

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XII – propranolol-hydrochlorid

Zbyněk Sklenář^{1,2}, Kateřina Horáčková²

¹Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

²Lékárna Na Rohožníku, Praha

Propranolol-hydrochlorid je neselektivní beta-blokátor adrenergních receptorů, který se s úspěchem používá při léčbě infantilních hemangiomů. V České republice v současné době není k dispozici žádné registrované léčivo s obsahem propranolol-hydrochloridu, v zahraničí jsou pak registrovány léčivé přípravky určené pouze pro dospělé pacienty s příslušnými velikostmi dávek. Od června 2011 je propranolol-hydrochlorid dostupný jako farmaceutická substance pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách, takže je možná snadná individuální příprava vhodné lékové formy pro použití v pediatrii.

Klíčová slova: propranolol-hydrochlorid, antiarytmika, infantilní hemangiom, individuální příprava, pediatrické lékové formy.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 12 – propranolol hydrochloride

Propranolol hydrochloride, sympatholytic non-selective beta blocker, is a therapeutic agent for the successful treatment of infantile hemangiomas. There is no commercially available any registered drug which contains propranolol-hydrochloride in Czech Republic. Abroad there are a registered medicinal products intended only for adult patients with the fixed dose. Since June 2011 propranolol hydrochloride has been available as a pharmaceutical substance for the extemporaneous preparation in pharmacies, thus simply preparation of pediatric dosage form is possible.

Key words: propranolol hydrochloride, antiarrhythmic agent, infantile hemangiomas, magistral preparation, pediatric dosage forms.

Prakt. lékáren. 2012; 8(1): 25–27

Úvod

Některé léčivé látky nemáme pro terapii k dispozici ani ve formě u nás registrovaných hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP). V takovém případě se nabízí možnost mimořádného dovozu HVLP ze zahraničí, což však bývá nezřídka ekonomicky náročné. Další možností, obvykle finančně akceptovanější, je individuální příprava v lékárně za použití substance příslušné účinné látky. Příkladem takového léčiva je propranolol, který je úspěšně používán dětskými lékaři k léčbě infantilních hemangiomů (IH). Donedávna bylo jedinou možností opatření léčivého přípravku cestou mimořádného dovozu ze zahraničí, kde je však přípravek dostupný jen v síle pro dospělé pacienty, takže z něj musela být dále připravena vyhovující léková forma pro děti. Od června 2011 je pro magistraliter přípravu nově k dispozici propranolol-hydrochlorid – **Propranololi hydrochloridum** ve velikosti balení 5 g a 100 g, který do lékáren dodává společnost Dr. Kulich Pharma, s.r.o. Uvedené velikosti balení reflektují požadavky jak malých lékáren, které připravují přípravky s propranololem sporadicky, např. opakovaně jen pro jednoho pacienta, tak pro lékárny, které připravují přípravky častěji pro větší počet pacientů.

Charakteristika

Propranolol, strukturou aryloxyaminopropanol (obrázek 1) je hydrofobní neselektivní beta-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) s poměrně krátkým biologickým poločasem (3–6 h). Metabolizuje se v játrech (1) a jeho biologická dostupnost je asi 20–50 % (2). Řadí se mezi antihypertenziva a antiarytmika třídy II (β-blokátory).

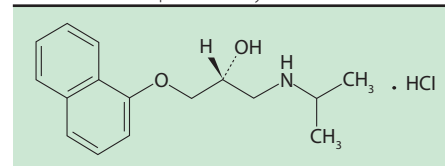
Vlastnosti a stabilita

Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, hořké chuti, dobře rozpustný ve vodě (1 : 10) i v etanolu 96 % (1 : 11), snadno rozpustný v etanolu 60 % (1 : 4). Roztoky propranolol-hydrochloridu jsou dostatečně stabilní v kyselém pH, optimum stability se uvádí v rozmezí pH 2,8–4,0 (3). V alkalickém prostředí dochází k rychlému rozkladu.

Použití

V ČR není t.č. registrovaný žádný přípravek s obsahem propranolol-hydrochloridu (4). V zahraničí jsou k dispozici tablety (např. Propra-Ratiopharm tbl. 10 mg, Obsidan tbl. 25 mg, 40 mg a 100 mg), retardované tablety (např. Dociton retard 80 mg a 160 mg, Propra retard-ratiopharm 80 a 160 mg) a injekce (např. Dociton inj. 1 mg/1 amp. 1 ml nebo Obsidan inj. 5 mg/1 amp

Obrázek 1. Propranolol-hydrochlorid



5 ml). U většiny z nich je možný jejich mimořádný dovoz ze zahraničí. Uvedené přípravky jsou však určeny pro léčbu dospělých.

Indikací propranololu jsou tachyarytmie, hypertenze, supraventrikulární arytmie, tremor, úzkostné stavy, profylaxe migrény (1). U dětí se používal např. při arteriální hypertenzi, supraventrikulární tachykardii, městnavém (kongestivním) srdečním selháním a tyreotoxikóze (5). Nyní se propranolol-hydrochlorid používá především k léčbě **infantilního hemangiomu**, kde již bylo publikováno nemálo kazuistik (6, 7, 8). Na základě publikované práce (9), kdy bylo pozorováno, že při zahájení léčby propranololem došlo k „odbarvení“ hemangiomu a následně rychlé regresi IH, se v terapii pokračovalo a byl tak potvrzen nejen výborný účinek léčiva, ale i jeho bezpečnost a dobrá tolerance na vysokém počtu dětí s problémovým IH (10, 11, 12). Úspěšnost léčby je zaznamenávána i u ulcerujícího IH (7, 8). Mezi potenciální mechanismy účinku propranolonu za-

hrnujeme vazokonstrikci, snížení exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VGFR) a bazického fibroblastického růstového faktoru (bFGF) a/nebo nastartování procesu apoptózy (9). Zajímavý efekt propranololu na proliferující IH je přisuzován třem molekulárním mechanismům: vazokonstrikci, inhibici angiogeneze a indukci apoptózy. Tyto mechanismy odpovídají za zblbělení povrchu hemangiomu, zástavu růstu a regresi (13).

Léčba IH propranololem není uvedena ve schválených indikacích pro toto léčivo, ale na základě zkušeností z klinické praxe je úspěšná a dle doporučených postupů bezpečná. Je možné ji nasadit již u novorozenců starších 2 týdnů; léčba by měla být zahájena co nejdříve v proliferací fázi růstu IH, tedy nejpozději do 8.–10. měsíce věku dítěte (13).

Dávkování

U **hypertenze a supraventrikulární arytmie** se u dětí začíná na dávce 0,5–1 mg/kg/den propranolol-hydrochloridu rozdělené do 2–3 dávek, která se po 3–5 dnech zvyšuje.

Jako **profylaktikum migrény** se u dětí do 35 kg používají dávky 10–20 mg 3× denně, u hmotnosti nad 35 kg 20–40 mg 3× denně (14).

U léčby **infantilního hemangiomu** (po příslušných vyšetřeních pediatrem a dětským kardiologem, kdy je dítě hospitalizováno za účelem pozorování iniciální léčby po dobu 48–72 hodin (13)) se první den podává propranolol-hydrochlorid perorálně v dávce 1 mg/kg/den, která je rozdělena do 2–3 dávek. Dávka se zvyšuje druhý den hospitalizace na 2 mg/kg/den, v případě, že ji dítě dobře toleruje. Druhý den po posledním podání léčiva se provedou náležitá vyšetření a dítě je propuštěno na dávce 2 mg/kg/den, podávané ve 2–3 denních dávkách. Následující vyšetření se provádí po 1 týdnu, 1 měsíci a každé dva měsíce. Dávka je upravována podle aktuální hmotnosti dítěte. Doporučuje se pokračovat v léčbě až do věku nad 12 měsíců. Po dosažení klinického efektu se dávka propranolol-hydrochloridu po dobu 4 týdnů snižuje na 1 mg/kg/den a následně přerušuje (13).

Nežádoucí účinky, kontraindikace

Nežádoucí účinky vyplývají z povahy β-blokátorů. U dětí se může objevit bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, hypoglykemie a vzácně i hyperkalemie (13, 15), dále únava, ospalost, chladné končetiny (7). Rizikem hypoglykemie jsou více ohroženy děti, které byly před zahájením léčby propranololem léčeny systémovými kortikoidy (13, 16).

Kontraindikací pro nasazení léčby propranololem u dětí je např. riziko astma bronchiale v anamnéze, porušená funkce ledvin, vrozené vady srdce a arytmie s kontraindikací pro užití betablokátorů, dále pak novorozenci do věku 2 týdnů a nezralí novorozenci před dovršením gestačního věku 40 týdnů (13).

Zpracování do léčivých přípravků

Z propranolol-hydrochloridu lze připravit perorální lékové formy – např. dělené prášky v tvrdých želatinových tobolkách, sirupy, perorální roztoky, resp. perorální kapky. Do roztoků a sirupů se léčivá látka rozpouští, u dělených prášků se smísí s indiferentním plnivem.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Substance propranolol-hydrochloridu se v současné době využívá prakticky výhradně pro přípravu pediatrických IPLP, kdy jsou požadovány p. o. dávky nižší, než jsou v dostupných tabletách. Z těch je lege artis možná příprava jen děleného prášku, např. želatinových tobolek, kdy se tablety rozdrtí a přidavkem plniva se upraví na žádanou dávku léčiva v 1 tobolce. **Dělený prášek** v tvrdé želatinové tobolce se připraví důkladným smísením příslušného množství účinné látky s indiferentním plnivem (např. laktózy, při její nesnášenlivosti lze použít mannitol). Před podáním dítěti se tobolka otevře, obsah vysype a podá ve vhodné tekutině apod.

Sirup se připraví rozpouštěním substance ve vodě s přidavkem vhodných chuťových korigencí a úpravou pH vodného roztoku.

Perorální kapky se připraví rovněž rozpouštěním léčiva s náležitou úpravou pH roztoku. Množství účinné látky v jednotce lékové formy nebo objemu (1 kapsle, 1 ml apod.) je možné libovolně zvolit.

V zahraniční literatuře (3, 17, 18) lze dohledat informace o prováděných stabilitách kapalných přípravků s obsahem propranolol-hydrochloridu. Byly připraveny vzorky jak z perorálních tablet, tak z injekcí, sledovala se fyzikálně-chemická stabilita, měřeno pH a pomocí HPLC stanoven obsah jak účinné látky, tak i některých látek pomocných (parabenů aj.). V průběhu sledování se hodnota pH přípravků s propranolol-hydrochloridem měnila jen velmi nepatrně (3,6–3,8), stabilita byla prokázána po dobu až 238 dnů při obyčejné teplotě (3). Rozkladné produkty se ve vzorcích při standardním uchovávání nevyskytovaly, koncentrace pomocných látek se během doby uchovávání nezměnila.

Fyzikálně-chemická stabilita roztoků s propranolol-hydrochloridem je tedy vyhovující po dobu několika měsíců při zachování optimálního pH. Perorální roztoky bez protimikrobních přísad mají obecně krátkou dobu použitelnosti (obvykle 7 dnů v chladničce), avšak i roztoky s přísadou glycerolu nebo sirupů konzervované parabenů bychom doporučovali uchovávat v chladničce a delší dobu použitelnosti než 1 měsíc stanovit až po prověření mikrobiální stability příslušných přípravků. Co se týče protimikrobních přísad, u methyl- a propylparabenu se uvádí optimum stability při pH 3–6, optimum antimikrobiálního účinku při pH 4–8 (19).

Na základě klinické praxe, kdy se pro magistraliter přípravu pediatrických lékových forem (dělených prášků v želatinové tobolce) používaly průmyslově vyráběné tablety s obsahem propranolol-hydrochloridu a žádaná dávka uváděná výše se nepřepočítávala na propranolol bazi, je v recepturách uveden v jednotce lékové formy obsah propranolol-hydrochloridu.

1. Želatinové tobolky s propranololem 2 mg/1 tobolce

■ *Propranololi capsulae 2 mg/1 cps*

Rp.	
Propranololi hydrochlor.	0,1
Lactosi monohydr. q. s. ut fiat pulvis	
Div. in dos. No. L (quingaginta) ad caps. gelat.	
S...	

Každá tobolka obsahuje 2 mg propranolol-hydrochloridu. Nevýhodou je fixní množství účinné látky v tobolce, léková forma se proto více hodí pro dětské pacienty s ustáleným dávkováním.

Postup přípravy: Postupuje se dle obecných zásad přípravy želatinových tobolek. Adjustace se provádí např. do širokohrdlé skleněné lékovky. Uchovává se při teplotě místnosti, v suchu, chráněno před světlem.

2. Propranolol-sirup 2 mg/1 ml

■ *Propranololi sirupus 2 mg/1 ml*

Rp.	
Propranololi hydrochlor.	0,2
Acidi citrici monohydr.	0,3
Natrii citratis	0,2
Sirupi aurantii	30,0
Aq. conservantis	ad 106,0
M. f. sol.	
D. S...	

Postup přípravy: V kádince se v asi 30 g konzervační vody rozpustí citronan sodný a kyselina citronová, následně propranolol-hydrochlorid, po rozpuštění se přimísí pomerančový sirup (konzervovaný methylparabenem) a doplní konzervační vodou do 106 g (= 100 ml). Adjustuje se do skleněné lékovky z tmavého skla. Pro správné dávkování je zapotřebí přiložit vhodnou odměrku – odměrnou nádobku, dávkovací stříkačku apod.

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 2 mg propranolol-hydrochloridu a též 9 mg etanolu 100 % (pomerančový sirup obsahuje lihovou tinkturu sladkého oplodí pomeranče).

Přípravek je čirý, slabě viskózní, světle žluto-oranžový, vonící po pomerančovém sirupu, chuti sladko-nahořklé. Vykazuje pH 3,4–3,5. Obsahuje 18 % sacharózy (nejedná se tedy o „pravý“ sirup).

3. Propranolol-roztok
5 mg/1 ml s glycerolem

■ *Propranololi solutio 5 mg/1 ml cum glycerolo*

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. ...	

Postup přípravy: V kádince se rozpustí kyselina citronová v asi 20 g konzervační vody, následně propranolol-hydrochlorid, po rozpuštění se přimísí glycerol 85 % a doplní se konzervační vodou do předepsaného množství. Adjustuje se do skleněné lékovky z tmavého skla. Má-li roztok sloužit jako **perorální kapky**, lékař požadavek uvede do subskripce a lékárník zvolí vhodný obal, který obsahuje zařízení umožňující dávkování po kapkách (např. lékovky z tmavého skla s kapátkem). Z důvodu odlišné velikosti kapek dostupných kapátek, resp. kapa-

cích zařízení, se doporučuje uvádět v signatuře množství podaného léčiva, nikoliv počet kapek. Tento počet odvodí experimentálně lékárník dle konkrétně použitého zařízení umožňující dávkování po kapkách.

Objem přípravku je 100 ml, 1 ml obsahuje 5 mg propranolol-hydrochloridu. Přípravek je čirý, bezbarvý, prakticky bez zápachu, chuti sladko-kyselé. Vykazuje pH 3,2–3,3. Je vhodný pro ty pacienty, u kterých je zapotřebí variabilita dávky a není žádoucí přítomnost sacharózy.

Prezentované přípravky lze připravit též bez konzervačních přísad, za použití čištěné vody, avšak při současném zkrácení doby použitelnosti a ponechání uchovávání v chladničce.

Závěr

Propranolol-hydrochlorid nachází využití také u léčby infantilních hemangiomů. Tato účinná látka zatím není dostupná v žádném v ČR registrovaném HVLP, ale protože je substance k dispozici pro magistraliter přípravu, mohou receptury prezentované v článku posloužit jako inspirace při vytváření přípravků vhodných pro pediatrii, a příprava takovýchto lékových forem bude probíhat lege artis. Pracoviště, která přicházejí do styku s požadavky lékařů na lékové formy určené dětem s obsahem propranolol-hydrochloridu, mohou vytvářet další vhodné receptury. Pro stanovení delší doby použitelnosti takových přípravků je zapotřebí ověřit fyzikálně-chemickou stabilitu a prověřit rovněž jejich stabilitu mikrobiální.

Literatura

1. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp 2009: 1459–1462.
2. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. 1. české vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o. 2002: 115.
3. Gupta VD, Stewart KR. Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution compounded from injection or tablets. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 360–362.
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv, databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [cit. 2011-11-15].
5. Garin EH, Araya CE. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2009; 21: 600–604.

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. Kim LH, Hogeling M, Wargon O, et al. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. J Pediatr Surg 2011; 46(4): 759–763.
9. 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.
10. Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. Clin Experiment Ophthalmol 2010; 38(6): 547–553.
11. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. Semin Cutan Med Surg 2010; 29(2): 106–114.
12. Schiessel C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. Eur J Pediatr 2011; 170(4): 493–501.
13. Mihal V, Novák Z, Hůlková E, Michálková K. Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem? Pediatr praxi 2011; 12(2): 108–110.
14. <https://online.epocrates.com/noFrame/showPage.do?method=drugs&MonographId=115&ActiveSectionId=2> [cit. 2011-08-18].
15. Pavlakovic H, Kietz S, Lauerer P, et al. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. Pediatrics 2010; 126(6): 1589–1593.
16. de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. J Am Acad Dermatol 2011; 65(2): 320–327.
17. Ahmed GH, Stewart PJ, Tucker IG. The stability of extemporaneous paediatric formulations of propranolol hydrochloride. Aust J Hosp Pharm 1988; 18(5): 312–318.
18. Henry DW, Repta AJ, Smith FM, White SJ. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. Am J Hosp Pharm 1986; 43(6): 1492–1495.
19. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Pharmaceutical excipients 2004 (Singleuser version). [CD-ROM]. Washington, DC: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2004.

Článek přijat redakcí 2. 11. 2011
Článek přijat k publikaci 24. 1. 2012

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA
Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com