

Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě II. – perorální roztoky a suspenze

Sylva Klovřzová¹, Zdeňka Šklubalová²

¹Nemocniční lékárna FN v Motole, Praha

²UK v Praze, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové

Pediatrické perorální tekuté lékové formy jsou v magistraliter praxi zastoupeny především vodnými roztoky a suspenzemi. Primárními požadavky jsou zajištění jejich stability, přesné dávkování a přijatelná chuť. Volba pomocných látek, bezpečných pro dětské pacienty, je omezená. Tento článek uvádí přehled pomocných látek vhodných pro formulaci individuálně připravovaných perorálních tekutin v pediatrii.

Klíčová slova: magistraliter příprava, pediatrické lékové formy, perorální tekutiny, pomocné látky, stabilita.

Extemporaneously prepared pediatric dosage forms, part II – oral liquids and suspensions

The extemporaneously prepared pediatric oral liquid dosage forms particularly include aqueous solutions and suspensions. A guarantee of their stability, the precise dosing, and the appropriate taste are the basic requirements. The choice of pharmaceutical excipients is limited due to their safety for pediatric patients. This review summarizes the excipients suitable in a formulation of the extemporaneously prepared pediatric oral liquids.

Key words: extemporaneous preparation, pediatric dosage forms, oral liquids, excipients, stability.

Prakt. lékáren. 2012; 8(2): 80–84

Úvod

V první části článku (1) byly zmíněny magistraliter připravované rektální a perorální pevné lékové formy se systémovým účinkem vhodné pro pediatrickou populaci. V závislosti na věkové kategorii byly uvedeny způsoby podání léku a vhodné lékové formy. Tento článek je zaměřen na přehled pomocných látek vhodných do tekutých perorálních přípravků. Perorální tekutiny se v pediatrii používají velmi často, neboť pro pacienta z pohledu polykání obvykle nepředstavují žádný problém. S výhodou je také lze podávat již od novorozeneckého věku i pomocí výživové sondy. Limitujícím faktorem jsou pouze použité pomocné látky a přijatelná chuť přípravku.

Tekuté perorální přípravky pro pediatrii

Mezi nejrozšířenější perorální lékové formy používané v pediatrii patří roztoky a suspenze. Český lékopis 2009 (2) definuje perorální tekutiny (Liquida peroralia) jako roztoky, emulze nebo suspenze obsahující jednu nebo více léčivých látek ve vhodném vehikulu. Tyto přípravky mohou dále obsahovat vhodné protimikrobní přísady, korigencia chuti a další stabilizátory, např. antioxidyanty, látky zvyšující viskozitu, tlumivé přísady upravující pH a jiné vhodné pomocné látky.

Vodné roztoky se v lékárenské praxi nejčastěji připravují prostým rozpouštěním léčivé látky. Příkladem takových pediatrických přípravků může být 0,26–1% roztok síranu zinečnatého, perorální kapky s atropinem 0,1 %, 1% kofein-citratový roztok nebo roztok obsahující anorganické soli a makrogol, který je znám pod označením

Gollitelliho roztok a používá se jako osmotické laxativum. Dalším možným způsobem přípravy perorálního roztoku pro děti je naředění vodných injekcí vodou na injekce. Takto se získává například roztok furosemidu 1 mg/ml, resp. 5 mg/ml, nebo roztok klonidinu.

Značnou nevýhodou vodných roztoků je, že rozpuštěné látky mohou podléhat hydrolytickému rozkladu a mají díky tomu omezenou stabilitu. Všechny uvedené příklady, používané především v nemocničním prostředí, mají proto maximální dobu použitelnosti dva týdny. Kromě fyzikálně-chemické stability je důvodem i mikrobiální stabilita přípravku. Druhou nevýhodou roztoků je, že se při aplikaci daleko výrazněji projevuje nepříjemná chuť přítomných složek.

Pokud se účinná látka v použitém vehikulu prakticky nerozpouští, je vhodnou tekutou lékovou formou suspenze. Příkladem perorálních suspenzí připravovaných pro pediatrickou praxi jsou nitrofurantoinový nebo prednisonový sirup (3).

Jako dvoufázové disperzní soustavy jsou suspenze charakteristické svou nestabilitou, která se projevuje především tím, že nerozpouštěná pevná fáze v průběhu skladování sedimentuje. Příprava suspenze je proto z formulačního hlediska náročnější a měla by probíhat jen dle ověřeného předpisu. Cílem je zajištění snadné roztřepatelnosti vzniklého sedimentu a dostatečné stability získané suspenze po dobu odběru dávky (2). Prvním předpokladem správné přípravy je úprava velikosti částic vnitřní fáze rozdrobněním a použitím vhodného vehikula

a dalších pomocných látek. Pro zachování fyzikální stability přípravku je velmi důležitá i teplota uchovávání.

Zvláštní skupinu představují suspenze připravované z registrovaných tablet nebo tobolek, se kterými se můžeme setkat především v zahraničí. Tato léková forma umožňuje podání malé dávky dětem. Alternativně může být využita rovněž u jedinců, kteří mají problémy s polykáním tuhých lékových forem (tzv. „badswallows“), a v opodstatněných situacích také pro geriatrické pacienty.

V ideálním případě je postup přípravy suspenze uveden přímo výrobcem v SPC příslušného přípravku spolu s údaji o stabilitě tekutého přípravku, doporučené době spotřeby a podmínkami uchovávání. Přestože takový postup doporučila Evropská komise v roce 2009 (4), je v současnosti v ČR uveden pouze u tobolek Tamiflu 75 mg.

Pokud informace v SPC nejsou, jsou při přípravě tekutého přípravku z registrovaných tablet nebo tobolek možné dvě varianty. Na oddělení, tj. u lůžka, se používá metoda zvaná „*aliquot*“. Její princip spočívá v naředění rozdrobněné tablety odpovídajícím množstvím čisté vody, např. 4 ml, a následným odebráním části dobře roztřepané suspenze, např. 1 ml, pokud má být výsledná dávka 1/4 dávky v originální tabletě. Zbytek suspenze se neuchovává a je okamžitě zlikvidován (5). Druhou variantou je příprava suspenze v lékárně, kdy je vzniklý přípravek určen k vícedávkovému použití.

Stabilita takto připravených suspenzí je problematická. Účinná látka i část pomocných

látek z původní tablety nebo tobolky mohou být rozpustné ve vodě, zatímco jiné mohou být nerozpustné a vytvářet sediment. Jindy může být součástí sedimentu i vlastní účinná látka. Proto je příprava suspenze z registrovaného přípravku velmi náročná. Farmaceut by měl mít nezbytné znalosti nejen o složení původního přípravku, fyzikálně-chemických vlastnostech dané léčivé látky a její stabilitě či případných možných rozkladných produktech, ale také o požadavcích na formulaci a stabilizaci zvolené lékové formy.

Stabilita perorálních tekutin

Léčivé přípravky nejsou neomezeně stálé soustavy, ale probíhají v nich rozkladné procesy, které vyvolávají chemické a fyzikální změny. To může v konečném důsledku vést ke snížení účinnosti léčivé látky či vzniku dráždivých nebo toxických vedlejších produktů. Proto musí být otázce stability přípravku věnována náležitá pozornost.

Obecně je stabilita léčivé látky a léčivého přípravku definována jako schopnost zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínek uchovávání určené jakostní znaky (6). Stabilita se hodnotí stabilitními testy a její mírou je doba použitelnosti léčivého přípravku. Během stabilitních studií se posuzují změny fyzikálně-chemických vlastností, změny obsahu účinné látky a průběh rozkladných reakcí, případně mikrobiologické změny. Cílem stabilitní studie je volba vhodné lékové formy, vhodných pomocných látek a jejich kompatibilita, vymezení podmínek uchovávání a stanovení doby použitelnosti.

V zásadě u léčivých přípravků rozlišujeme chemickou, fyzikální a mikrobiální stabilitu.

Chemická stabilita je limitující zvláště u roztoků. Zejména ve vodném prostředí podléhá řada látek rozkladným reakcím, především hydrolýze, oxidačně-redukčním reakcím, fotolýze aj., které se projeví vznikem zákalu nebo sraženiny či změnou zbarvení. Tyto reakce jsou závislé na pH, teplotě, světle a přítomnosti stopových kovů jako katalyzátorů. Proto je základní prevencí úprava pH, ochrana před světlem nebo přidávek antioxidantů.

Fyzikální nestabilita se u roztoků projevuje vypadáváním původně rozpuštěné látky ve formě krystalů. Fyzikální nestabilitu je většinou možno sledovat organolepticky jako změnu čirosti nebo vznik zákalu. K těmto jevům může významně přispívat střídání skladovacích teplot doprovázené změnami rozpustnosti látky. Riziko je aktuální zejména u koncentrovaných roztoků blízkých nasycení nebo při snížení teploty, jako je tomu např. u roztoku fosfátů nebo amiloridu.

U suspenzí se fyzikální nestabilita projevuje sedimentací částic s následným rozvrstvením suspenze. Může být doprovázena změnou velikosti dispergovaných částic (tzv. Ostwaldovo zrání suspenze) (6), případně změnou charakteru sedimentu či změnou viskozity. Závažným důsledkem je zhoršená roztřepatelnost suspenze, která vede k obtížnému odměření dávky a nesprávnému dávkování. Příklad selhání terapeutického efektu amiodaronu v důsledku špatně připravené magistraliter suspenze popisují Hurtado a Moffett (7). Zabránit výše uvedeným nežádoucím fyzikálním změnám lze volbou velikosti částic vnitřní fáze, použitím pomocných látek zvyšujících viskozitu vnější fáze, případně použitím pomocných látek upravujících interakce mezi částicemi (tenzidy, elektrolyty).

Mikrobiální stabilita je pro všechny léčivé přípravky, tedy i pro perorální tekutiny, zcela zásadní a u přípravků připravených v lékárně omezuje dobu použitelnosti i přesto, že mohou mít dostatečnou fyzikální a chemickou stálost. Především u vícedávkových vodných roztoků může dojít k pomnožení bakterií a plísní a následně ke znehodnocení léčivého přípravku s potenciálním rizikem především pro imunosupresivní pacienty. V konečném důsledku může kontaminace vést ke změnám pH přípravku a sekundárně tak ovlivnit i fyzikální a chemickou stabilitu přípravku.

Zvýšení mikrobiální stability a tím i doby použitelnosti u přípravků s dobrou fyzikálně-chemickou stabilitou lze dosáhnout přidáním protimikrobních látek. Při volbě látky se však musí vzít v úvahu možné interakce s rozpuštěnou účinnou látkou nebo ostatními přítomnými pomocnými látkami a nastavení hodnoty pH pro dosažení optimálního účinku a stability protimikrobní látky. V případě přípravy suspenze z registrovaných přípravků (tablety, tobolky) představují riziko i možné interakce s pomocnými látkami použitými při výrobě. V souladu s požadavky ČL (2) by se proto měla účinnost protimikrobních přísad zkoušet v kompletním složení přípravku.

Pomocné látky pro pediatrické perorální tekutiny

Pro přípravu a stabilizaci perorálních tekutin se využívají pomocné látky, které můžeme rozdělit na vehikula, látky zvyšující viskozitu, protimikrobní přísady, korigencia chuti a ostatní stabilizující látky (8). U pediatrických přípravků by pro tekuté lékové formy měly být používány pouze takové látky, které jsou vhodné pro dětské pacienty. Volba by se přitom měla opírat o ověřené receptury z validních zdrojů, založených na stabilitních studiích.

Vehikula

Základním rozpouštědlem pro přípravu perorálních tekutin v pediatrii je čištěná voda (Aqua purificata) nebo voda na injekci (Aqua pro injectione). Pokud je to nutné z důvodu zvýšení rozpustnosti účinné látky nebo zvýšení stability roztoku lze v pediatrii omezeně použít přídavek ethanolu nebo glycerolu 85 %. Obě látky mají své striktní limity v případě použití u novorozenců a kojenců.

Glycerol není vhodný především u nedonošených dětí, a to z důvodu vysoké osmolarity, která může mít za následek poškození trávicího traktu (9). Ethanol je pro děti nevhodný vzhledem k nežádoucím účinkům na centrální nervový systém (CNS). Toto nebezpečí závisí na dávce a je výrazně zvýšeno při opakovaném podávání roztoků s obsahem ethanolu, kdy může docházet ke kumulaci dávek (10). Pro OTC přípravky stanovila FDA (Federal drug administration) maximální limitní koncentraci ethanolu, která pro děti do 6 let činí 0,5 % a pro věkovou kategorii 6–12 let 5 % (9).

Za rozpouštědlo nevhodné pro pediatrickou populaci se považuje propylenglykol. Metabolické odbourávání propylenglykolu je u dětí do 4 let omezené díky absenci enzymu alkohol-dehydrogenázy. Po perorálním podání může dojít ke kumulaci látky v těle a následné depresi CNS (10).

Odlišná je situace u velmi malých dětí. Roztoky určené novorozencům (do 1 měsíce věku) by měly obsahovat jen nejnutnější komponenty. Z důvodů nedozrálého metabolismu by perorální přípravky neměly obsahovat ethanol, protimikrobní látky ani korigencia chuti. U této věkové kategorie je třeba se vyhnout také hyperosmotickým roztokům, jako je prostý sirup (Sirupus simplex), 70% roztok sorbitolu, nebo již zmiňovaný glycerol a další. U kojenců, batolat a menších dětí již neplatí restrikce hyperosmotických roztoků, zůstává však citlivost dětského organismu k ethanolu a protimikrobním látkám.

Americký lékopis USP 32/NF 27 (11) uvádí složení některých univerzálních vehikul vhodných pro tekuté přípravky. Jejich přehled je uveden v tabulce 1, kde jsou použity následující zkratky: Oral Solution NF (OS), Oral solution Suger free NF (OSSF), Suspension structured vehicle NF (SSV), Suspension structured vehicle Suger free NF (SSVSF), Vehicle for Oral suspension NF (VOS), mikrokrytalická celuloza (MCC). Složení je doplněno informacemi o době použitelnosti při doporučeném uchovávání při teplotě 25 °C, v době uzavřené nádobe, chráněné před světlem.

V zahraničí se k přípravě suspenzí často používají také komerčně vyráběná vehikula,

Tabulka 1. Přehled USP vehikul používaných v tekutých perorálních přípravcích (9, 11)

Složení vehikula	Roztoky		Suspenze		
	OS	OSSF	SSV	SSVSF	VOS
sacharosa	80,0g	–	20,0g	–	–
glycerol 85%	5,0g	10ml	–	2 ml	–
sorbitol	5,0g	25 ml 70% w/v roztoku	–	2,0g	–
mannitol	–	–	–	2,0g	–
sacharin Na ⁺	–	0,1 g	–	0,2g	–
simetikon	–	–	–	–	0,1 ml
xanthanová klovatina	–	0,05 g	0,15 g	0,2 g	0,2 g
karagenan	–	–	–	–	0,15
MCC	–	–	–	–	0,8g
karmelosa Na ⁺	–	–	–	–	0,025 g
hydrogenfosfát Na ⁺	0,12 g	–	–	–	0,12 g
kys. citronová	0,2g	1,5 g	0,15 g	0,1 g	0,25 g
citrát Na ⁺	–	2,0 g	–	–	–
methylparaben	0,1	0,1	–	–	0,1
sorbát K ⁺	0,1	0,1	0,15	0,15	0,1
čištěná voda	ad 100,0ml	ad 100,0ml	ad 100,0ml	ad 100,0ml	ad 100,0ml
exspirace	6 měsíců	6 měsíců	30 dní	30 dní	6 měsíců

např. ORA-SWEET a ORA-PLUS firmy Paddock Laboratories (12). Jejich dovoz do ČR je možný a byl před několika lety i realizován, použití v magistraliter přípravě však brání platná vyhláška 84/2008 O správné lékařenské praxi. Uvedená komerční vehikula sice korespondují s výše zmíněnými vehikuly USP (11), ale přesné složení výrobce neuvádí. Vzhledem k obsahu stabilizačních a protimikrobních látek, tlumivých přísad, korigencí chuti a barviv je jejich použití u novorozenců a malých dětí problematické. Rovněž nastavené pH 4,2 zajišťuje stabilitu pouze některých léčiv. Proto jsou tato vehikula výrobcem doporučena pouze pro přípravu suspenzí připravených z konkrétních registrovaných tablet (12), což se v praxi často opomíjí. Doba použitelnosti takto připravených suspenzí se pohybuje mezi 1 až 4 týdny v závislosti na konkrétním předpisu.

Látky zvyšující viskozitu

Viskozitní přísady jsou obvykle nezbytnou součástí suspenze. Jejich funkcí je zpomalit sedimentaci částic, případně ovlivnit vazby mezi částicemi tuhé fáze (koloidní ochranný účinek) (6, 9). U perorálních dětských přípravků se velmi často používají deriváty celulosy. V ČR přicházejí do úvahy v lékopisně kvalitě dostupné methylcelulosa, sodná sůl karmelosy nebo hypromellosa. V praxi se velmi osvědčuje 1,5% methylcelulosový sliz, který má vhodné organoleptické vlastnosti, je stabilní při pH 3–10 a vzhledem ke své neionogenní povaze vykazuje v porovnání se sodnou solí karmelosy minimum interakcí. Další důležitou vlastností je možnost sterilizace v autoklávu a v neposlední řadě nižší cena ve srovnání např. s hypromellosou.

Kromě polosyntetických derivátů celulosy jsou s atestem na trhu dostupné i přírodní poly-

mery, jako akáciová klovatina (Accaciae gummi), dříve známá pod označením arabská klovatina, a tragant. Akáciový sliz se používá v poměrně vysoké koncentraci až 35 %, zatímco tragantový sliz obvykle 3 % (9). Největším problémem těchto látek je vysoké riziko mikrobiální kontaminace a časté inkompatibility.

Kromě výše uvedených pomocných látek lze pro zvýšení viskozity suspenzí využít i sirupy nebo glycerol 85 %, musí být ovšem zohledněna jejich hyperosmolarita, jak již bylo zmíněno.

Protimikrobní konzervační látky

K zábraně sekundární kontaminace nebo za účelem inhibice růstu mikroorganismů se do nesterilních i sterilních vícedávkových léčivých přípravků přidávají protimikrobní konzervační látky. Z protimikrobních přísad, v současnosti dostupných v České republice v lékopisně kvalitě, jsou pro přípravu pediatrických perorálních přípravků potenciálně vhodné: kyselina benzoová (Acidum benzoicum), benzoan sodný (Natrii benzoas), methylparaben (Methylparabenum), propylparaben (Propylparabenum), kyselina sorbová (Acidum sorbicum) a sorban draselný (Kalii sorbas).

Mezi nejčastěji používané protimikrobní přísady u p.o. tekutin pro děti patří benzoan sodný (13), který má bakteriostatické i antimykotické vlastnosti. Neoptimálnější pH z hlediska účinnosti na plísňe a bakterie se nachází mezi 2,6–3,5 (MIC 0,01–0,06 %), jeho účinnost klesá s rostoucím pH (14). Benzoan sodný má dobrý bezpečnostní profil, jeho kancerogenní ani embryotoxické vlastnosti nebyly prokázány.

Vlastnosti zmíněných protimikrobních přísad včetně některých doplňujících informací, popsaných inkompatibilit (IK) a možnosti sterilizace jsou shrnuty v tabulce 2 (15). Při přípravě roztoků je nutno látky s nižší rozpustností rozpouštět v horké vodě. Obecným problémem u protimikrobních látek je možnost snížení účinku díky ad-

Tabulka 2. Vlastnosti vybraných protimikrobních přísad používaných v p.o. pediatrických přípravcích (15, 16, 20)

Název	Rozpustnost při 25 °C (ml vody/1 g)	Optimální pH	Max. dávka (mg/kg/den) dle WHO	Koncentrace v p.o.LF (%)	Poznámky	Sterilizace
kyselina benzoová	300	2,5–4,5	5	0,01–0,1	0,1 % stabilní 8 týdnů při 25 °C ¹³ , riziko adsorpce na stabilizátory suspenzí	autokláv
benzoan sodný	1,8	2–5	5	0,02–0,5	hygroskopický, slaná chuť, IK: kvarterní sloučeniny, želatina, Ca ²⁺	autokláv
methyl-paraben	400	4–8	10	0,015–0,2	stabilní 4 roky při 25 °C a pH 3–6 ¹³ , IK: neionické tenzidy (polysorbát 80), tragant, sorbitol, atropin	autokláv při pH 3–6
propyl-paraben	2500			0,01–0,02		
kyselina sorbová	400	3,5–6	25	0,05–0,2	stabilní při 2–8 °C, přídavek antioxidantů, IK: oxidační a redukující látky, snížení účinku: neionické tenzidy, plasty	autokláv
sorban draselný	2	< 5–6	25	0,1–0,2	snížení účinku: neionické tenzidy, plasty	

hezi na obalový materiál, zejména plasty, nebo vlivem interakcí s ostatními pomocnými látkami, např. polymery nebo tenzidy (15).

Při přípravě vodných perorálních roztoků bez protimikrobních přísad (*sine antimikrobico*, s. a.) je během přípravy třeba minimalizovat možnost kontaminace. Proto by se měla příprava realizovat aseptickým postupem v čistém prostředí (třída čistoty A) s použitím sterilní lékovky a vody na injekci. Tyto přípravky je doporučováno skladovat za snížené teploty, pokud to fyzikálně-chemické vlastnosti látky dovolí. S riziky případné kontaminace přípravku by měli být obeznámeni také uživatelé, tj. v případě dětí zdravotnický personál na odděleních nebo rodiče. Zcela zásadní je v tomto případě volba obalu umožňujícího přesné dávkování a zároveň minimalizujícího kontaminaci v průběhu užívání. Tato kritéria splňují lékovky se speciální plastovou vložkou, která umožňuje odběr přípravku perorální stříkačkou nebo pipetou.

Zatímco doba použitelnosti vícedávkových perorálních vodných roztoků bez protimikrobních látek v ČR legislativně zatím řešena není, v Německu je v NRF doporučen 1 týden v závislosti na pH, obsažených látkách a teplotě uchovávání. V některých případech se připravují jednotlivé dávky do injekčních stříkaček, které mohou být po filtraci přes membránový filtr 0,22 µm zmrazeny (16). Americký lékopis USP (11) doporučuje u vodných perorálních tekutin bez protimikrobních látek, připravených ze substance léčiva, maximální dobu použitelnosti 14 dní při uchovávání při 2–8 °C.

Korigencia chuti

Sacharosa je ve formě prostého sirupu (*Sirupus simplex*) klasickým standardem při ochucování pediatrických perorálních tekutých forem. Potenciálně však zvyšuje kazivost zubů a je kontraindikována u dětí s diabetem nebo intolerancí fruktosy. Mezi další sladidla, která jsou pro dětské pacienty k dispozici, patří také glukosa a sorbitol. V USP (11) je oficiální jeho 70% roztok (*Sorbitol Solution USP*), který je podobně jako náš prostý sirup mikrobiálně stabilní i bez přídavku protimikrobních přísad. Tento nekrystalizující sirup je k dispozici i jako komerční produkt Karion F® (Merck). Má poloviční sladivost ve srovnání se sacharosou a je často používán v tzv. „sugar-free“ sirupech. Významnou nevýhodou je jeho laxativní účinek projevující se ve vyšších dávkách (8, 15).

Z umělých sladidel přichází do úvahy i sodná sůl sacharinu, která je velmi snadno

rozpuštná ve vodě (1 g se rozpustí v 1,5 ml vody), 300krát sladší než sacharosa. V perorálních roztocích je doporučována koncentrace 0,04–0,6 % (15), pro překrytí hořké chuti u pediatrických formulací bývá dostačující 0,05–0,1% koncentrace. Přestože jsou sacharin a jeho sůl považovány za bezpečné látky, otázkou zůstává vhodnost dlouhodobého používání u malých dětí.

Tlumivé přísady se používají ke zpomalení hydrolytických a oxidoredukčních reakcí. Oxidací a hydrolyzou mohou vznikat produkty neúčinné, dráždivé až toxické.

Příkladem léčivých látek, používaných v pediatrii, které podléhají hydrolyze v kyselém prostředí, mohou být furosemid nebo omeprazol. Reakci lze zabránit úpravou pH roztoku na alkalické (optimální pH > 8) (17). Pokud je v případě omeprazolu nezbytné drtit peletku, například z důvodu aplikace enterální sondou, lze připravit suspenzi omeprazolu v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, ve kterém je léčivá látka stabilní 28 dní (18). Problémem však zůstává vysoká osmolarita a hořkoslaná chuť. Hydrolyticky se rozkládají také např. atropin a propranolol, u kterých se naopak upravuje prostředí na optimálně kyseléjší pH v rozmezí 2,8–3,5 (17).

U perorálních roztoků určených pro děti lze použít citrátové, fosfátové nebo citráto-fosfátové puřovací systémy, které významně prodlouží chemickou stabilitu rozpuštěné účinné látky. Hodnotu pH lze snížit i přidáním samotné kyseliny citronové nebo naopak zvýšit přidáním hydroxidu sodného nebo trometamolu (16).

Antioxidanty

U látek, které mají sklon k oxido-redukčním rozkladným reakcím, je vhodné zamezit přístupu kyslíku a současně snížit přítomnost iontů kovů (Fe, Cu), které jsou podobně jako světlo a teplo katalyzátory reakcí. Pro zamezení přístupu kyslíku se v průmyslu používá atmosféra inertního plynu, např. dusíku, což je v lékařských podmínkách prakticky nemožné. Existuje však možnost snížit přítomnost těžkých kovů volbou vysoce čisté suroviny s minimálním obsahem těžkých kovů, omezením používání kovových lžiček při přípravě a především přidáním antioxidantů.

Primární antioxidanty jsou látky, které se oxidují snáze než vlastní účinná látka (6). Podmínkou účinku je rozpustnost v daném kapalném vehikulu. Pro pediatrické perorální vodné roztoky je vhodným antioxidantem kyselina askorbová, která má přijatelnou kyselou chuť a není toxická. Je účinná v koncentraci 0,01–1 % (6). Působením kyslíku, světla a při alkalickém pH se kyselina askorbová rozkládá na barevné produkty (17).

Sekundární antioxidanty mají podpůrný efekt a oxidačním reakcím brání např. vychytáním stopových množství iontů těžkých kovů (6). Jako chelatotvorné látky se nejčastěji používají kyselina edetová (EDTA) a její sodná sůl. Edetan disodný (*dinatrii edetas dihydricus*), zvaný též Chelaton III, je relativně dobře rozpustný ve vodě (v poměru 1:11) a jeho roztoky lze sterilizovat v autoklávu. V koncentraci 0,005–0,1 % tvoří komplexy s ionty železa, mědi a manganu (9, 15). Kyselina edetová a její soli mají vlastní protimikrobní aktivitu proti gramnegativním bak-

Obrázek 1. Lékovka s aplikační vložkou a perorální stříkačka (firma Dr. Kulich Pharma, s.r.o.)



teriím, plísním a houbám a tím zvyšují účinek použitých protimikrobních látek (15).

Rovněž další látky, jako kyselina citronová a vinná, které se primárně používají při úpravě pH jako tlumící přísady, mají chelatotvorné schopnosti a jsou využívány jako sekundární antioxidanty.

Příkladem léčivých látek, které se používají v pediatrii a které ve vodném roztoku podléhají oxidaci, jsou morfin a kaptopril. Jejich roztoky lze stabilizovat úpravou pH a přidávkou antioxidantu. U morfinu se pH upravuje pod hodnotu 4,5 přidávkou kyseliny citronové, jako antioxidant je vhodný edetan disodný (16). Roztok kaptoprilu lze stabilizovat kyselinou askorbovou v rozmezí pH 2–3,5 nebo přidávkou edetanu disodného (6, 19).

Důležitým principem ochrany před oxidací je ochrana před světlem. Tu zajišťuje vhodně zvolený neprůhledný primární (lékovka z hnědého skla) a případně sekundární obal (papírová skládáčka). Použitý obal by měl rovněž minimalizovat možnost mikrobiální kontaminace a umožnit jednoduchou a přesnou aplikaci roztoku nebo suspenze. K tomuto účelu slouží nejlépe skleněné tmavé lékovky se speciální vnitřní vložkou, tzv. adaptérem, který je kompatibilní s perorální stříkačkou (obrázek 1). Ta umožňuje přesné odměření požadovaného objemu tekutiny. Pro správné určení dávky (mg/ml) je potřeba, aby přípravek byl připraven ve hmotnostně-objemovém režimu. Po navážení pevných látek a jejich rozpuštění v části vehikula se přípravek doplní do výsledného objemu v odměrném válci. Tento postup vyžaduje znalost hustoty použitých kapalin a je důležitý zvláště u liquid obsahujících kapaliny s vyšší hustotou, než je hustota vody, např. sirupy, kdy 1 ml prostého sirupu má hmotnost 1,3 g.

Závěr

Formulace pediatrických tekutých lékových forem klade vysoké nároky na znalosti farmaceuta. Při výběru pomocných látek je nutné zohlednit nejen věk pacienta, ale především jejich negativní účinky na dětský organizmus. Zvláště důležité je pamatovat i na vhodnou chuť výsledného přípravku.

Při formulaci nové receptury nebo při snaze o prodloužení doby použitelnosti u empiricky podložené receptury je proto zásadní zhodnotit fyzikálně-chemické vlastnosti účinné látky a její stabilitu především s ohledem na volbu optimálního pH vehikula. Tekuté formulace pro pediatrii by měly vycházet buď z oficiálních receptářů jiných zemí, nebo být podložené validovanou stabilitní studií. Při ní je nutné zjistit kompatibilitu pomocných látek a obalového materiálu, zajistit mikrobiální stabilitu vícedávkových přípravků přidáním vhodných protimikrobních látek a určit teplotní podmínky uchovávání.

Literatura

1. Klovřzová S. Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – I. část, Prakt lékáren 2011; 7(6): 276–278.
2. Český lékopis 2009, doplněk 2010, Grada Publishing, a.s., Praha 2010: 5357.
3. <http://www.nemlek.cz/index.php/pripravky-pro-pediatrici>, k 23.10.2011.
4. A Guideline on SmPC z 9/2009, The Rules Governing Medicinal Products in the EU, Vol. 2C Notice to Applicants, k 15.1.2012. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
5. Woods D. Extemporaneous Formulations of Oral Liquids, k 23.10.2011. <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf>.
6. Komárek P, Rabišková M. Technologie léků, 3. vydání, Galén, 2006: 399.
7. Hurtado J, Moffett BS. Pediatric oral formulations: a continual challenge. Int J Pharm Compound 2007; 11(1): 17–19.
8. Katdare A, Chaubal MV, et al. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology und Drug Systems, Informa Healthcare USA, Inc, New York, 2006: 388.
9. Thompson JE. A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice, 3th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009: 738.
10. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005: Reflection Paper: Formulations of choice for the pediatric population, k 23.10.2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
11. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION: United States Pharmacopoeia – national formulary 27, 32th Ed., Rockville, 2008: 3901.
12. PADDOCK LABORATORIES: Products, Educations – Secundum Artem. 23.10.2011. www.paddocklabs.com.
13. Embrechts R, Ariën A. Antimicrobial preservation of oral liquid formulations for children. Poster presentation. 3rd PharmSciFair: Pharmaceutical Sciences for the future of medicine, Praha 13.–17. 6. 2011.
14. WHO 2000: Benzoic Acid and Sodium Benzoate. k 28.6.2011. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad26.pdf>.
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical excipients, 5th Ed., 2006, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London, 918.
16. DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX (DAC)/NEUES REZEPTUR-FORMULARIUM (NRF) 2009, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart 2009.
17. Trissel LA. Stability of compounded formulations. 4th Ed., 2009, American Pharmacists Association, Washington, D. C., 654.
18. Johnson CE, Cober MP, Ludwig JL. Stability of doses of omeprazole-sodium bicarbonate oral suspension. Ann Pharmacoter 2007; 41(12): 1954–1961.
19. Berger-Gryllaki M, Podilsky G. The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients, EJHP Science 2007; 3: 67–72.
20. Denyer SP, Baird RM, et al. Guide to microbiological control in pharmaceuticals. Ellis Horwood, Bodmin, 1990: 389.

Článek přijat redakcí: 26. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2012

Mgr. Sylva Klovřzová

Nemocniční lékárna, FN v Motole
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
sylva.klovřzova@fnmotol.cz

