during shelflife.

Key words: extemporaneous preparation, paediatrics, dosage form, stability.

Prakt. lékař. 2011; 7(6): 276–278

V dnešní době se jako lékárníci stále častěji setkáváme s nutností řešit požadavky pediatrů týkající se způsobu podání určité léčivé látky dětem. To je dáno mj. skutečností, že hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) zdaleka nepokryjí potřeby pediatrů, kteří jsou nuceni řadu léků používat v režimu off-label use, tedy ne zcela v souladu se Souhrnem údajů o přípravku (SPC) (1). Dostupná léková forma HVLP je často naprosto nevhodná pro podávání dětem a je tedy na lékárníky, aby zajistili léčivý přípravek s požadovaným obsahem účinné látky určený právě pediatrické populaci. Chybí léky především v oblasti kardiologie (kaptopril, furosemid, spironolakton, sotalol, propafenon), ale stále se zvyšuje i potřeba léčiv ze skupiny imunosupresiv (tacrolimus), antacid (omeprazol), chemoterapeutik (ciprofloxacin, nitrofurantoin) a jiných farmakoterapeutických skupin. Jednou z možností je dovést požadovaný lék v rámci mimořádného dovozu, pokud je v zahraničí dostupný a je akceptovatelná cena přípravku a doba dovozu. Druhou možností je připravit daný léčivý přípravek individuálně v lékárně. S ohledem na potenciální rizikovitost přípravy považují za nezbytné, aby připravující lékárník byl obeznámen se základními aspekty týkajícími se tohoto typu individuální přípravy (2). Na problematiku je nutno nahlížet z několika hledisek:

Musíme znát **specifika** cílové skupiny, tedy **pediatrické populace** a zvolit co možno

nejvhodnější lékovou formu s ohledem na věk dítěte a na **vlastnosti léčivé látky** po stránce fyzikálně-chemické i biofarmaceutické. V neposlední řadě je třeba zajistit tzv. bezpečnost přípravku pro pacienta, tj. jeho neměnnou kvalitu po celou dobu použitelnosti, včetně mikrobiální stability, a správný způsob podání.

Pojem pediatrická populace zahrnuje širokou věkovou skupinu dětí od 0 do 18 let, které se pochopitelně liší fyziologií, vývojem metabolismu a schopností přijímat danou lékovou formu. Evropská léková agentura (EMA) ve svých pokynech (3) rozděluje děti do 5 základních věkových skupin: nedonošení novorozenci, novorozenci (do 27 dnů), kojenci a batolata (1 měsíc – 2 roky), děti (2–11 let) a adolescenti (12–16/18 let v závislosti na regionu). Toto rozdělení se liší od klasického rozdělení pediatrické populace v ČR, kde kojenci jsou děti ve věku 1 měsíc – 1 rok a batolata ve věku 1–3 roky. Nejcitlivější skupinou z pohledu farmakoterapie jsou samozřejmě nedonošenci a novorozenci, kteří mají nevyzrálý hepatální a renální systém (enzymové vybavení, metabolismus a clearance), odlišný distribuční objem (poměr voda/tuk), nižší orální absorpci a zvýšené riziko průniku látek do CNS. Tito pacienti jsou většinou léčeni na pediatrických klinikách a příprava lékových forem pro ně je tedy soustředěna do nemocničních lékáren. Skupina kojenců a batolat (od 1 měsíce do 2 let) tvoří

poměrně početnou skupinu pacientů. V tomto období sice již dochází k dozrávání orgánů, imunitní soustavy a CNS, ale stupeň vývoje může být velmi individuální. S tím souvisí mimo jiné i citlivost těchto malých dětí na použité pomocné látky obsažené v přípravcích.

Další dokument EMA – Formulation of choice for the pediatric population (4) se podrobněji zabývá předchozími věkovými skupinami s ohledem na schopnosti dětí přijímat lékové formy a určuje vhodné cesty podání – viz následující tabulka 1. Poměrně širokou skupinu dětí (2–11 let) dále dělí na předškolní a školní věk, kdy 6 let považuje za zlomový rok, kdy by děti měly být schopné spolknout tabletu nebo tobolku. Zároveň tento dokument řeší použité pomocné látky v léčivých přípravcích pro děti, kterých je třeba se z důvodu nežádoucích účinků pokud možno vyvarovat. Jedná se například o konzervancia (benzylalkohol), některá sladidla, barviva a rozpouštědla (etanol, propylenglykol). Při podávání roztoku je třeba vzít v úvahu i skutečnost, že hyperosmotické roztoky mohou způsobit především u nedonošených dětí nekrozu gastrointestinálního traktu.

Příprava lékových forem v lékárně

Lékárník by měl při přípravě přednostně použít surovinu, pokud je dostupná, v lékopisné kvalitě s atestem (furosemid, nitrofurantoin,

fenobarbital). Pokud není surovina k dispozici, může být použit registrovaný léčivý přípravek (5) upravený do lékové formy aplikovatelné dětem. Úpravu je třeba provést s ohledem na fyzikálně-chemické vlastnosti dané léčivé látky (fotosenzitivita, termolabilita, hydrolýza v roztoku atd.), aby nedošlo ke snížení nebo ztrátě terapeutického účinku léčiva (6).

Možnosti způsobu systémového podání individuálně připraveného léčiva dětem jsou v praxi následující:

- 1. **Rektální** – čípky nebo klyzmata
- 2. **Perorální** – obsah tobolek nebo sáčků, perorální podání injekcí, perorální roztoky nebo suspenze

Rektální lékové formy (6,7) jsou u nás, na rozdíl od jiných států, poměrně často využívané právě u dětí. U připravovaných rektálních klyzmat je výhodou variabilita dávky a možnost aplikace i u novorozenců a nespolupracujících malých dětí. Jejich použití patří výhradně na kliniku, kde jsou aplikovány vyškoleným zdravotnickým personálem. Příkladem může být chloralhydrátové klyzma v methylcelulózovém slizu.

Pevné rektální formy – čípky lze v lékárně připravit pro děti ve dvou velikostech. Pro nedonošence a menší novorozence je vhodnější použít formu pro tyčinky, tzv. Stylli s obvyklou hmotností 0,5 g. Běžnější formou jsou však dětské čípky (Suppositoria pro infantibus) s hmotností 1 g. Pomocnou látkou bývá nejčastěji kakaový olej, v němž je účinná látka zpravidla suspendována. Výhodou této lékové formy je její stabilita fyzikálně-chemická i mikrobiologická (LEK 5 udává 3 měsíce (8), německý receptář NRF 1 rok (9)), pomocná látka bez nežádoucích účinků pro děti, relativně rychlý nástup účinku, přesnost dávky a možnost aplikace i dětem s problematickým perorálním podáním. Nevýhodou je pak technologická náročnost přípravy při zajištění obsahové stejnoměrnosti, fixní dávka a nedostatek dat o biologické dostupnosti u jednotlivých léčivých látek v rektálním podání (adekvátní dávka k perorální nebo i.v. dávce). V praxi připravujeme standardně čípky pro děti s aminophylinem, paracetamolem, ibuprofenem (7) a domperidonem. Jako stejně účinné v porovnání s perorálním podáním se osvědčily rektálně podané čípky s nitrofurantoinem, fenobarbitalem, furosemidem a kaptoprilem. Obecně se dá říci, že jako lékárníci v praxi máme k dispozici poměrně málo dat týkajících se vhodnosti dané léčivé látky k zapracování do čípkového základu, způsobu uvolňování a biologické dostupnosti v organismu.

Tabulka 1. Věkové skupiny dětí a cesta podání léku dle EMA (4)

Terminologie	Věk	Způsob aplikace léčiv
Nedonošení novorozenci (Preterm newborn infants)		Parenterální sonda Klyzma
Novorozenci (Term newborn infants)	0–27 dní	
Kojenci a batolata (Infants and toddlers)	1–23 měsíců	+ p. o. roztoky a suspenze, čípky, kapsle k vyspání
Děti (Children)	2–11 let	+ tablety, kapsle (od 6 let k polykání)
Adolescenti (Adolescents)	12–16/18 let	

Perorální lékové formy můžeme rozdělit na přípravu pevných dělených forem (tobolek) a tekutých lékových forem (roztoky a suspenze) (6, 7).

Kromě výše zmíněných lze výjimečně perorálně podat hromadně vyráběné injekční přípravky (3). Tento způsob podání se používá v krajním případě, a to i z ekonomických důvodů. Pokud se pediatr s tímto dotazem na lékárníka obrátí, je třeba brát v úvahu vlastnosti účinné látky a přítomnost pomocných látek. Z hlediska pomocných látek nejsou pro děti vhodné injekční roztoky s obsahem propylenglykolu, etanolu a benzylalkoholu. Co se týče obsažených účinných látek, je třeba je posoudit z hlediska biologické dostupnosti – prodrug, léčiva s vysokým first-pass efektem, látky podléhající degradaci při kyselém pH žaludku apod. Jako nejvhodnější se jeví látky, které jsou v perorálních formách i injekcích obsaženy ve formě stejné soli (nejčastěji jako hydrochloridy).

V současné době jsou v lékárně nejčastěji připravovanou lékovou formou pro pediatrické pacienty želatinové tobolky. Pokud je tato léková forma určena dětem, které nejsou schopny tobolku spolknout, slouží želatinová tobolka jako primární obal, jejíž obsah se vysypává do dětské stravy, čaje apod. Za tímto účelem je ze strany lékárníka nezbytné informovat rodiče o způsobu aplikace a případných možnostech volby vehikula, ve kterém budou obsah tobolek rozpouštět. Při samotné přípravě tobolek může lékárník použít jednak čistou surovinu, pokud je dostupná v lékopisné kvalitě, nebo hromadně vyráběné tablety či tobolky, ideálně v souladu s SPC (1). Pokud je HVLP ve formě mikropolet (např. Helicid®, Kreon®, Euphyllin CR®), nelze v žádném případě pelety drtit a následně smíchávat s plnicí směsí. Došlo by k porušení acidorezistentní nebo protrahovaný účinek zajišťující vrstvy a snížení účinku léčiva, resp. ke změně jeho farmakokinetiky. V těchto případech je nezbytné obsah původní tobolky rozdělit vážením na cílovou dávku a tu naplnit do želatinových tobolek.

Zvláštní pozornost při přípravě je třeba věnovat rozplnění hromadně vyráběných přípravků s potenciálními teratogenními, imunosupresivními a podobnými nežádoucími účinky s ohledem na bezpečnost připravujícího personálu. Vzhledem k povaze těchto látek je nezbytné používat osobní ochranné pomůcky (rukavice a respirátor nebo roušku).

V případě klasické přípravy tobolek ze suroviny nebo z tablet lze jako plnivo pro pediatrické pacienty použít plnicí směs dle ČSL 4 (10) (škroby 70 %, laktóza 29,9 %, oxid křemičitý koloidní bezvodý 0,1 %) nebo samotnou laktózu. Z důvodu větší přesnosti při homogenizaci pomocí třenky-třenky a co nejmenšího množství pomocných látek, jsou nejvhodnější co nejmenší tobolky (č. 1 nebo č. 2). Při volbě pomocných látek je třeba brát v úvahu lékařem nebo rodiči pacienta nahlášenou galaktosemii nebo intoleranci laktózy. V tomto případě lze použít pouze škroby, případně mannitol (v Německu standardně používaný jako plnivo) (9). Výhodou tobolek je podobně jako u čípků přesná dávka a dobrá fyzikálně-chemická i mikrobiologická stabilita přípravku (LEK 5 udává 3 měsíce, německý receptář NRF 1 rok) (8, 9). Z hlediska cílové pediatrické skupiny se jedná o bezpečnou lékovou formu stran přítomnosti pomocných látek (žádné konzervanty, barviva, chuťové přísady ani nežádoucí rozpouštědla). Z pohledu rodičů nebo ošetřujícího personálu se jedná o nepříliš komfortní lékovou formu – manipulace s tobolkami a vysypávání obsahu. Další nevýhodou může být fixní dávka (neflexibilní úprava dávkovacího režimu) a ze stran připravujícího lékárníka časová i ekonomická náročnost přípravy (homogenizace směsi, cena strojů).

Mezi další perorální lékové formy patří roztoky a suspenze, připravované ze suroviny nebo z registrovaných tablet. Vzhledem k zvyšující se popularitě této lékové formy, a to nejen v pediatrii, a zároveň k vyšší náročnosti na jejich přípravu z pohledu farmaceuta – volba vhodných pomocných látek (konzervanty, rozpouštědla),

zajištění chemické stability u roztoků, fyzikálně-chemické u suspenze a v neposlední řadě mikrobiologické stability u obou tekutých lékových forem, bude této lékové formě věnován samostatný článek.

Literatura

1. MV-AISLP pro Windows, verze 2.2010.
2. Lain A, Rezepturen für Kinder, 3. ZetA-Akademie Weimar 18.–19. 9. 2010; dostupné na http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/Vortrag_Zeta.pdf – navštíveno 2. 2. 2011.
3. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, CPMP/ICH/2711/99, EMEA 2000; dostupné na http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf – navštíveno 10.9.2011.
4. Reflection Paper: Formulations of choice for the pediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, EMEA 2006; dostupné na http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf – navštíveno 10. 9. 2011.
5. Vyhláška č. 84 ze dne 26. února 2008 O správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky. In: Sbírka zákonů České republiky. 2008, částka 25, s. 1104–1125; dostupné na <http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb025-08.pdf> – navštíveno 1. 3. 2011.
6. Komárek P, Rabišková M. Technologie léků, 3. vydání, Galén 2006: 399.
7. Český lékopis 2009 – Doplněk 2010, Grada Publishing, a. s., Praha 2010: 5357.
8. LEK-5 verze 2 – Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně (platnost od 1. 10. 2009); dostupné na <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-5-verze-2> – navštíveno 11. 2. 2011.
9. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF) 2009, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart 2009.
10. Československý lékopis 4, Svazek III., Avicenum-Zdravotnické nakladatelství, n.p., Praha 1987: 15.

Článek přijat redakcí 12. 3. 2011

Článek přijat k publikaci 13. 9. 2011

Mgr. Sylva Klovřzová

Nemocniční lékárna
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
sylva.klovrzova@fnmotol.cz

