

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře V – promethazin-hydrochlorid

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Kateřina Horáčková²

¹Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

²Lékárna Na Rohožníku, Praha

Promethazin-hydrochlorid je známé a dlouhodobě používané antihistaminikum s řadou dalších farmakologických účinků, pro které se v současnosti využívá více, než pro svoji základní indikaci H_1 antihistaminika. Jelikož se v odůvodněných případech stále používá především v dětském věku, a protože se na trhu vyskytuje z monokomponentních přípravků pouze léková forma potahované tablety, která neumožňuje náležité dělení v případě předepsání nižší dávky, je žádoucí mít k dispozici samotnou léčivou látku pro použití magistraliter. Ta je pro lékárny dostupná od září 2010. Přehledový článek podává informace o vlastnostech, farmakologických účincích a použití promethazinu. Cílem není představovat léčivo jako novinku v terapii s velkým potenciálem v magistraliter receptuře, ale využít ji k individuální přípravě pro situace, při kterých není k dispozici adekvátní léková forma hromadně vyráběného léčivého přípravku umožňující bezpečné dávkování vyznačené na receptu od lékaře. Prezentovány jsou proto předpisy pro magistraliter přípravu sirupů a želatinových tobolek.

Klíčová slova: promethazin, sedativní antihistaminikum, individuální příprava, Aurantii sirupus, Citri sirupus artificialis, promethazinový sirup.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 5 – promethazine hydrochloride

Promethazine hydrochloride is a well-known and long-established antihistamine with a variety of other pharmacological effects for which it is currently used more than for its basic indication of an H_1 antihistamine. Since it is, when appropriate, still used mainly in paediatric patients and since the only dosage form of monocomponent products available in the market is that of a film-coated tablet, which does not allow for proper splitting when a lower dose is prescribed, it is desirable that the medicinal substance itself be available for extemporaneous use. It has been available for pharmacies since September 2010. The review article provides information on the properties, pharmacological effects and the use of promethazine. The aim is not to present the product as a new therapeutic agent with a high potential in extemporaneous prescription, but to use it for magistral preparation in situations in which no adequate dosage form of a proprietary medicinal product is available which would allow safe dosage specified in the doctor's prescription. Therefore, prescriptions intended for extemporaneous preparation of syrups and gelatin capsules are presented.

Key words: promethazine, sedative antihistamine, magistral preparation, Aurantii sirupus, Citri sirupus artificialis, promethazine syrup.

Prakt. lékáren. 2010; 6(6): 300–302

Úvod

Promethazin je nejstarším antihistaminikem připraveným již v roce 1947 (1). Používá se ve formě hydrochloridu – *Promethazini hydrochloridum*. V České republice je jako hromadně vyráběný léčivý přípravek (HVL) dostupný pouze ve formě potahovaných tablet pro děti od 10 let, nebo v podobě polykomponentního sirupu určeného pro dospělé a děti od 12 let (2). V určitých indikacích je však příležitostně předepisovaným léčivem v pediatrické praxi. Dostupná potahovaná tableta nicméně neumožňuje náležité dělení a nevyhovuje tedy požadovanému dávkování. Také se jedná o léčivo stále používané a žádané například v praxi zubních lékařů (3). Z těchto důvodů je žádoucí mít k dispozici samotnou léčivou látku pro individuální přípravu léčivých přípravků. Promethazin-hydrochlorid se podařilo od září t. r. zajistit a do lékáren jej dodává

společnost Dr. Kulich Pharma, s.r.o., v balení po 2 g a 5 g.

Farmakologické vlastnosti

Fenothiazinový derivát promethazin se řadí mezi H_1 antihistaminika I. generace. Tato antihistaminika jsou významná svým sedativním účinkem, promethazin nevyjímaje. Vykazuje však poměrně široké spektrum účinků – sedativní, anticholinergní, neuroleptické a antiemetické (1, 4). Po perorálním podání se rychle absorbuje a maximální koncentrace v plazmě dosahuje za přibližně 1–2 hodiny. Dobře se distribuuje v celém organismu včetně centrální nervové soustavy. Doba jeho účinku je 2–6 hodin, biologický poločas 9–16 hodin (3).

Promethazin je kompetitivní antagonist histaminu na H_1 receptorech a tento účinek je reverzibilní. Účinek na H_2 receptory je zanedba-

teľný, na H_3 receptory malý. Vzhledem k podobnosti jeho struktury s látkami, které ovlivňují jiné systémy, jsou ale jeho další účinky nezávislé na blokádě H_1 receptorů, čehož se využívá jak v terapii, tak je zapotřebí s nimi počítat jako s nežádoucími účinky (4). Sedativní a anticholinergní účinky jsou u promethazinu poměrně výrazné, dosahuje se jich ale vyšší dávkou, než v jiných indikacích (3). Potlačení nevolnosti a zvracení je zde spíše preventivní. α -adrenergní účinek promethazinu je zodpovědný za nežádoucí účinky, čímž je např. ortostatická hypotenze. Blokáda sodíkových kanálů excitabilních membrán a tím vyvolaný lokálně anestetický účinek je u promethazinu výraznější než u prokainu (4).

Indikace, použití, dávkování

Promethazin se dnes běžně jako H_1 antihistaminikum pro svůj sedativní účinek již ne-

používá. V pediatrii u dětí nad 2 roky věku je indikován k terapii **poruch spánku** (12,5–25 mg na noc) (5), dále k terapii *laryngitis subglottica acuta*, a to u pacientů bez obstrukce horních cest dýchacích (tedy jen s kašlem, normálním poslechoým nálezem na plicích, bez cyanózy) v dávce 1 mg/kg/24 h ve 2–3 dávkách (6). K terapii **kinetóz** se u dětí používá v dávce 0,5 mg/kg 30–60 minut před cestou; lze opakovat za 12 hodin (maximálně 25 mg 2x denně). Jako **anti-emetikum** slouží u dospělých dávka 6,25–25 mg po 4–8 hodinách, u dětí 0,25–1 mg/kg po 4–6 hodinách (maximálně však 25 mg v jednotlivé dávce). Pro **sedativní** účinek se využívají dávky 0,5–1 mg/kg po 6 hodinách (3). V zubní praxi se využívá promethazinu p.o. k premedikaci u neošetřitelných dětí.

Nežádoucí účinky

Promethazin vykazuje řadu nežádoucích účinků. Jeho vliv na kardiovaskulární systém se může projevovat jak bradykardií, tak naopak tachykardií, ortostatickou hypotenzí, signifikantní hypotenze se může objevit zejména po parenterálním podání (3). Mezi nežádoucí účinky ovlivňující centrální nervový systém pa-

tří sedace (v některých případech terapeuticky žádaná), dystonie, extrapyramidové symptomy (tardivní dyskineze má prevalenci až 40 %, dále se objevuje Parkinsonův syndrom), záchvaty, somnolence, neuroleptický maligní syndrom. Deprese dechu až spánková apnoe je riziková zejména u malých dětí (3). Při aplikaci na kůži byla pozorována fotosenzitivita a dermatitida. Xerostomie je důsledkem anticholinergního účinku. V respiračním traktu nezřídka způsobuje kongesci sliznic (3). U malých dětí je rovněž častá paradoxní excitace.

Vzhledem k rizikům, která u aplikace promethazinu hrozí, je jeho podávání dětem do 2 let kontraindikováno. Podání dětem mladším 2 let je spojováno se syndromem náhlého úmrtí kojence a s rizikem fatální respirační deprese (7, 8). V literatuře je znám případ z Německa, kdy matka předávkovala tříměsíčního kojence kapkami s obsahem promethazinu poté, co mu podala dávku až 50x vyšší (9).

Způsob použití

Přípravky s promethazinem lze aplikovat parenterálně (i. m., i. v.), perorálně i rektálně. Dávky v jednotlivých indikacích jsou totožné (3).

Vlastnosti a stabilita

Promethazin-hydrochlorid je kationaktivní, bílý nebo slabě nažloutlý krystalický prášek hořké chuti. Na vzduchu a za přítomnosti vlhkosti se barví modře (1). Je velmi snadno rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v etanolu 96 % (1:9), etanolu 60 % (1:2), těžce rozpustný v glycerolu 85 % (1:160, po zahřátí). Vodný roztok vykazuje slabě kyselé pH – 5,4. Ve vodných roztocích je zapotřebí **přísada antioxidantu**, např. pomocí bezvodého siřičitanu sodného (10), disiřičitanu sodného s edetanem sodným (11) nebo kyseliny askorbové (0,1–0,2 %).

Zpracování do léčivých přípravků

Do žádaných tekutých přípravků se promethazin-hydrochlorid vždy rozpouští, rozpustnost ve vodě a v ethanolu je bezproblémová.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Jak bylo řečeno výše, substanci promethazin-hydrochloridu využijeme tehdy, jestliže dle požadovaného perorálního dávkování není možné podat dostupné HVLP.

Prvním způsobem je příprava **tvrdých želatinových tobolek** s potřebným množstvím účinné látky za pomoci indiferentního plniva. Před podáním dítěti se tobolka otevře, obsah vysype a podá ve vhodné tekutině apod. Z těchto důvodů je zapotřebí v závěru přípravy tělo tobolek do víčka již ručně „nezacvakávat“. Příprava vychází dle obecných zásad přípravy želatinových tobolek.

Druhým možným způsobem je příprava **sirupu**. Na základě přípravy rozličných vzorků sirupů autory byly nakonec vybrány dvě receptury relativně nejjednodušší na přípravu. Obsah promethazin-hydrochloridu je vždy 1 mg v 1 ml přípravku a přípravy jsou formulovány tak, že uvedené celkové množství odpovídá objemu 100 ml.

Další možností je příprava **perorálních kapek**. Díky hořké chuti účinné látky je ovšem zapotřebí přidavek náhradního sladidla; t. č. však žádné není pro použití magistraliter k dispozici.

1. Promethazinový sirup pomerančový 5 mg/5 ml – POMIPROTIN

■ *Promethazini sirupus aurantii 5 mg/5 ml*

Rp.	
Promethazini hydrochlor.	0,1
Ac. ascorbici	0,2
Aurantii sirupi	90,0
Aq. purif.	ad 120,0
M. f. sol.	

Dávkování se volí s ohledem na věk, resp. hmotnost dítěte, a je třeba pamatovat, že přípravek obsahuje určité množství etanolu. Pro správné dávkování je vhodné přiložit odměrku, dávkovací pipetu nebo injekční stříkačku.

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 1 mg promethazin-hydrochloridu a též 27 mg etanolu 100 % (pomerančový sirup obsahuje lihovou tinkturu sladkého oplodí pomeranče).

Přípravek je čirý, slabě viskózní, světle žlutooranžový, vůně a chuti pomerančového sirupu. Jestliže nejsou součástí pomerančového sirupu protimikrobní přísady (přítomnost konzervantů se může lišit dle výrobce, např. *Sirupus aurantii* CSC je bez konzervantů, *Sirupus aurantii* TAD obsahuje 0,15 % methylparabenu), je dle předpisu přípravek bez konzervačních látek, a proto se do-

poručuje uchovávat v chladničce a spotřebovat do 7 dnů od přípravy. Jsou-li obsaženy protimikrobní přísady (součástí pomerančového sirupu a použitím konzervační vody), je možné dobu použitelnosti prodloužit minimálně na 1 měsíc při uchování za pokojové teploty.

Postup přípravy: V asi 10 g čištěné vody se rozpustí promethazin-hydrochlorid a kyselina askorbová. Po rozpuštění se přidá pomerančový sirup, dobře se promísí a doplní se čištěnou vodou do předepsaného množství.

2. Promethazinový sirup citrónový 5 mg/5 ml – CITRIPROTIN

■ *Promethazini sirupus citri 5 mg/5 ml*

Rp.	
Promethazini hydrochlor.	0,1
Ac. ascorbici	0,2
Citri sirupi artific.	90,0
Aq. purif.	ad 120,0
M. f. sol.	

Dávkování se volí s ohledem na věk, resp. hmotnost dítěte. Pro správné dávkování je vhodné přiložit odměrku, dávkovací pipetu nebo injekční stříkačku.

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 1 mg promethazin-hydrochloridu a též 7,6 mg etanolu 100 % (umělý citrónový sirup neobsahuje lihovou tinkturu). Přípravek je čirý, slabě viskózní, bezbarvý až lehce nažloutlý, citrónové vůně a sladko-kyselé chuti. Kyselá chuť je výraznější než u promethazinového sirupu pomerančového.

Jestliže nejsou součástí použitého sirupu protimikrobní přísady, je dle předpisu přípravek bez konzervačních látek, a proto se doporučuje uchovávat v chladničce a spotřebovat do 7 dnů od přípravy. Jsou-li obsaženy protimikrobní přísady (součástí umělého citrónového sirupu a použitím konzervační vody), je možné dobu použitelnosti prodloužit minimálně na 1 měsíc při uchování za pokojové teploty.

Postup přípravy: V asi 10 g čištěné vody se rozpustí promethazin-hydrochlorid a kyselina askorbová. Po rozpuštění se přidá umělý citrónový sirup, dobře se promísí a doplní se čištěnou vodou do předepsaného množství.

Poznámka: Umělý citrónový sirup je obsažen v P. P. 1972 pod názvem *Sirupus citri artificialis*

(12). Obsahuje v 1 000,0 g: *Citri etheroleum* 0,1 g, *Ethanolum* 85 % 10,0 g, *Acidum citricum* 20,0 g, *Aq. conservans* 20,0 a *Sirupus simplex* 950,0 g. Pro přípravu je vhodné mít citrónový sirup hotový do zásoby.

Závěr

Promethazin-hydrochlorid nachází využití především v pediatrii. Prezentované receptury sirupů nabízejí vhodnou alternativu pro podání uvedené účinné látky, jestliže lékař předepíše hromadně vyráběnou potahovanou tabletu a žádané dávkování by znamenalo dělení či drcení dané lékové formy. Při výdeji promethazinového sirupu je nezbytná náležitá edukace rodičů, jelikož rozmezí terapeutických dávek je poměrně nízké a při špatném dávkování nebo náhodném požití sirupu dítětem tak hrozí riziko intoxikace. Využití substance v dalších oborech, např. zubním lékařství, je předmětem dalšího bádání.

Literatura

1. Borovanský A. Farmaceutická chemie III. Léčiva s účinkem na vegetativní nervový systém. Brno: VFU Brno, 1994: 209 s.
2. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. ČR 2010.2 pro MS Windows platná k 1. 4. 2010. Praha, 2010.
3. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2009: 2223 p.
4. Katzung BG. Základní a klinická farmakologie. 8. vyd., 2. české. Jinočany: Nakladatelství H&H, 2006: 1106 s.
5. Uhlíková P. Poruchy spánku u dětí a dorostu z pohledu pedopsychiatra. *Pediatr pro praxi* 2008; 9(2): 77–79.
6. Fajt M. Dušení při postižení v oblasti horních dýchacích cest u dětí. *Pediatr. pro praxi* 2004; 5(1): 25–30.
7. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrug-SafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126465.htm> (datum náhledu: 1. 11. 2010).
8. <http://www.hhsc.state.tx.us/hcf/vdp/Criteria/promethazine.pdf> (datum náhledu: 1. 11. 2010).
9. Heide S, Schmidt V, Gutewort R, Kleiber M. Promethazin intoxication als Todesursache eines Säuglings. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005; 6: 571–574.
10. Zathurecký L, Rybáček L, Rybáček L. ml. Stabilita a stabilizácia liečiv. Martin: Osveta, 1971: 346 s.
11. Rote Liste® 1993. Aulendorf: Editio Cantor Verlag GmbH 1993.70 088.
12. Praescriptiones pharmaceuticae 1972. 1. vyd. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČSR, 1972: 32.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.
Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň
Karlovská 99, 323 17 Plzeň
zbynek.sklenar@gmail.com