

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

**Formulace pediatrických perorálních přípravků
s propranololem.**

Formulation of propranolol pediatric oral preparations

2012

Mgr.Sylva Klovrzová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

.....

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala především své vedoucí rigorózní práce doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za její odbornou pomoc, trpělivost a čas strávený při konzultacích. Další poděkování patří MUDr. Josefovi Mališovi z Kliniky dětské hematologie a onkologie ve FN v Motole za spolupráci a cenné připomínky, vedoucímu lékárníkovi PharmDr. Petrovi Horákovi za celkovou podporu tohoto projektu a v neposlední řadě mé rodině za vytvoření nezbytného zázemí.

OBSAH

1	Abstrakt.....	3
2	Abstract.....	4
3	Zadání	5
4	Úvod.....	6
5	Teoretická část	7
5.1	Specifika pediatrické populace	7
5.2	Příprava pediatrických lékových forem v lékárně	8
5.2.1	Rektální lékové formy	9
5.2.2	Perorální lékové formy.....	9
5.3	Stabilita perorálních tekutin	13
5.3.1	Chemická stabilita.....	13
5.3.2	Fyzikální stabilita.....	14
5.3.3	Mikrobiální stabilita.....	14
5.4	Pomocné látky pro pediatrické perorální tekutiny	16
5.4.1	Vehikula.....	16
5.4.2	Protimikrobní konzervační látky	19
5.4.3	Látky zvyšující viskozitu	21
5.4.4	Korigencia chuti.....	21
5.4.5	Ostatní stabilizující látky	22
5.5	Propranolol a léčba hemangiomatu	23
5.6	Přehled tekutých přípravků s propranololem	26
5.6.1	Přípravky s provedenou stabilitní studií	26
5.6.2	Přehled používaných receptur.....	31

6	Experimentální část.....	34
6.1	Použitá zařízení	34
6.2	Použité suroviny.....	34
6.3	Použité metody.....	35
6.3.1	Příprava perorálních tobolek.....	35
6.3.2	Měření pH	36
6.3.3	Hodnocení roztřepatelnosti suspenze.....	36
6.3.4	Příprava používaných vehikul	36
6.3.5	Příprava vzorků.....	39
7	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	41
7.1	Ověření používaných tekutých formulací propranololu.....	42
7.2	Navržené formulace suspenzí propranololu.....	46
7.3	Navržené formulace roztoků propranololu	49
8	ZÁVĚRY	54
9	PŘÍLOHY	56
10	POUŽITÁ LITERATURA	61

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Kandidát **Mgr. Sylva Klovrzová**

Konzultant **doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Název rigorózní práce **Formulace pediatrických perorálních přípravků s propranololem.**

Práce se v teoretické části zabývá obecnými specifiky pediatrické populace ve vztahu k podání léčiva, lékové formě a pomocným látkám, které by měly být použity v souladu s pokyny Evropské lékové agentury (EMA). Podrobněji jsou zmíněny tekuté lékové formy, zejména perorální roztoky a suspenze. Jsou prezentovány požadavky na jejich fyzikální, chemickou a mikrobiální stabilitu.

V experimentální části byly ověřovány publikované tekuté formulace propranolol hydrochloridu získané z komerčních tablet. Po dobu 1-3 měsíců byla sledována jejich fyzikální stabilita a pH. Žádná ze zkoušených formulací nevyhověla zcela požadavkům na optimální složení, stabilitu a chuť přípravku. Byly navrženy 3 nové formulace suspenzí a 9 nových formulací roztoků propranolol hydrochloridu s koncentrací 2 – 8 mg/ml. Přípravky byly stabilizované přísadou pufru a obsahovaly protimikrobní látku benzoan sodný nebo byly nekonzervované. Jako chuťové korigens byl použit prostý sirup nebo sodná sůl sacharinu. Vybrané formulace byly stabilní po dobu 1-3 měsíců, zachovaly si hodnotu pH blízko 3 a vyhověly zkoušce na mikrobiální čistotu (Ph. Eur., 5.1.4) a na účinnost protimikrobní přísady (Ph. Eur., 5.1.3).

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Candidate **Mgr. Sylva Klovrzová**

Consultant **doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Title of Thesis **Formulation of propranolol pediatric oral preparations.**

The theoretical part of this thesis is focused on the specific needs of the pediatric population in relationship to the administration of a medicine, the dosage form and excipients, the use of which should follow guidances of the European Medicines Agency (EMA). Liquid dosage forms, especially oral solutions and suspensions, are described in more detail. Additionally, the requirements on the physical, chemical and microbiological stability are reviewed.

In the experimental section we studied the previously published liquid formulations with propranolol hydrochloride obtained from commercial tablets. Their physical stability and pH were observed during a 1-3 month period. No tested formulation complied completely with all the requirements of trials, including optimal composition, stability and palatability of preparations. Three new formulations of suspensions and nine new formulations of solutions of propranolol in a concentration range of 2-8 mg/ml were therefore proposed. The formulations were stabilized with buffering agents and either preserved with sodium benzoate or were prepared without a preservative. Simple syrup and/or sodium saccharin were used as sweeteners to improve palatability of the preparation. The selected formulations were stable over a period of 1 – 3 months, maintaining the pH value near 3. Moreover, they complied with the Pharmacopoeial tests Microbiological quality of pharmaceutical preparations (PhEur., 5.1.4) and Efficacy of antimicrobial preservation (PhEur., 5.1.3).

3 Zadání

Cílem teoretické části této práce bylo podat přehled pomocných látek používaných v tekutých perorálních lékových formách se zaměřením na vhodnost využití pro pediatrickou populaci a zpracovat literární poznatky týkající se stability formulací propranolol hydrochloridu (PRO), jako léčivé látky, která se v České republice dosud běžně nepoužívala. V praktické části bylo úkolem sestavit podle požadavků pediatrů vhodné receptury pro perorální tekuté přípravky s propranololem. Tyto přípravky s doporučenou koncentrací účinné látky 2 - 8 mg/ml budou určeny k terapii hemangiomu dětí od věku 14 dnů do šesti let. Vzhledem k omezené dostupnosti PRO v období zahájení prací je cílem navrhnout složení dvou různých přípravků: suspenze PRO, za použití účinné látky ve formě komerčních tablet, a roztoku PRO, připraveného ze substance propranolol hydrochloridu. S ohledem na specifitu věkového rozmezí dětí je formulačním cílem připravit přípravek s vhodnou chutí pro zvýšení compliance pacientů, bez protimikrobní přísady a/nebo stabilizovaný vhodnou protimikrobní látkou.

4 Úvod

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 registrované přípravky (RP) zdaleka nepokryjí potřeby pediatrů. Dostupná léková forma RP je často naprosto nevhodná pro podávání dětem a je tedy na lékárníkovi, aby zajistil léčivý přípravek s požadovaným obsahem účinné látky určený právě pediatrické populaci. Chybí léky především v oblasti kardiologie (kaptopril, furosemid, spironolakton, sotalol, propafenon), ale zvyšuje se i potřeba léčiv ze skupiny imunosupresiv (tacrolimus), antacid (omeprazol), chemoterapeutik (ciprofloxacin, nitrofurantoin) a jiných farmakoterapeutických skupin. Jednou z možností je dovézt 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 rizikovost přípravy je nezbytné, aby připravující lékárník byl obeznámen se základními aspekty, týkajícími se tohoto typu individuální přípravy. Úvodní část rigorózní práce je proto zaměřena na vymezení zvláštností pediatrických pacientů a na požadavky kladené na tekuté lékové formy pro pediatrické použití. Uvedený text částí 5.1 – 5.4 byl autorkou publikován v odborném farmaceutickém tisku ve formě dvou přehledových článků^{1,2}, z nichž první je součástí přílohy rigorózní práce.

5 Teoretická část

5.1 Specifika pediatrické populace

Na problematiku přípravy pediatrických přípravků je nutno nahlížet z několika hledisek³. Musíme znát specifika cílové skupiny, tedy pediatrické populace. Poté zvolit co možná 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 bezpečnost přípravku pro pacienta, tj. jeho neměnnou kvalitu po celou dobu použitelnosti, včetně mikrobiální stability.

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 pokynech⁴ 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 dle regionu).

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 především 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 dozrání orgánů, imunitní soustavy a centrální nervové soustavy, 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, Formulations of choice for the pediatric population,⁵ se podrobněji zabývá předchozími věkovými skupinami s ohledem na schopnosti dětí přijímat léčivé přípravky a určuje vhodné cesty podání, tj. lékové formy. Údaje jsou shrnuty v Tabulce 1. Poměrně širokou skupinu dětí od 2 do 11 let dokument dále dělí

na předškolní a školní věk, kdy hranici 6 let považuje za zlomový rok, kdy by děti měly být schopné spolknout tabletu nebo tobolku.

Zároveň tento dokument⁵ řeší pomocné látky nevhodné pro použití 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 (ethanol, propylenglykol). Při podávání roztoku je třeba vzít v úvahu i osmotickou koncentraci přípravku, neboť hyperosmotické roztoky mohou způsobit především u nedonošených dětí nekrózu gastrointestinálního traktu.⁶

Tabulka 1: Věkové skupiny dětí a cesta podání přípravku dle EMA⁵

Věkové skupiny	Věk	Způsob aplikace léčiv
Nedonošení novorozenci (Preterm newborn infants)	0 – 27 dní	parenterální perorální sonda perrektální (klyzma)
Novorozenci (Term newborn infants)		
Kojenci a batolata (Infants and toddlers)	1 – 23 měsíců	uvedené způsoby + perorální roztoky a suspenze, čípky, tobolky k vysypání
Děti (Children)	2 – 11 let	uvedené způsoby + tablety a tobolky (od 6 let k polykání)
Adolescenti (Adolescents)	12 – 16/18 let	

5.2 Příprava pediatrických lékových forem v lékárně

Lékárník by měl při přípravě pediatrického přípravku přednostně použít léčivou látku, pokud je dostupná v lékopisné kvalitě s atestem. Takto se běžně připravují přípravky obsahující furosemid, nitrofurantoin, či fenobarbital. Pokud není surovina k dispozici, může být použit registrovaný léčivý přípravek⁷, a upraven do lékové formy aplikovatelné dětem. Úpravu je třeba provést s ohledem na fyzikálně-chemické vlastnosti dané léčivé látky, jako je termolabilita, hydrolýza v roztoku, fotosenzitivita, apod., aby nedošlo ke snížení nebo ztrátě terapeutického účinku léčiva.

Pro systémové podání individuálně připraveného přípravku dětem jsou lékové formy voleny v praxi podle následujícího pořadí: rektální přípravky, tj. čípky nebo klyzmata, a perorální přípravky.

5.2.1 Rektální lékové formy

Rektální lékové formy⁸ jsou u nás, na rozdíl od jiných států, využívány právě u dětí poměrně často. U připravovaných rektálních klyzmat je výhodou snadné přizpůsobení dávky a možnost aplikace i u novorozenců a nespoupracujících malých dětí. Jejich použití patří výhradně na kliniku, kde jsou aplikovány vyškoleným zdravotnickým personálem. Příkladem může být chloralhydrátové klyzma v methylcelulosovém slizu.

Pevné rektální formy pro děti lze v lékárně připravit ve dvou velikostech. Pro nedonošence a menší novorozence jsou vhodnější rektální tyčinky (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 fyzikálně-chemická i mikrobiologická stabilita, která umožňuje stanovit dobu použitelnosti na 3 měsíce⁹ až 1 rok¹⁰, pomocná látka bez nežádoucích účinků pro děti, relativně rychlý nástup účinku, přesnost dávky a možnost aplikace i dětem, které mají problémy s příjmem přípravku ústy (per os). Na druhé straně je nevýhodou technologická náročnost přípravy při zajištění obsahové stejnoměrnosti, fixní dávka léčiva a nedostatek dat o biologické dostupnosti u jednotlivých léčivých látek po rektálním podání dětem a vhodném dávkování (stanovení adekvátní dávky v porovnání s perorální nebo i.v. dávkou).

5.2.2 Perorální lékové formy

Lékárenská příprava pediatrických perorálních lékových forem se zaměřuje na přípravu želatinových tobolek nebo tekutých lékových forem: roztoků a suspenzí.^{8,11} Kromě výše zmíněných přípravků lze výjimečně, v krajním případě, perorálně podat registrované injekční přípravky⁴. Přitom 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, ethanolu a benzylalkoholu.

5.2.2.1 Perorální tobolky

Želatinové tobolky jsou v současné době v lékárně nejčastěji připravovanou lékovou formou pro pediatrické pacienty. Pro pediatrické pacienty jsou nejvhodnější tobolky č. 1 nebo č. 2. Pokud je tato léková forma určena dětem, které nejsou schopny tobolku spolknout, slouží želatinová tobolka jako primární obal, jehož obsah se vysypává do dětské stravy nebo nápoje. Ze strany lékárníka je nezbytné informovat rodiče o způsobu aplikace a případných možnostech volby vehikula, ve kterém budou obsah tobulek rozpouštět.

Při samotné přípravě tobulek může lékárník použít jednak léčivou látku, pokud je dostupná v lékopisné kvalitě, nebo jako výchozí surovinu použít registrované tablety či tobolky, ideálně v souladu se Souhrnem údajů o přípravku (SPC)¹². Využití registrovaných přípravků (RP) vyžaduje přesnou znalost lékové formy a použitých pomocných látek. Pokud je např. RP ve formě mikropellet (Helicid[®], Kreon[®], Euphyllin CR[®]), nelze v žádném případě pelety drtit, protože by došlo k porušení acidorezistentní vrstvy nebo vrstvy, zajišťující prodloužený účinek léčiva, 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 tobulek.

V případě klasické přípravy tobulek ze suroviny nebo z tablet lze jako plnivo pro pediatrické pacienty použít plnivo dle ČsL 4¹³ obsahující 70% škrobu, 29,9% laktosu a 0,1% koloidního bezvodého oxidu křemičitého, nebo samotnou laktosu. Při volbě pomocných látek je třeba brát v úvahu lékařem nebo rodiči pacienta nahlášené galaktosemii nebo intoleranci laktosu. V tomto případě lze použít pouze škroby, případně mannitol¹⁰.

Potřebné množství plniva lze určit objemově nebo hmotnostně. Objemové určení množství plniva se využívá při prvním použití nově připravené šarže plniva, jejíž fyzikální vlastnosti se mohou lišit dle kvality obsažených pomocných látek, nebo při přípravě zatím nevyzkoušeného složení tobulek. Spočívá ve smísení účinné látky

s malým množstvím plniva, přesypání směsi do odměrného válce, mírném setřesení prášku a doplnění plnivem do požadovaného objemu. Poté se směs přesype zpět do třenky, znovu důkladně homogenizuje a pomocí strojku pro přípravu tobolek rozplní do tobolek.

Hmotnostní určení množství plniva je založeno na již empiricky zjištěném množství plniva v gramech připadajícím na jednu tobolku. Ve vytárované melaminové třence se zváží příslušné množství tablet, které se rozdrťí a rozdrobní. Postupně se za důkladné homogenizace přimíchává plnivo až do celkové hmotnosti. Poté se směs pomocí strojku naplní do tobolek. Hmotnostní příprava se u opakovaných příprav tvrdých tobolek stejného složení používá v praxi častěji.

Výhodou tobolek je podobně jako u čípků přesná dávka a dobrá fyzikálně-chemická i mikrobiologická stabilita přípravku s dobou použitelnosti 3 měsíce až 1 rok^{9,10}. Z hlediska cílové pediatrické skupiny se jedná o jednoduchou lékovou formu s minimem pomocných látek (žádné konzervanty, barviva, chuťové přísady ani nežádoucí rozpouštědla). Nevýhodou je fixní dávka (neflexibilní úprava dávkovacího režimu), časová i ekonomická náročnost přípravy a z pohledu rodičů nebo ošetřujícího personálu nižší komfort při manipulaci s tobolkami a vysypávání obsahu.

5.2.2.2 Perorální roztoky a suspenze

Mezi další perorální lékové formy patří roztoky a suspenze, připravované z účinné látky nebo z registrovaných tablet a tobolek. Český lékopis⁸ 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. antioxidanty, látky zvyšující viskozitu, tlumivé přísady, upravující pH, a jiné vhodné pomocné látky.

Vodné roztoky se v lékařské praxi nejčastěji připravují prostým rozpouštěním léčivé látky. Příkladem takových pediatrických přípravků může být 0,26% - 1% roztok síranu zinečnatého, Gollitelliho roztok, což je osmotické laxativum, obsahující anorganické soli a makrogol, dále perorální kapky s atropinem, či kofein-

citrátový roztok. Dalším způsobem přípravy perorálního roztoku pro děti je naředění injekcí. Takto se získává například roztok furosemidu nebo klonidinu.

Značnou nevýhodou perorálních vodných roztoků je, že látky rozpuštěné ve vodě mají omezenou stabilitu a mohou podléhat hydrolytickému rozkladu. Zároveň se daleko výrazněji projevuje jejich chuť.

Pokud se účinná látka v použitém vehikulu prakticky nerozpouští, je vhodnou tekutou lékovou formou suspenze. Oproti přípravě roztoku je příprava suspenze obecně náročnější. Jako dvoufázové disperzní soustavy jsou suspenze charakteristické svou nestabilitou, která se projevuje především tím, že nerozpuštěná pevná fáze v průběhu skladování sedimentuje. Vzniklý sediment by měl být snadno roztřepatelný a získaná suspenze stabilní po dostatečně dlouhou dobu, aby bylo umožněno podání správné dávky⁸. Proto by částice léčiva měly být rozdrobněné na požadovanou velikost a použité vehikulum a další pomocné látky musí požadované vlastnosti zajistit. Příprava suspenze by tedy měla probíhat jen dle ověřeného předpisu. Pro zachování fyzikální stability přípravku je velmi důležitá i teplota uchovávání. Příkladem perorálních suspenzí připravovaných v praxi jsou nitrofurantoinový nebo prednisonový sirup.

Zvláštní skupinou jsou perorální suspenze připravované z registrovaných tablet nebo tobolek, se kterými se můžeme setkat především v zahraničí. Tato léková forma umožňuje podání malé dávky dětem nebo je alternativně určena pro jedince, kteří mají problémy s polykáním tuhých lékových forem (tzv. „badswallows“). V opodstatněných situacích může být využita i pro geriatrické pacienty.

Připravuje se ve dvou variantách. Na oddělení, tj. u lůžka, se používá metoda zvaná "*aliquot*". Její princip spočívá v naředění rozdrobněné tablety odpovídajícím množstvím čištěné vody, např. 8 ml, a následným odebráním části dobře roztřepané suspenze, např. 1 ml, pokud má být výsledná dávka 1/8 dávky v originální tabletě. Zbytek suspenze se neuchovává a je okamžitě zlikvidován.¹⁴ Druhou variantou je příprava suspenze v lékárně, kdy je vzniklý přípravek určen k vícedávkovému použití.

U takto připravených suspenzí je problematická především stabilita výsledného přípravku. Účinná látka i část pomocných látek mohou být rozpustné ve vodě a mohou tedy podléhat hydrolytickým a jiným rozkladným chemickým reakcím. Ostatní pomocné látky přítomné v původní tabletě nebo tobolce mohou být nerozpustné a vytvářet sediment, jehož součástí může být v některých případech i účinná látka. Proto je příprava suspenze z registrovaného přípravku velmi náročná, neboť farmaceut by měl mít nezbytné znalosti nejen o složení původního přípravku, fyzikálně-chemických vlastnostech dané léčivé látky, její stabilitě a možných rozkladných produktech, ale také o požadavcích na formulaci suspenzního přípravku a zajištění jeho potřebné stability.

5.3 Stabilita perorálních tekutin

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 znaky¹⁵. Stabilita se hodnotí stabilitními testy a její mírou je doba použitelnosti léčivého přípravku. Během stabilitních studií se posuzují změny vlastností, např. obsah účinné látky, a průběh rozkladných reakcí. Cílem je volba vhodné lékové formy, vhodných pomocných látek a jejich kompatibilita, vymezení podmínek uchovávání a stanovení doby použitelnosti.

U perorálních kapalin pozorujeme nestabilitu vyvolanou chemickými, fyzikálními nebo mikrobiálními podněty. S uvedenými změnami úzce souvisí zachování biologické aktivity léčiva a jeho terapeutická a toxikologická stabilita.

5.3.1 Chemická stabilita

Chemické vlastnosti látek jsou určující pro stanovení podmínek skladování, jako je teplota nebo přítomnost světla, a také pro výběr vhodného obalového materiálu (sklo, plast).

Chemickou nestabilitu pozorujeme především u látek rozpuštěných v daném vehikulu, tj. u roztoků. Zejména ve vodném prostředí podléhá řada látek rozkladným reakcím, především hydrolyze, oxidačně-redukčním reakcím, fotolýze, aj., které se projeví vznikem zákalu nebo sraženiny, či změnou zbarvení. Tyto reakce jsou závislé

na pH, teplotě, světle a přítomností stopových kovů jako katalyzátorů. Proto je základní prevencí úprava pH, ochrana před světlem nebo přidávek antioxidantů.

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. Pokud je v případě omeprazolu nezbytné drtit peletku, například z důvodu aplikace enterální sondou, lze připravit suspenzi omeprazolu v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného, v kterém je léčivá látka stabilní 28 dní¹⁶. Problémem však zůstává vysoká osmolarita a hořkoslaná chuť.

Oxidativním změnám podléhají např. morfin nebo kaptopril. Jejich roztoky lze stabilizovat rovněž úpravou pH spolu s přidáním antioxidantů, např. edetanu disodného resp. kyseliny askorbové.^{15,17}

5.3.2 Fyzikální stabilita

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, např. u 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)¹⁸, případně změnou charakteru sedimentu či změnou viskozity. Závažným důsledkem je zhoršená roztřepatelnost suspenze, která vede k obtížnému odměření správné dávky. Zabránit výše uvedeným nežádoucím fyzikálním změnám lze použitím pomocných látek zvyšujících viskozitu prostředí, případně látek snižujících povrchové napětí.

5.3.3 Mikrobiální stabilita

Mikrobiální stabilita je pro všechny léčivé přípravky, tedy i pro perorální kapaliny zcela zásadní a u přípravků připravených v lékárně omezuje dobu použitelnosti i

přesto, že mohou mít dostatečnou fyzikálně-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.

Při přípravě těchto přípravků bez protimikrobních přísad (*sine antimikrobico, s.a.*) je během přípravy třeba minimalizovat možnost kontaminace použitím sterilní lékovky, vody na injekci a aseptickou přípravou v čistém prostředí. 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 a rodiče aplikující lék. Zcela zásadní v tomto případě je 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.³

Obrázek 1: Lékovka s aplikační vložkou a perorální stříkačky



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.¹⁰

V některých případech se připravují jednotlivé dávky do injekčních stříkaček, které mohou být po filtraci přes membránový filtr 0,22 µm zmrazeny¹⁰.

Americký lékopis USP doporučuje u vodných perorálních kapalin bez protimikrobních látek, připravených ze substance léčiva, maximální dobu použitelnosti 14 dní při uchovávání při 2-8°C.¹⁹

Zvýšení mikrobiální stability a tedy celkové 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 pH k dosažení optimálního účinku a stability protimikrobní látky. V případě přípravy suspenze z tablet představují riziko i možné interakce s pomocnými látkami použité při výrobě.

V neposlední řadě může dojít k adsorpci protimikrobní látky na použitý obalový materiál a snížení účinné koncentrace.²⁰ Z těchto důvodů by měly být používány jen receptury s ověřenými stabilitními studii a prokázanou účinností protimikrobních přísad⁸. Vlastnosti protimikrobních přísad dostupných pro lékárenskou praxi u nás jsou uvedeny níže v oddílu pomocné látky.

5.4 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.²¹ U pediatrických přípravků by pro tekuté lékové formy měly být používány pouze takové látky, které jsou vhodné pro dětské pacienty a které jsou opřeny o ověřené receptury z validních zdrojů, založených na stabilitních studiích.

5.4.1 Vehikula

Základním rozpouštědlem pro přípravu perorálních kapalin 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 (GIT).^{6,22}

Přídavek ethanolu může mít nežádoucí účinky na CNS. Toto nebezpečí závisí na dávce a je výrazně zvýšeno při opakovaném podávání roztoků s obsahem ethanolu, kdy může docházet ke kumulaci dávek⁵. 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%.²²

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.⁵

Odlišná je situace u velmi malých dětí. Roztoky určené novorozencům (do 1 měsíce věku) by měly obsahovat jen nejnútnejší 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.

USP 30/NF 25²² uvádí složení univerzálních vehikul pro tekuté přípravky včetně doby použitelnosti. Jejich přehled je uveden v Tabulce 2, 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), mikrokrystalická celulosa (MCC). Pro všechna složení je doporučeno uchovávání při teplotě místnosti 25°C, v dobře uzavřené nádobě, chráněné před světlem.

V zahraničí se k přípravě suspenzí často používají také komerčně vyráběná vehikula, např. ORA-SWEET, ORA-PLUS firmy Paddock Laboratories.²³ Tato vehikula podle uváděného složení korespondují s výše zmíněnými vehikuly USP, ale přesné složení

výrobce neuvádí. Vzhledem k obsahu stabilizačních a protimikrobních látek, tlumivých přísad upravujících pH, 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, což se v praxi často opomíjí. Doba použitelnosti takto připravených suspenzí se pohybuje mezi 1 až 4 týdny v závislosti na konkrétním předpisu.

Tabulka 2: Přehled USP vehikul používaných v tekutých perorálních přípravcích.²²

Složení vehikula	roztoky		suspenze		
	OS	OSSF	SSV	SSVSF	VOS
Sacharosa	80,0 g	-	20,0 g	-	-
Glycerol 85%	5,0 g	10 ml	-	2 ml	-
Sorbitol	5,0 g	25 ml 70% w/v roztoku	-	2,0 g	-
Mannitol	-	-	-	2,0 g	-
Sacharin Na ⁺	-	0,1 g	-	0,2 g	-
Simetikon	-	-	-	-	0,1 ml
Xanthanová klovatina	-	0,05 g	0,15 g	0,2 g	0,2 g
Karagenan	-	-	-	-	0,15
MCC	-	-	-	-	0,8 g
Karmelosa Na ⁺	-	-	-	-	0,025 g
Hydrogenfosfát Na ⁺	0,12 g	-	-	-	0,12 g
Kys. citronová	0,2 g	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 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
Expirace	6 měsíců	6 měsíců	30 dní	30 dní	6 měsíců

5.4.2 Protimikrobní konzervační látky

Protimikrobní konzervační látky jsou látky přidávané do nesterilních i sterilních vícedávkových léčivých přípravků za účelem inhibice růstu mikroorganismů.

Protimikrobní přísady v současnosti dostupné v České republice v lékopisné kvalitě a potenciálně vhodné pro přípravu pediatrických perorálních přípravků zahrnují kyselinu benzoovou (Acidum benzoicum), její sodnou sůl (Natrii benzoas), methylparaben (Methylparabenum) a propylparaben (Propylparabenum), kyselinu sorbovou (Acidum sorbicum) a její draselnou sůl (Kalii sorbas).

Vlastnosti zmíněných přísad včetně některých uváděných doporučení a inkompatibilit (IK) jsou shrnuty v Tabulce 3.²⁴ Při přípravě roztoků je nutno látky s nižší rozpustností rozpouštět v horké vodě. Obecným problémem u protimikrobních látek je možnost snížení účinku díky adhezi na obalový materiál, zejména plasty, interakci s ostatními pomocnými látkami, např. polymery nebo tenzidy.²⁰

Kyselina benzoová se přirozeně vyskytuje i v některém ovoci (brusinkách), medu, mléce, sýrech²⁵. Mezi nejčastěji používané protimikrobní přísady u p.o. tekutin pro děti patří její sodná sůl.²⁶ Benzoan sodný má bakteriostatické i antimykotické vlastnosti. Neoptimálnější pH z hlediska účinnosti na plísně a bakterie se nachází mezi 2,6 – 3,5 (MIC 0,01 - 0,06 %)²⁵. Účinnost benzoanu sodného klesá s rostoucím pH.

Benzoan sodný má dobrý bezpečnostní profil, WHO určila jeho akceptovatelnou denní dávku na 5 mg/kg²⁴. U citlivých jedinců však může způsobit alergické reakce, nejčastěji kopřivku, výjimečně astma nebo anafylaktický šok. Kancerogenní ani embryotoxické vlastnosti nebyly prokázány. Látka je dobře tolerována i ve vysokých dávkách; 6 g benzoanu sodného je podáváno v 200ml vody jako test funkčnosti jater.²⁵

Tabulka 3: Vlastnosti vybraných protimikrobních přísad používaných v p.o. pediatrických přípravcích^{10,24,27}

Název	Rozpustnost při 25°C (ml vody/1g)	Optimální pH	Max. dávka (mg/kg/den)	Koncentrace (%)	Poznámky	Sterilizace
Kyselina benzoová	300	2,5 - 4,5	5	0,01 - 0,1	0,1% stabilní 8 týdnů při 25°C ²⁴ , 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
Methylparaben	400	4 - 8	10	0,015 - 0,2	stabilní 4 roky při 25°C a pH 3-6 ²⁴ , IK: neionické tenzidy (polysorbát 80), tragant, sorbitol, atropin	autokláv při pH 3-6
Propylparaben	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	
Sorban draselný	2	< 5 (6)	25	0,1 - 0,2	snížení účinku: neionické tenzidy, plasty	autokláv

5.4.3 Látky zvyšující viskozitu

Látky zvyšující viskozitu jsou obvykle nezbytnou součástí suspenze²². Jejich funkcí je zpomalit sedimentaci částic, případně ovlivnit vazby mezi částicemi tuhé fáze (koloidní ochranný účinek). 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. Z vlastní praxe máme nejlepší zkušenosti s 1,5% methylcelulosovým slizem, 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 nízká cena (ve srovnání s hypromellosou).

Kromě polosyntetických derivátů celulosy jsou s atestem na trhu dostupné i přírodní polymery, 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 v nízké asi 3%.²² Jejich největší nevýhodou je mikrobiální znečištění, časté inkompatibility, náročnější příprava a nepříliš lákavý vzhled pro perorální použití. V dnešní době jsou častěji využívány jako emulgátory u přípravků k vnějšimu užití.

Kromě výše uvedených pomocných látek lze pro zvýšení viskozity suspenzí využít i sirupy nebo glycerol 85%, musí být ovšem zohledněna jejich hyperosmolarita, zvláště u novorozenců.

5.4.4 Korigencia chuti

Sacharosa je ve formě prostého sirupu klasickým standardem při ochucování perorálních tekutých forem u dětí. Prokazatelně však zvyšuje kazivost zubů a je samozřejmě kontraindikována u dětí s diabetem.

Mezi přírodní sladidla, která jsou pro dětské pacienty k dispozici, patří kromě sacharosy a glukosy i méně používaný sorbitol. V americkém lékopise (USP)¹⁹ je oficiální jeho 70% roztok (*Sorbitol Solution USP*), který je podobně jako náš prostý sirup mikrobiálně stabilní i bez přídavku protimikrobních přísad. 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 dávkách²⁴. Z umělých sladidel přichází do úvahy i sodná sůl sacharinu, která je velmi snadno rozpustná ve vodě (1g se rozpustí v 1,5ml vody), 300krát sladší než sacharosa a v roztoku velmi stabilní. Diskutabilní je její dlouhodobé použití u malých dětí.

5.4.5 Ostatní stabilizující látky

Mezi další stabilizující látky používané v perorálních vodných přípravcích patří antioxidanty, chelatotvorné látky a tlumivé přísady²⁸.

Klasickými příklady léčivých látek, které se používají ve formě tekutého perorálního přípravku i u dětí a které v roztoku podléhají oxidaci, jsou morfin a kaptopril. Hydrolyticky se rozkládají také např. atropin, pilokarpin a propranolol. Oxidací a hydrolýzou mohou vznikat produkty neúčinné, dráždivé až toxické. V obou případech lze reakce zpomalit úpravou na optimální pH. K tomuto účelu se používají tlumivé přísady. Roztok morfinu lze stabilizovat úpravou pH pod 4,5, zatímco roztok kaptoprilu pod 3,5¹¹.

U perorálních roztoků určených pro děti lze použít citrátové, fosfátové nebo citráto-fosfátové pufrovací systémy. Hodnotu pH lze samozřejmě snížit i přidáním samotné kyseliny citronové nebo naopak zvýšit přidáním hydroxidu sodného nebo trometamolu¹⁰.

Příkladem pufrů jsou směsi uvedené v německém receptáři (NRF)²⁹ a Britském kodexu (BPC)³⁰. Citrátový pufr uvedený v NRF obsahuje kyselinu citronovou a její sodnou sůl a jeho účinné rozmezí pH je 2,5 - 6,5. Dle uvedených informací lze pufr sterilizovat v autoklávu, kombinovat se sacharosou, glycerolem, nebo sodnou solí sacharinu²⁹.

Citráto-fosfátový pufr uvedený v BPC obsahuje hydrogenfosforečnan sodný a kyselinu citronovou a stabilizuje v širším rozmezí hodnot od pH 2,2 do 8,0. Rovněž tento pufr lze sterilizovat v autoklávu při 121°C 15 minut (vlastní výsledky).

U látek, které mají sklon k oxido-redukčním rozkladným reakcím, je vhodné zamezit přístupu kyslíku a současně snížit přítomnost iontů těžkých kovů, které jsou podobně jako světlo a teplo katalyzátory reakcí. Pro zamezení přístupu kyslíku se používá

v průmyslu 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. Jsou to látky, které se snáze oxidují než vlastní účinná látka (primární antioxidanty) nebo mají podpůrný efekt, např. vychytáním stopových množství iontů těžkých kovů. Podmínkou účinku je rozpustnost v daném kapalném vehikulu²⁸.

U perorálních vodných roztoků je primárním antioxidantem kyselina askorbová, která má přijatelnou kyselou chuť a není toxická. Je účinná v koncentraci 0,01 – 1 %.²⁸ Působením kyslíku, světla a při pH vyšším než 5 se sama rozkládá na barevné produkty. Již výše zmíněný morfinový nebo kaptoprilový roztok lze stabilizovat i přidáním kyseliny askorbové.

Jako chelatovné látky se nejčastěji používají kyselina edetová (EDTA) a její sodná sůl. Jsou schopny tvořit komplexy s ionty Fe, Cu, Mn v účinné koncentraci 0,01 - 0,1%²². Rovněž další látky, jako kyselina citronová a vinná, které se primárně používají při úpravě pH jako tlumící přísady, mají chelatovné schopnosti a jsou využívány jako sekundární antioxidanty.

Důležitým principem ochrany před oxidací je ochrana před světlem. Tu zajišťuje vhodně zvolený neprůhledný primární (lékovka z hnědého skla) a sekundární obal (papírová skládačka). Použitý obal by měl rovněž minimalizovat možnost mikrobiální kontaminace a umožnit jednoduchou a přesnou aplikaci roztoku nebo suspenze.

5.5 Propranolol a léčba hemangiomatu

Propranolol se řadí mezi neselektivní betablokátory používaný standartně v zahraničí. Mezi základní indikace propranololu u dětí patří léčba hypertenze, arytmií, feochromocytomů, hyperthyreoidismu a profylaxe migrény.³¹ V České republice byla vyvinuta léčivá látka metipranolol (Trimepranol® tbl.), která má velmi podobné farmakologické vlastnosti a žádné léčivé přípravky s obsahem propranololu nejsou tedy v současné době v ČR registrovány.

V roce 2008 publikovali lékaři z dětské nemocnice v Bordeaux³² kazuistiku dětí s infantilním hemangiomem (IH), kterým byl podáván propranolol a následně sledována rychlá regrese tumoru. Infantilní hemangiom patří mezi nejčastější cévní tumory. U většiny z nich není nutná farmakologická léčba vzhledem ke spontánnímu odeznění, nemoc ale může být komplikována řadou závažných doprovodných negativních projevů, jako jsou léze v oblasti dýchacích cest, jater nebo GIT, léze v periorbitální oblasti, případně bolestivé a rychle rostoucí kožní hemangiomy. Léčbou první volby u těchto závažných hemangiomů je systémová léčba kortikoidy úspěšná u 1/3 pacientů, dalšími možnostmi je podávání vinkristinu, interferonu α , aj. K objevení účinku propranololu na IH došlo prakticky náhodou. Francouští lékaři ho použili pro indikaci léčby kardiomyopatie, která se vyvinula u kojence s IH léčeného prednisonem. Krátce po zahájení léčby propranololem si lékaři všimli odbarvení a následné regrese hemangiomu, viz obrázek 2.

Obrázek 2: Fotografie pacienta před a po léčbě propranololem³²



- A. věk:9 týdnů, nasazen propranolol po 4 týdnech léčby systém.steroidy
- B. Věk: 10 týdnů, po 7 dnech léčby propranololem, ukončeno kontinuální podávání steroidů
- C. Věk:6 měsíců, podáván propranolol v dávce 2m/kg/den
- D. Věk: 9 měsíců, ukončení podávání propranololu – VYLÉČENÍ!

Účinek propranololu je nejspíše založen na vazokonstrikci, inhibici angiogeneze a indukci apoptozy.³³ V indikaci IH je dětem podáván perorálně v počáteční dávce 1mg/kg/den rozdělený do 2 – 3 dávek a postupně se zvyšuje na 2mg/kg/den ve stejné frekvenci dávkování. Je nezbytné zpočátku monitorovat glykemií, krevní tlak a srdeční pulz a dětský pacient je tedy několik dní hospitalizován na oddělení. Pokračovací léčba probíhá v domácím prostředí, dávka se upravuje podle aktuální hmotnosti dítěte. Celková doba léčby je individuální. Ve srovnání s doposud používanými léčivy v indikaci IH se tedy propranolol jeví jako bezpečná látka, se kterou mají pediatři 40 let zkušeností v souvislosti s léčbou kardiovaskulárních onemocnění.

Na základě zkušeností z Francie začal být propranolol v indikaci IH používán i v České republice, primárně ve fakultních nemocnicích s pediatrickým zaměřením, jako je např. FN v Motole, FN v Olomouci, FN v Brně.

5.6 Přehled tekutých přípravků s propranololem

V této části bude pozornost zaměřena na dostupné informace o tekutých formulacích s propranololem se zaměřením na uváděnou hodnotu pH přípravku, prokázanou stabilitu přípravku, obsažené pomocné látky s ohledem na možnost podání kojencům od 1 měsíce a chuť přípravku, která je důležitou součástí compliance u malých dětí do 6 let.

Propranolol hydrochlorid (Propranololi hydrochloridum, PRO) je bílý nebo téměř bílý prášek hořké chuti, který se dobře rozpouští ve vodě a ethanolu 96%, rozpustnost je asi 50mg/ml¹⁷. Optimální pH tekutých přípravků by se mělo pohybovat v rozmezí 2,8 – 4, maximální stabilitu vykazuje při pH 3¹⁷.

5.6.1 Přípravky s provedenou stabilitní studií

Přehled perorálních formulací s propranololem na základě literární rešerše uvádí Tabulka 4. V tabulce použité zkratky mají následující význam: propranolol (*PRO*), raspberry syrup BP (*RS*), cherry syrup BP (*CHS*), dny (*d*), formulace (*F₁-F₉*)

Studie 1

Henry a kol.³⁴ (*F₁*) připravovali suspenzi propranololu v koncentraci 1 mg/ml z tablet Inderal 10 mg a komerčně vyráběného vehikula Roxane Diluent for Oral Use, obsahujícího 1% ethanolu, 0,05% sacharinu a 33% polyethylenglykolu (PEG) 8000. Vzorky suspenze byly skladovány v dobře uzavřených tmavých skleněných lékovkách při pokojové teplotě 25°C a při snížené teplotě 2°C po dobu 4 měsíců. Vzorky byly analyzovány pomocí HPLC v časových intervalech: 0, 30, 60, 90 a 120 dnů. Zároveň bylo měřeno pH vzorku a sledována roztřepatelnost suspenze a organoleptický vzhled. Hodnota pH suspenze se pohybovala v rozmezí 3,9 – 4. Autoři nepozorovali žádné změny vzhledu a roztřepatelnost suspenze hodnotili jako zachovanou po celou sledovanou dobu. Byla prokázána stabilita suspenze při obou teplotách po dobu 4 měsíců.

Tato studie zároveň zkoumala možnost tvorby degradačních produktů propranololu při extrémních hodnotách pH 2 a 8,5 a při teplotě 100°C. Pokus potvrdil přítomnost rozkladných produktů propranololu v alkalickém prostředí při pH 8,5 vytvořením malých píků na chromatogramu a změnou zabarvení.

Studie 2

Gupta a Stewart³⁵ (F_2) připravovali jednak suspenzi v koncentraci 0,5 mg/ml z tablet Inderal 20 mg a jednak roztok o stejné koncentraci z injekcí Inderal 1 mg/1ml. Tato stabilitní studie vycházela z předešlé Studie 1³⁴ se záměrem vyzkoušet vehikulum přijatelnější pro perorální podání, bez obsahu PEG 8000, sacharinu a ethanolu. Jako vehikulum pro naředění použili autoři komerčně vyráběný sirup, který obsahoval sacharosu 60% w/v, benzoan sodný v koncentraci 0,1% a blíže neuvedené množství kyseliny citronové.

Připravené vzorky suspenze i roztoku byly podrobeny HPLC analýze, měření pH a organoleptické kontrole v intervalech 0, 15, 30, 61, 92 a 238 dnů. Oba druhy vzorků byly skladovány v tmavých skleněných lékovkách při teplotě 25°C.

Koncentrace propranololu v suspenzi i v roztoku se pohybovala do 99% oproti iniciální hodnotě (0. den) v celém časovém intervalu 238 dní. Studie prokázala stabilitu 0,05% propranololu v tomto vehikulu. Hodnota pH se pohybovala v rozmezí 3,7 - 3,8. Organolepticky zůstávaly oba vzorky po celou dobu beze změny, bez tvorby zákalu, který by naznačoval mikrobiální znečištění.

U žádné z obou studií nebyla hodnocena mikrobiální kontaminace mikrobiologickým testem. Případná kontaminace byla sledována jen organolepticky jako vznik zákalu.

Studie 3

Brown a Kayes³⁶ porovnávali dvě suspenze propranololu připravované z komerčně vyráběných tablet Inderal. První nezdařená formulace, uvedená v Tabulce č. 4 jako vzorek F_3 , obsahovala sacharosu a karmelosu a byla konzervována methyl- a propylparabenem v koncentraci 0,15 a 0,015%. Již po 5 dnech skladování této suspenze při teplotě 20°C došlo k mikrobiální kontaminaci vzorku a vzniku barevných degradačních produktů. Za pravděpodobnou příčinu změn autoři označili reakci propranololu s parabenem, kterou vysvětlili oxidací v postranním řetězci propranololu. Parabeny se tedy ukázaly pro vodné roztoky propranololu jako nevhodné konzervační látky. Druhá suspenze byla konzervována přídavkem přibližně 20 % ethanolu, který se zdál být dostačujícím pro zajištění mikrobiální stability.

Studie 4

Ahmed a kol.³⁷ ($F_4 - F_9$) hodnotili fyzikální a chemickou stabilitu šesti formulací p.o. tekutých lékových forem s propranololem v koncentracích 1, 4 a 5 mg/ml. Předpisy pocházely z 10 australských nemocničních lékáren a byly založené většinou na empirickém základě. Vzorky byly skladovány při třech teplotách 4°C, 30°C a 50°C po dobu 12 týdnů. Vyšší teploty byly zvoleny s ohledem na australské podmínky skladování. Vzorky byly vždy připraveny ve variantách s účinnou látkou ve formě suspenze z komerčně vyráběných tablet Inderal 40 mg a jako slepé vzorky, které obsahovaly jen pomocné látky obsažené v tabletách Inderal. Jako pomocné látky zajišťující viskozitu byly použity sodná sůl karmelosy nebo tragant.

V intervalech 0, 1, 2, 4, 8 a 12 týdnů byly odebírány vzorky k HPLC analýze a k měření pH. Zároveň byly hodnoceny i další stabilitní parametry jako změna barvy (spektrofotometricky), změna viskozity a rozřepatelnost sedimentu. Zvolená HPLC metodika detekovala obsažené množství propranololu látky a protimikrobních přísad benzoanu sodného, methylparabenu a propylparabenu.

U vzorku F_5 obsahujícího karmelosu a parabeny byla zjištěna tvorba zákalu (turbidity) při 30°C a 50°C, což vedlo autory k závěru, že karmelosa není optimální pomocná látka pro stabilizaci suspenze propranololu. Podobně jako Brown a Kayes³⁶ potvrdili, že parabeny nejsou vhodné protimikrobní přísady.

Koncentrace propranololu byla hodnocena i v supernatantu, což umožnilo získat data o efektivitě extrakce účinné látky z tablet. Byla prokázána závislost mezi efektivitou extrakce a pH vzorku. Vzorky F_4 a F_5 s pH = 6,4 měly nejmenší obsah propranololu v supernatantu, zatímco vzorky s nízkým pH (F_7 a F_9) vykazovaly 100% účinnost extrakce propranololu.

Studie byla zhodnocena jako přínosná pro další tvorbu předpisů s propranololem, i když žádná ze studovaných formulací se nejevila jako ideální. Na základě výsledků autoři u některých formulací uvedli dobu, po kterou byl PRO stabilní v uvedeném složení přípravku (poslední řádek Tab. 4).

Ačkoli byla prokázána chemická stabilita propranololu v průběhu až 12 týdnů, řada formulací vykazovala velké změny fyzikální, což značně omezuje použitelnost těchto

přípravků. Z fyzikálních změn byly pozorovány změny pH, precipitace, tvorba zákalu nebo změna barvy. Jako relativně nejvhodnější s ohledem na extrakci propranololu z tablet vyhodnotili autoři formulaci s označením F₉, ve které ovšem došlo k precipitaci a ke změně zbarvení při 30°C ve 4. týdnu a při 50°C po 1 týdnu ve srovnání se slepým vzorkem.

Tabulka 4: Složení formulací přípravků s propranololem uváděných v odborné literatuře

Složení	F ₁ ³⁴	F ₂ ³⁵	F ₃ ³⁶	F ₄ ³⁷	F ₅ ³⁷	F ₆ ³⁷	F ₇ ³⁷	F ₈ ³⁷	F ₉ ³⁷
Koncentrace PRO	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml	5 mg/ml	5 mg/ml	5 mg/ml	1 mg/ml	4 mg/ml	5 mg/ml
Karmelosa Na ⁺			1,0 g		1,0 g				
Tragant						2,5 g		0,75 g	
Kyselina citronová		neuveďeno				0,28 g	0,5 g		1,0 g
Citronan Na ⁺						0,21 g			
Benzoan Na ⁺		0,1 g							0,1 g
Parabeny			MP 0,15 g + PP 0,015 g		neuveďeno				
Chloroform						2,5 ml			
Ethanol 90%								5 ml	
Sacharosa		60 g	20 g						
RS					30 ml				
CHS									40 ml
Prostý sirup						25 ml		ad 100 ml	
Čištěná voda	*	ad 100, ml	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml	25 ml	ad 100 ml
pH	3,9 - 4,0	3,7 - 3,8	neuveďeno	6,2 - 6,42	6,25 - 6,4	3,95	neuveďeno	5,65 - 5,71	neuveďeno
Uvedená stabilita PRO	120 dní při 2° a 25°C	238 dní při 25°C	do 5 dní	-	-	84 dní při 4°, 30°, 50°C	84 dní při 4°C	84 dní při 4, 30, 50°C	-

* použito vehikulum Roxane ad 100,0 ml

5.6.2 Přehled používaných receptur

Propranolol je v zahraničí běžně používaná léčivá látka u dětských i dospělých pacientů. Kromě nové indikace v léčbě hemangiomů, je často podáván jako neselektivní betablokátor při terapii kardiovaskulárních onemocnění. Formulace s propranololem používané v praxi lze tedy najít v receptářích nemocničních lékáren na internetu nebo v tištěné podobě. Byla provedena rešerše takto připravovaných receptur. Jejich složení uvádí souhrně Tabulka 5.

Americká společnost nemocničních lékárníků (ASHP)³⁸ uvádí formulaci s propranololem, která je v Tabulce 5 označená jako F_{10} . Při podrobném prozkoumání složení přípravku se ukázalo, že se v podstatě jedná o formulaci F_2 , kde je původní vehikulum nahrazeno prostým sirupem.

Na Novém Zélandu¹⁴ je možné vysledovat také další receptury, které jsou v Tabulce 5 označené jako F_{11} a F_{12} . Formulace F_{11} prakticky vychází z formulace F_6 , s tím, že místo tragantu byla použita karmelosa, patrně z důvodu změny viskozity referované Ahmedem a kol.³⁷ Podobně formulace F_{12} je analogií receptury F_9 ³⁷, zaměňuje pouze třešňový sirup (Cherry syrup) za prostý sirup. Jako protimikrobní přísady jsou u obou formulací F_{11} a F_{12} použity parabeny s uvedením poznámky o možnosti použití benzoanu sodného v koncentraci 0,1 – 0,2% místo parabenů. Autoři uvádějí doporučenou dobu použitelnosti obou formulací 30 dnů při uchovávání v chladničce, přestože nebyla hodnocena mikrobiální ani fyzikálně-chemická stabilita propranololu v recepturách.

Suspenze propranololu v koncentraci 1 mg/ml dle receptury F_{13} se připravuje v Kanadě³⁹. Při uchovávání v chladničce je doporučená doba použitelnosti 45 dní. Tato receptura je obdobná receptuře F_2 ³⁵, není však použita žádná konzervační přísada, ale pouze prostý sirup.

Španělské internetové stránky zaměřené na pediatrické tekuté lékové formy⁴⁰ uvádějí formulaci s propranololem F_{14} , vycházející rovněž z receptury F_2 ³⁵ s použitím parabenů jako protimikrobní přísady. Doporučená doba použitelnosti je 45 dnů při snížené teplotě.

Poslední studovaná receptura F_{15} pochází z Univerzitní nemocnice Alcorcon v Madridu. Jako výchozí surovina je použit prášek propranololu a místo čištěné vody voda pro injekci. Roztok je ochucen 10 kapkami jahodové příchutě. Receptura vychází patrně z formulace F_9 , doba použitelnosti není uvedena.

Tabulka 5: Přehled formulací s propranololem, využívaných v zahraničí

	F_{10}^{38}	F_{11}^{14}	F_{12}^{14}	F_{13}^{39}	F_{14}^{40}	F_{15}
Koncentrace PRO	5 mg/ml	dle potřeby	5 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml	5 mg/ml
Karmelosa Na ⁺	-	1,0	-	-	-	-
Kyselina citronová	-	0,28	1,0	0,1	0,1	1,0
Citronan Na ⁺	-	0,21	-	-	-	-
Parabeny	-	0,1	0,1	-	0,1	-
Benzoan Na ⁺	-	-	-	-	-	0,1
Prostý sirup	ad 100ml	25 ml	40 ml	ad 100 ml	80 ml	50 ml
Čištěná voda	-	ad 100ml	ad 100ml	2,4 g	ad 100ml	ad 100ml
Uvedená použitelnost	238 dní	30 dní	30 dní	45 dní	45 dní	neuvedena
pH*	-	3,88	2,0	2,6		2,0
chut**	velmi sladká		kyselá	přijatelná	přijatelná	kyselá

* vlastní výsledky

Kromě magistraliter přípravků je v zahraničí dostupný perorální přípravek Propranolol hydrochloride Oral solution⁴¹ ve dvou koncentracích 20 mg/5 ml a 40 mg/5 ml od firmy Roxane Laboratories, Inc. Tento přípravek je určen primárně dospělým pacientům, obsahuje kromě vody ethanol, propylenglykol, kyselinu citronovou, sodnou sůl edetanu, sorbitol, sodnou sůl sacharinu a protimikrobní látky propylparaben a metylparaben. Pro pediatrickou populaci není vhodný z hlediska koncentrace a obsažených pomocných látek.

Druhým tekutým léčivým přípravkem dostupným v Evropě je Chlorhydrate de propranolol Pierre Fabre Dermatologie 3,75 mg/ml⁴². Byl vyvinut ve spolupráci s klinikou v Bordeaux speciálně pro léčbu hemangiomu a na trhu se objevil na jaře 2011. Obsahuje vodu, hydroxyethylcelulosu, kyselinu citronovou, sodnou sůl sacharinu, propionát sodný a vanilkové nebo jahodové aroma. V současné době je přípravek ve fázi klinického zkoušení.

6 Experimentální část

6.1 Použitá zařízení

Váhy: KERN EW 150-3M, *Kern & Sohn GmbH, Německo, d=1 mg*

KERN EW 1500-2M, *Kern & Sohn GmbH, Německo, d=10 mg*

Strojek pro přípravu tobolek č.1 pro 100 ks, Heros, Česká republika

Autokláv PS 20 A, *Chirana, Česká republika*

PH metr WTW- 538, *WTW GmbH, Německo*

6.2 Použité suroviny

<u>Název látky</u>	<u>Kvalita / LF</u>	<u>Dodavatel</u>
Acidum citricum monohydricum	Ph.Eur. 6.0	Dr.Kulich Pharma
Lactosum monohydricum	Ph.Eur. 6.5	Dr.Kulich Pharma
Methylcelulosum	Ph.Eur. 6.3	Dr.Kulich Pharma
Natrii benzoas	ČL 2009	Fagron
Natrii hydrogenphosphas dodecahydricus	Ph.Eur. 6.1	Dr.Kulich Pharma
Oryzae amyllum	Ph.Eur. 6.3	Dr.Kulich Pharma
Propranololi hydrochloridum	Ph.Eur. 7.0	Dr.Kulich Pharma
Propranolol STADA 40 mg tbl.100	Registrován v Německu	Stada, Německo
Saccharosum	Ph.Eur. 7.0	Dr.Kulich Pharma
Sacharinum natricum	Ph.Eur. 7.0	Dr.Kulich Pharma
Silica colloidalis anhydrica	Ph.Eur. 6.0	Dr.Kulich Pharma
Sterile Water for inj.		Fresenius
Tritici amyllum	ČL 2009	Fagron
Tvrde želatinové tobolky	PN-IC-02	Noventis

Pomocné látky v Propranolol STADA 40mg (dle příbalové informace výrobce):

Cellulosum microcristallinum, Crospovidonum, Lactosum monohydricum,

Magnesium stearas, Maydis amyllum, Povidonum K30, Silicium dioxid

Kalibrační roztoky pro měření pH:

KA-direct, technický pufr TB4 (pH 4,01)

KA-direct, technický pufr TB7 (pH 7,00)

Složení plniva do tobolek:

Lactosum monohydricum 299,0 g

Oryzae amyllum 350,0 g

Tritici amylum	350,0 g
Silica coloidalis anhydrica	1,0 g

6.3 Použité metody

6.3.1 Příprava perorálních tobolek

K přípravě perorálních tobolek byly jako výchozí surovina použity tablety Propranolol Stada s obsahem propranololu 40 mg.

Tobolky byly připravovány hmotnostně. Použité tobolky č.1 mají objem 0,48 ml, což odpovídalo 0,3 g zásobního plniva. Po důkladném rozmělnění tablet byl prášek v melaminové třence postupně smísen s předem připraveným plnivem až do požadovaného množství.

Připravila jsem tobolky s obsahem 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg a 8 mg PRO v počtu po 80 - 100 kusech tak, aby se původní tableta nemusela púlit. Počet výchozích tablet Propranololu, jejich hmotnost a množství plniva je uvedeno v Tabulce 6.

Tabulka 6: Složení tobolek připravených z registrovaných tablet Propranolol 40 mg

Obsah PRO v tobolce	Počet tablet	Hmotnost tablet	Objem výsledné směsi	Hmotnost výsledné směsi	Výsledný počet tobolek
2 mg	5 tbl	0,5 g	48 ml	30,0 g	100
3 mg	6 tbl	0,6 g	38,4 ml	24,0 g	80
4 mg	10 tbl	1,0 g	48 ml	30,0 g	100
5 mg	12 tbl	1,2 g	46 ml	28,8 g	96
6 mg	15 tbl	1,5 g	48 ml	30,0 g	100
7 mg	14 tbl	1,4 g	38,4 ml	24,0 g	80
8 mg	20 tbl	2,0 g	48 ml	30,0 g	100

6.3.2 Měření pH

K měření pH jsem použila digitální pH-metr WTW - 538 opatřený skleněnou elektrodou. Veškeré hodnocené vzorky byly měřeny při teplotě $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Před každým měřením pH vzorků je potřeba nakalibrovat pH metr pomocí kalibračních roztoků na pH 4 a 7.

Hodnotu pH jsem měřila vždy do 1 hodiny po přípravě vzorku (čas $t = 0$ dní) a dále ve zvolených časových intervalech. Každý vzorek v přípravné fázi práce jsem měřila jednou.

Při měření jednotlivých vzorků jsem postupovala tak, že jsem 20-50ml měřeného vzorku nalila do kádinky, ponořila elektrodu pH-metru a vyčkala na ustálení hodnoty na displeji. Doba ustálení byla delší u vzorků, které obsahovaly prostý sirup.

Po každém měření jsem elektrodu i teplotní čidlo důkladně opláchla čištěnou vodou a osušila. Elektrodu jsem uzavřela do nádobky naplněné nasyceným roztokem chloridu draselného.

6.3.3 Hodnocení roztřepatelnosti suspenze

Fyzikální stabilita připravených suspenzí byla hodnocena subjektivním posouzením roztřepatelnosti sedimentu. Lékovku se vzorkem jsem 5x převrátila dnem vzhůru a pozorovala, zda na dně nezůstal neroztřepatelný zbytek a zda je stabilita roztřepané suspenze dostatečná ke správnému odebrání dávky.

6.3.4 Příprava používaných vehikul

Pro přípravu roztoků a suspenzí PRO byla vždy použita sterilní voda na injekci.

Roztok kyseliny citronové (C)

Složení:

Acidum citricum monohydricum	q.s.
Aqua pro injectione	ad 100,0 g

Postup:

Připravovala jsem roztoky v koncentraci 0,1; 0,3; 0,4; 0,5 nebo 25,0%. Navážené množství kyseliny citronové se rozpustí ve skleněné kádince za obvyčejné teploty ve

vodě na injekci. Vzniklý roztok se důkladně promísí. Roztoky jsem připravovala v čase potřeby.

Citrátový pufr pH 3 (CP)

*Složení:*²⁹

Acidum citricum monohydricum	5,74 g
Natrii citras dihydricum	1,76 g
Aqua pro injectione	ad 100,0 g

Postup:

Navážené množství kyseliny citronové a citrátu sodného se rozpustí ve skleněné kádince za obvyčejné teploty ve vodě na injekci. Vzniklý roztok se důkladně promísí. Roztok jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě, při teplotě $4^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 měsíce.

Citráto-fosfátový pufr pH 3 (CPP)

*Složení:*³⁰

Acidum citricum monohydricum	1,67 g
Natrii hydrogenophosphas dodecahydricus	1,47 g
Aqua pro injectione	ad 100,0 g

Postup:

Navážené množství kyseliny citronové a dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného se rozpustí ve skleněné kádince za obvyčejné teploty ve vodě na injekci. Vzniklý roztok se důkladně promísí. Roztok jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě, při teplotě $4^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 měsíce.

Prostý sirup (D)

*Složení:*⁸

Saccharosum	64,0 g
Aqua pro injectione	36,0 g

Postup:

Sacharosa se za stálého míchání rozpustí v čištěné vodě zahřáté na asi 80°C a potom se krátce povaří. Pěna se odstraní a sirup se zfiltruje přes několik vrstev gázy. Plní se do suché vysterilizované lékovky, dováží se odpařená voda a ihned se uzavře. Po ochlazení jsem sirup dobře promísila.

Připravený sirup jsem uchovávala v dobře uzavřené nádobě, v chladničce při 10°C ± 0,5°C nejdéle 3 měsíce.

Methylcelulosový sliz (MC)

Složení:

Methylcelulosum	1,5 g
Aqua pro injectione	ad 100,0 g

Postup:

Přibližně třetinu horké vody na injekci jsem zahřála na 80 - 90°C a na hladinu nasypala naváženou methylcelulosu. Po jejím smáčení a důkladném promíchání jsem doplnila chladnou vodou na injekci do požadovaného množství. Přípravu jsem realizovala přímo v NTS lahvích, ve kterých jsem pak sliz sterilizovala v autoklávu při 121°C 15 minut. Při chladnutí je třeba sliz protřepávat, aby bylo zajištěno rozpuštění částic methylcelulosy a jeho homogenita. Připravený sliz jsem uchovávala v chladničce při teplotě 10°C ± 0,5°C.

Uvedená vehikula byla použita na přípravu vzorků suspenze a/nebo roztoku propranolol hydrochloridu (PRO). V případě jejich kombinace byla vehikula mísená v poměru 1:1 objemově (v/v).

Pokud se u zvoleného vehikula lišily použité koncentrace, jsou vyznačeny v kódu číslem, např. C0,1, C0,5 nebo C25 označuje 0,1%, 0,5% nebo 25% roztok kyseliny citronové. Podobně jsou vyznačeny rozdílné koncentrace PRO v mg/ml (PRO1, PRO2, PRO5) a benzoanu sodného v hmotnostně-objemových % ve finální směsi (B0,1 nebo B0,05). Např. kód PRO2SUCPPD označuje suspenzi propranololu 2 mg/ml ve směsi citráto-fosfátového pufru a prostého sirupu 1:1.

Tabulka 7: Tabulka označení složek použitých při kódování vzorků

Kód	Složení
A	voda na injekci
B	benzoan sodný
C	kyselina citronová
CP	citrátový pufr pH3
CPP	citráto-fosfátový pufr pH3
D	prostý sirup ČL2009
MC	methylcelulosový sliz 1,5%
PRORO	propranolol roztok
PROSU	propranolol suspenze
S	sacharin sodná sůl

6.3.5 Příprava vzorků

Příprava suspenze propranololu

Připravila jsem suspenze propranolol hydrochloridu (PROSU) s obsahem 1, 2 nebo 5 mg/ml.

Nejprve jsem odpovídající počet tablet Propranolol 40mg důkladně rozdrobila v melaminové třence pomocí těrky. K prášku jsem přidala malé množství vody na injekci a roztok kyseliny citronové nebo pufr, a smísila za vzniku koncentrované suspenze. Při přípravě konzervované verze jsem ve vodném vehikulu (pufru) nejprve rozpustila benzoan sodný. Poté jsem směs přenesla do odměrného válce a dále za míchání přidávala zvolená vehikula (Tab. 8), případně jejich kombinace. Aby nebylo nutné pūlit tablety a nedocházelo k chybám v obsahu PRO, byl výsledný objem přípravku vždy 120,0 ml.

Vzorky byly uchovávány v dobře uzavřených tmavých lékovkách při teplotě 4°C ± 0,5°C. Ve zvolených časových intervalech byly vzorky použity k měření pH.

Příprava roztoku propranololu

Roztok propranolol hydrochloridu (PRORO) s obsahem 2 mg/ml jsem připravila rozpuštěním 0,2 g PRO, ve zvoleném vodném vehikulu za laboratorní teploty a doplněním prostým sirupem do celkového objemu 100 ml. Při přípravě konzervované verze jsem ve vodném vehikulu (pufru) rozpustila také benzoan sodný (B).

U vzorků, kde byl prostý sirup nahrazen sodnou solí sacharinu (S), jsem ve vodném vehikulu rozpustila za laboratorní teploty všechny rozpustné suroviny (PRO, S, příp. B) a doplnila vodou na injekci do celkového množství 100,0 g, které v tomto případě odpovídá objemu 100 ml.

Celkem jsem připravila 5 vzorků (V1-V5) suspenzí PRO k ověření používaných formulací, 9 vzorků suspenzí PRO s upraveným nebo nově navrženým složením, včetně vehikul (V6-V14) a 14 vzorků roztoků PRO, včetně vehikul (V15-V28). Všechny připravené vzorky byly uchovávány v dobře uzavřených tmavých láhvkách při teplotě $4^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Ve zvolených časových intervalech byly použity k měření pH. Výsledky měření pH v čase $t = 0$ dní a vlastnosti přípravků jsou shrnuty v Tab. 8–13.

7 VÝSLEDKY A DISKUZE

Propranolol je neselektivní betablokátor, používaný v zahraničí primárně v terapii kardiologických poruch.³¹ V nedávné době byl po náhodném zjištění seznam indikací rozšířen také o terapii infantilního hemangiomu (IH).³² Tato choroba postihuje především dětské pacienty a je často doprovázena řadou komplikací. Na základě pozitivních zkušeností se používání propranololu v indikaci IH rozšířilo i do České republiky.

Na počátku této práce byl propranolol hydrochlorid jako účinná látka pro léčbu hemangiomů u kojenců a malých dětí dostupný v České republice pouze ve formě tablet Propranolol 40 mg firmy Stada. Tento přípravek u nás není registrován a podléhá pravidlům pro mimořádný dovoz. Rozdrcením potřebného množství tablet byly v lékárně připravovány tvrdé želatinové tobolky s obsahem propranololu 2 - 8 mg v jedné dávce. Protože tobolky byly určeny dětským pacientům, musel být obsah tobolky před podáním dítěti vysypán a smísen se stravou nebo nápojem. Želatinová tobolka v tomto případě tedy slouží jako primární obal. Postup přípravy tobolek je uvedený v experimentální části a jejich složení je shrnuto v Tab. 6.

Nespornou výhodou tobolek připravených v lékárně je možnost deklarovat jejich stabilitu po dobu 3 měsíců při uchovávání v suchu. Naopak nevýhodou této lékové formy, zvláště v případě výše uvedené indikace propranololu, je fixní dávka. Přitom primárním požadavkem terapie je postupné individuální zvyšování dávky během 1. týdne léčby, po kterém následuje dlouhodobá terapie (měsíce) vyžadující další postupnou úpravu dávek spolu s nárůstem přirozené hmotnosti dítěte.³³ S ohledem na přibývajícím množství pacientů dětské kliniky FN v Motole se příprava tobolek s propranololem s různým obsahem léčiva v celkovém počtu cca 2000 kusů měsíčně stala velkou zátěží pro nemocniční lékárnou.

Především z těchto důvodů, ale také vzhledem k požadavku flexibilnějších úprav dávkování pro aplikaci dětem v širokém rozmezí věku od 14 dní po cca 6 let, byla studována možnost přípravy suspenze PRO z dostupných tablet Propranolol 40mg Stada. Cílem této práce bylo vybrat složení vehikula pro přípravu suspenze, případně roztoku propranolol hydrochloridu a zhodnotit jeho vlastnosti a stabilitu.

Propranolol hydrochlorid je dobře rozpustný ve vodě. Jeho roztoky jsou stabilní při pH 2,8 – 4,0 s maximem stability při pH = 3. Při zvyšujícím se pH dochází k jeho rozkladu.¹⁷ Byla provedena rešerše výsledků formulací obsahujících PRO, které byly publikovány v odborném tisku, a receptur používaných v zahraničních lékárnách. Při výběru použitelných receptur byl hlavní důraz kladen na složení přípravku s ohledem na jejich nezávadnost pro dětský organismus, chemickou a fyzikální stabilitu účinné látky, zajištění mikrobiální nezávadnosti přípravku a v neposlední řadě na přijatelnou chuť přípravku jako jedné ze základních podmínek compliance pediatrických pacientů.

Práci jsem zahájila koncem roku 2010 měřením pH vody a vodné suspenze PRO. Jako základní vehikulum byla použita sterilní voda na injekci (Sterile Water for inj. firmy Fresenius). Na Oddělení kontroly a laboratorních diagnostik nemocniční lékárny v Motole bylo experimentálně zjištěno pH 5,55. Čerstvě destilovaná čištěná voda (Aqua purificata) měla pH mezi 5,42 a 5,78 dle typu přístroje. Měření pH vodné suspenze PRO v koncentraci 2 a 5 mg/ml jsem zjistila hodnoty 6,34, resp. 6,55 v čase $t = 0$ dní, což odpovídalo literárním informacím.³⁷ Suspenze měly výrazně hořkou chuť a rychle sedimentovaly. Přípravky byly skladovány v dobře uzavřené lékovce při teplotě 2 – 8°C a v průběhu skladování po dobu 1 měsíce docházelo jen k mírnému kolísání pH v rozmezí 5,9 - 6,6.

7.1 Ověření používaných tekutých formulací propranolu

Tabulka 4 v přehledu uvádí složení přípravků s PRO na základě literární rešerše. V publikovaných studiích^{34,35,36,37} byla posuzována stabilita PRO jednak vizuálním hodnocením fyzikálních změn a jednak pomocí kapalinové chromatografie (HPLC). Pro využití v pediatrii a tedy pro účely této rigorózní práce bylo nutné posoudit složení a vyloučit formulace obsahující nevhodné přísady, např. ethanol (*F8*). Řada z prací rovněž zmiňuje problematickou stabilitu PRO, především v kombinaci s parabeny nebo viskozitní přísadou (*F3*, *F5*)^{36,37}.

Dalším problémem, který bylo třeba řešit, jsou použitá komerční vehikula. Ve Studii 2³⁵ (*F2* v Tab. 4) bylo použito vehikulum, které je v dalších pracech chybně interpretováno jako prostý sirup (Simple Syrup USP³⁸). Ten má však rozdílnou

koncentraci sacharosu a neobsahuje kyselinu citronovou ani benzoan sodný. Na tuto okolnost upozornili Rooney and Creurer⁴³. Svým složením odpovídá Simple Syrup USP (85% w/v = 65% w/w) prostému sirupu ČL 2009 (Sirupus simplex). Využití samotného prostého sirupu pro stabilizaci tekutého přípravku s PRO je problematické, neboť hodnota pH zjištěná pro prostý sirup (Simple Syrup) se pohybuje v rozmezí 5-7²², zatímco podmínkou zachování stability PRO je udržení pH na hodnotě 3¹⁷. Rovněž prostý sirup (Sirupus simplex ČL 2009), používaný v této práci, měl nevyhovující hodnotu pH 5,5.

Z literární řešerše vyplynulo, že vhodnými pomocnými látkami pro složení vehikula pro pediatrický tekutý přípravek je voda, kyselina citronová, prostý sirup, případně také methylcelulosový sliz. Protože přípravky jsou určeny pro dětské pacienty od 14 dnů věku s péčí na lůžkovém oddělení i v domácím ošetřování, bylo nutné uvažovat o formulaci přípravku bez protimikrobní látky i s protimikrobní látkou. Při přípravě perorální suspenze jsem vycházela z dostupných tablet Propranolol Stada 40 mg.

Perorální suspenzi jsem připravila v hmotnostně – objemové koncentraci, která je vhodnější s ohledem na objemové dávkování přípravku. Tato příprava vyžaduje zohlednění hustoty vehikula. V tomto případě se to týká především prostého sirupu, kdy jednomu mililitru sirupu odpovídá hmotnost 1,3 gramu. Jeden mililitr výsledné suspenze pak obsahoval 1, 2 nebo 5 mg propranololu.

Připravila jsem vzorky suspenze PRO označené VI-V5 na základě formulace F_{13} . Jejich složení a vlastnosti jsou uvedeny v Tab. 8. Vzorky VI - V4 jsou složením stejné, liší se pouze obsahem propranololu a kyseliny citronové. Hodnoty pH byly měřeny ihned po přípravě (čas $t = 0$ dní). Chut' vzorků jsem hodnotila subjektivně.

Tabulka 8: Složení a hodnocení vzorků suspenzí propranololu V1 - V5 v čase 0

Vzorek	V1	V2	V3	V4	V5
PRO	1 mg/ml	-	2 mg/ml	5 mg/ml	2 mg/ml
A	2,4 ml	2,4 ml	2,4 ml	2,4 ml	2,4 ml
C25	0,5 g	0,25 g	0,25 g	0,25 g	0,25 g
D	ad 120,0 ml	ad 120,0 ml	ad 120,0 ml	ad 120,0 ml	36,0 g
MC	-	-	-	-	ad 120,0 ml
pH	2,65	3,00	2,99	3,04	3,08
Chuť	velmi sladká	velmi sladká	velmi sladká	velmi sladká	nahořklá

Vzorek 1 (V1) byl připraven podle receptury F_{13} ³⁹ používané v Kanadě a USA a prakticky vycházející z formulace F_2 .³⁵ Suspenze jsem připravila způsobem popsaným v praktické části, po vzniku jemné pasty jsem přidala 25% roztok kyseliny citronové pro zvýšení extrakce propranololu z tablet a následně za stálého míchání jsem přidávala postupně prostý sirup a do celkového objemu doplnila v odměrném válci. Vzniklá suspenze byla dostatečně viskózní, dobře roztřepatelná, chuťově velice sladká. K ustálení pH metru bylo třeba minimálně 10 minut vzhledem k vyšší viskozitě vzorku. Naměřené hodnoty pH 2,65 byly s ohledem na optimální pH¹⁷ nízké.

Vzorek 2 (V2) neobsahoval účinnou látku, ale sloužil k optimalizaci množství kyseliny citronové upravující pH vzorku na hodnotu pH 3. Vzorky 3 a 4 byly připraveny stejným způsobem jako V2, lišily se pouze použitou koncentrací PRO. Nižší hodnota pH u V1 v kontrastu s ostatními formulacemi vyplývá z vyššího obsahu kyseliny citronové.

Vzorky byly uchovávány při snížené teplotě s ohledem na skutečnost, že neobsahovaly protimikrobní přísadu. Ve stanovených intervalech až do 12. týdne byly sledovány změny pH. Výsledky měření pH jsou uvedeny v Tab. 9. Hodnoty pH se v průběhu sledované doby příliš neměnily, barva a roztřepatelnost suspenze zůstávaly stejné.

Tabulka 9: Výsledky měření pH vzorků V1 – V5 v čase 0 – 12 týdnů

Vzorek č.	V1	V2	V3	V4	V5
0. den	2,65	3,00	2,99	3,04	3,08
10. den	2,69	3,05	3,00	3,02	3,06
20. den	2,67	-	3,05	3,02	-
28. den	-	-	3,01	3,00	-
35. den	-	-	3,03	2,97	-
49. den	-	-	3,07	3,00	-
56. den	-	-	2,90	2,97	-
70. den	-	-	2,87	2,97	-
84. den	-	-	2,94	2,96	-

Formulace V3 a V4 v zásadě splňují technologické požadavky týkající se fyzikálně-chemické stability suspenze. Prostý sirup díky vysokému obsahu sacharosy zajišťuje potřebnou mikrobiální stabilitu i bez přidání protimikrobních přísad a zároveň svou vyšší viskozitou reprezentuje vhodné suspenzní vehikulum. V průběhu používání tohoto léčivého přípravku však dochází k tvorbě cukerné zátky, což znesnadňuje aplikaci.

Pediatry byla nakonec receptura V1 a V3 zamítnuta z důvodu vysokého obsahu sacharosy a tedy velmi sladké chuti. Kromě potenciálního kariogenního účinku⁴⁴ je nevýhodná i vysoká osmolarita při podávání novorozencům.

Proto jsem přistoupila k úpravě složení V3. Ve vzorku V5 jsem použila stejné množství kyseliny citronové zajišťující optimální pH, ale snížila jsem množství sirupu. K úpravě viskozity jsem použila methylcelulosový sliz. Receptura vyhovovala po stránce technologické, měla dobrou roztřepatelnost, nižší obsah sacharozy, tedy i nižší osmolalitu, daleko více se však projevila hořká chuť léčiva.

Dospěla jsem k názoru, že žádná z výše uvedených receptur nespĺňuje zcela kriteria na vhodnou perorální tekutinu s propranololem pro pediatrickou populaci ve variantě bez protimikrobní přísady.

7.2 Navržené formulace suspenzí propranololu

Vzhledem k požadavku pediatrů týkající se minimální tříměsíční stability přípravku, bylo nezbytné uvažovat o zajištění mikrobiologické stability přidáním protimikrobní přísady.

Uvedené receptury používané v zahraničí vychází nejčastěji z již prezentovaných stabilitních studií. V polovině studovaných formulací (*F11*, *F12*, *F14*) je použita nevhodná protimikrobní přísada parabenů^{14,40} a dvě z nich (*F10*, *F13*) jsou překvapivě připravovány bez protimikrobního zajištění, přestože uváděná doba použitelnosti je poměrně dlouhá (238, resp. 45 dní)^{38,39}. U žádné z receptur používané v zahraničí však nebyla provedena stabilitní studie.

Na základě literární reference interakce parabenů s PRO,³⁶ byl jako vhodnější protimikrobní látka vybrán benzoan sodný. Jeho protimikrobní účinnost je zajištěna při koncentraci 0,1%, při nižším pH se jeho účinnost zvyšuje a je postačující i koncentrace 0,05%.²⁵ Při formulaci bylo nutné zohlednit jeho alkalizační vliv na hodnotu pH.²⁴ Po jeho přidání k vehikulu obsahujícího pouze kyselinu citronovou se pH výsledného roztoku zvyšuje (Tab. 12). Tomu lze předejít použitím pufru jako součásti vehikula. Pro udržení pH suspenzí byl využit citrátový nebo citrátový fosfátový pufr.

Pro hodnocení kapacity pufru a jeho stálosti v kombinaci s ostatními přísadami ve formulaci jsem připravila celkem 9 základních vzorků vehikul a suspenzí PRO, které jsem označila *V6* - *V14*. Jejich složení a vlastnosti uvádí Tabulka 10. Při kódování složení vzorků byly využity kódy z Tab. 7.

Tabulka 10: Složení a vlastnosti suspenzí propranololu a použitých vehikul

Vzorek	Složení	pH v t = 0 dní	chuť
V6	CP	2,92	velmi kyselá
V7	CPD	2,95	sladko-kyselá
V8	PRO2SUCPD	2,95	sladko-kyselá
V9	CPP	3,05	kyselá
V10	CPPD	3,08	sladko-kyselá
V11	PRO2SUCPPD	3,07	sladko-kyselá
V12	CPPB0,1	3,14	kyselá
V13	CPPDB0,1	3,35	sladko-kyselá
V14	PRO2SUCPPDB0,1	3,26	sladko-kyselá

Připravila jsem vzorky, které obsahovaly citrátový (V6) nebo citráto-fosfátový pufr (V9), případně v kombinaci s prostým sirupem (V7, V10) a hodnotila jsem pH a chuť. Tyto směsi pak byly použity jako vehikula pro suspenzi propranololu o obsahu 2 mg/ml, v Tabulkách 10 a 11 označené jako vzorky V8 a V11. Z naměřených hodnot pH vyplývá, že oba pufrы mají dostatečnou pufrovací kapacitu, po přidání prostého sirupu a propranololu došlo ke změně v pH o 0,03. Vzhledem k lepší chuti a nižšímu obsahu kyseliny citronové jsem nakonec k dalšímu studiu vybrala citráto-fosfátový pufr.

Rozpuštěním 0,1% benzoanu sodného v citráto-fosfátovém pufru za pokojové teploty byl připraven vzorek V12 s hodnotou pH 3,14 a vzorek V13 s hodnotou pH 3,35, ve kterém byl benzoan sodný rozpuštěn ve směsi citráto-fosfátového pufru a prostého sirupu 1:1. Přestože u obou vzorků došlo k mírnému zvýšení oproti samotnému vehikulu (V9, V10), zůstávalo pH v rozmezí 2,8-3,5, doporučeném pro PRO¹⁷. Suspenze PRO ve výsledné koncentraci 2 mg/ml ve směsi citráto-fosfátového pufru a prostého sirupu s přídavkem benzoanu sodného (V14) měla pH 3,26 a vhodnou chuť, neboť sladkokyselá vehikulum maskovalo hořkou chuť propranololu i benzoanu sodného.

Vzorky V6 - V14 byly uchovávány při snížené teplotě podobně jako předchozí vzorky V1 - V5. Ve stanovených intervalech až do 7. týdne byly sledovány změny

pH. Výsledky měření jsou uvedeny v Tabulce 11. Hodnoty pH se v průběhu sledované doby výrazně neměnily, stejně jako roztřepatelnost a vzhled suspenze. Vzhledem k dobré rozpustnosti PRO je možné považovat hodnocení roztřepatelnosti suspenze za formální, neboť PRO se ve vehikulu rozpustí a zbylé pomocné látky z tablet, tvořící sediment, jsou do jisté míry balastní³⁷.

Tabulka 11: Výsledky měření pH vzorků V6 – V14 v čase 0 – 7 týdnů

t (dny)	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
0	2,92	2,95	2,95	3,05	3,08	3,07	3,14	3,35	3,26
1	2,93	2,95	-	3,06	3,07	-	-	-	3,24
7	-	-	-	-	-	-	3,14	3,26	3,28
14	2,96	3,0	3,0	3,08	3,11	3,1	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	3,13	3,25	3,26
28	2,93	2,95	2,95	3,05	3,06	3,05	-	-	3,28
35	-	-	-	3,05	3,09	3,07	3,2	3,27	-
49	-	-	-	-	3,04	3,06	3,16	3,26	3,29

U vzorku VII, který neobsahoval protimikrobní přísadu, byla po 12 týdnech provedena firmou Itest plus s.r.o. zkouška mikrobiálního znečištění dle Ph.Eur.⁷⁴⁵. Vzorek vyhověl požadavkům zkoušky na mikrobiální kvalitu vodných přípravků pro perorální podání⁸. Stejně zkoušce vyhověl po 8 týdnech skladování i vzorek V14 s přídatkem 0,1% benzoanu sodného.

Směs citráto-fosfátového pufru s prostým sirupem v poměru 1:1 (v/v) se jeví jako optimální vehikulum z hlediska zajištění fyzikálně-chemické stability přípravku. Suspenze je snadno roztřepatelná a dostatečná viskozita vehikula zajišťuje správné dávkování přípravku. Citráto-fosfátový pufr zároveň udržuje hodnoty pH v optimálním rozmezí i po přidání účinné látky propranololu a protimikrobní přísady benzoanu sodného po dobu minimálně 7 týdnů. Vyhovující je rovněž sladko-kyselá chuť přípravku. Suspenze propranololu v tomto vehikulu s protimikrobní přísadou i bez ní vykazovaly rovněž mikrobiální stabilitu při skladování za snížené teploty.

7.3 Navržené formulace roztoků propranololu

Po zajištění dovozu substance propranololu hydrochloridu v lékopisné kvalitě byly tablety Propranolol Stada 40 mg nahrazeny léčivou látkou. Z této substance jsem v další fázi práce připravovala roztoky. K přípravě jsem použila vybraná vehikula, která se v předchozích krocích jevila jako optimální, a která obsahovala buď citráto-fosfátový pufr nebo kyselinu citronovou a prostý sirup nebo sodnou sůl sacharinu. Opět jsem připravila roztoky bez přísady protimikrobní látky nebo s přísadou benzoanu sodného v koncentraci 0,1 % nebo 0,05%. Z pohledu náročnosti přípravy, fyzikální stability i dávkování je roztok výhodnější lékovou formou než suspenze. Připravila jsem celkem 14 základních vzorků roztoků PRO a vehikul, které jsem označila V15 – V28. Jejich složení a vlastnosti uvádí Tabulka 12. Při kódování složení vzorků byly využity kódy z Tab. 7.

Tabulka 12: Složení a vlastnosti roztoků propranololu a použitých vehikul

Vzorek	Složení	pH v t=0 dní	chut'
V15	CPPD	3,00	sladko-kyselá
V16	PRO2ROCPPD	3,02	sladko-kyselá
V17	PRO2ROCPPDB0,05	3,05	sladko-kyselá
V18	PRO8ROCPPDB0,05	3,09	sladko-kyselá, hořká
V19	C0,1D	2,92	sladká
V20	PRO2ROC0,1D	2,88	sladká, nahořklá
V21	PRO2ROC0,1DB0,05	3,72	sladká, nahořklá
V22	C0,4D	2,47	sladko-kyselá
V23	PRO2ROC0,4D	2,46	sladko-kyselá, nahořklá
V24	PRO2ROC0,4DB0,05	2,85	sladko-kyselá, nahořklá
V25	PRO2ROCPPAS0,05B0,05	3,07	kyselo- hořká
V26	PRO2ROC0,4AS0,1B0,05	2,96	sladko-hořká
V27	PRO8ROC0,4AS0,1B0,05	2,87	hořká
V28	PRO8ROCPPS0,1B0,05	3,04	kyselo-hořká

Citráto-fosfátový pufr (CPP) byl připraven dle postupu uvedeného v experimentální části ve větším množství, celkem 1000,0 g, a následně sterilizován v autoklávu při 120°C 30 minut. Kromě kontrolního měření pH bylo provedeno na Oddělení kontroly a laboratorních diagnostik nemocniční lékárny FN v Motole stanovení obsahu kyseliny citronové alkalimetry. Obsah kyseliny citronové (1,6 %) před a po autoklávování se nezměnil, stejně jako hodnota pH (3,01). To svědčí o tepelné stabilitě roztoku. Možnost autoklávování roztoku je z hlediska praxe velmi důležitá s ohledem na mikrobiální stabilitu a delší dobu použitelnosti vehikula.

Podobně jako v předchozím adekvátním vzorku suspenze (*VI0 a VI1* v Tab. 10) se po smísení CPP s prostým sirupem hodnota pH nezměnila (*VI5* v Tab. 12) a vhodné pH měl i roztok obsahující PRO 2 mg/ml (vzorek *VI6*).

Na základě literárních zdrojů²⁵, výsledků zkoušky mikrobiálního znečištění firmy ITEST a v neposlední řadě z důvodu minimalizace zátěže dětského organismu jsem se rozhodla oproti suspenzi PRO s 0,1% přísadou benzoanu sodného (*VI4*) připravit vzorky roztoků se sníženou koncentrací benzoanu sodného, tj. 0,05% w/v. Vzorek (*VI7*) byl připraven rozpuštěním PRO v citráto-fosfátovém pufru a následném rozpuštění benzoanu sodného v tomto roztoku za obvyčejné teploty. Po úplném rozpuštění obou látek byl přidán prostý sirup do požadovaného objemu a výsledný roztok dobře promíchán. Hodnota pH vykazovala minimální zvýšení na 3,05, jak je uvedeno v Tabulce 12.

Kromě vzorků *VI5 – VI8* uvedených v Tabulce 12 byly zkoušeny rovněž další modifikace CPP vehikula. Snížení koncentrace pufru na polovinu, resp. čtvrtinu, přidávkem vody na injekci bylo teoreticky zajímavé z hlediska nižšího obsahu pomocných látek ve výsledném přípravku. Bohužel se tyto modifikace neosvědčily, neboť nevykazovaly zdaleka tak dobrou pufrovací kapacitu a po přidání prostého sirupu, propranol hydrochloridu a benzoanu sodného došlo k výraznějšímu posunu pH na alkalickou stranu, což by mohlo snížit stabilitu přípravku.¹⁷

Další možností modifikace vehikula pro PRO byla úprava pH přípravku pomocí roztoku kyseliny citronové namísto CPP pufru. Kyselina citronová je obsažena v komerčních tekutých přípravcích s propranololem^{41,42} a v koncentraci 0,1-1% byla

použita k úpravě pH u formulací *F7*, *F9* (Tab. 4) nebo formulací *F12-F15* (Tab. 5). Kromě úpravy pH zajišťuje kyselé prostředí i snazší extrakci účinné látky z komerčních tablet při přípravě suspenze³⁷. Formulace, které obsahovaly 1% kyselinu citronovou, měly ovšem velmi nízké hodnoty pH 2 (Tab. 5, vlastní experimentální výsledky).

Proto jsem zvolila roztoky kyseliny citronové s nižší koncentrací v rozsahu 0,1 - 0,5% w/w. Tyto roztoky jsem využila jako rozpouštědlo pro benzoan sodný a propranolol a poté smísila s prostým sirupem v poměru 1:1 objemově. Měřila jsem hodnoty pH těchto roztoků a hodnotila jejich chuť. Výsledky vhodných koncentrací 0,1% a 0,4% jsou uvedeny v Tab. 12 a diskutovány níže.

Ve studovaném rozmezí koncentrací kyseliny citronové 0,1-0,5% byla při přípravě nekonzervované varianty optimální koncentrace kyseliny citronové 0,1% (vzorky *V19 – V21*), jejíž výsledný roztok obsahující PRO měl hodnotu pH 2,88. Při přípravě konzervované varianty roztoku propranololu bylo však nutné koncentraci kyseliny citronové zvýšit až na 0,4% (vzorky *V22 - V24*) s výslednou hodnotou pH 2,85. Při této koncentraci měl přípravek lepší chuť ve srovnání s ostatními koncentracemi kyseliny citronové.

Po shrnutí vyplývá z naměřených výsledků, že kyselina citronová měla ve studovaném rozmezí koncentrací 0,1 - 0,5% nižší pufrovací kapacitu než citrát-fosfátový pufr (*V15 - V18*) a k přípravě varianty bez benzoanu a s benzoanem sodným jako protimikrobní látkou nelze použít stejnou koncentraci, což komplikuje rutinní přípravu pediatrické formulace. Navíc se u přípravku i přes kyselou chuť vyvolanou kyselinou více projevuje i hořká chuť propranololu (Tab. 12).

U nejslibnější formulace *V17* byla v souladu s připravovaným lékopisným článkem *Praeparationes Pharmaceuticae* a Rezolucí Rady Evropy⁴⁶ provedena Zkouška na účinnost protimikrobní látky podle Ph.Eur. 7 (5.1.3.)⁴⁵. Atest s vyhovujícím závěrem je uveden v příloze této rigorozní práce. Koncentrace 0,05% benzoanu sodného je tedy vhodnou konzervační přísadou pro perorální roztok PRO při adjustaci přípravku do lékovky z tmavého skla.

Poznatky získané při formulaci přípravků určených pro pediatrické pacienty jsem využila při návrhu složení přípravku pro pacienty s diabetem. K úpravě pH byla použita již osvědčená vehikula, tedy kyselina citronová C0,4 a/nebo citráto-fosfátový pufr. Jako sladidlo byla použita sodná sůl sacharinu v koncentracích 0,05% a 0,1%. Byly navrženy celkem 4 konzervované formulace bez cukru s náhradním sladidlem, v tabulce 12 označené jako V25 - V28. Vzorky jsem připravovala rozpouštěním benzoanu sodného, sodné soli sacharinu a PRO ve vodě pro injekci za laboratorní teploty.

Jako diabetičtí pacienti byli uvažováni převážně starší lidé, u nichž je propranolol možno využít k léčbě kardiologických onemocnění jako betablokátor, a to v dávce 40mg.³¹ Tomu odpovídá i vyšší použitá koncentrace PRO 8 mg/ml s očekávanou dávkou 5 ml (čajová lžička). Při této dávce se již velmi výrazně projevuje hořká chuť propranololu, což bylo pozorováno především u varianty s kyselinou citronovou C0,4 (V27 v Tab. 12), u níž byl potřebný objem vehikula C0,4 namísto prostým sirupem doplněn vodou a jako korigens chuti použita sodná sůl sacharinu v koncentraci 0,1%. Druhou variantou přípravku je vzorek V28 s neředěným citráto-fosfátovým pufrém, u kterého byla chuť mnohem přijatelnější. U vybraných roztoků bylo sledováno pH po dobu 3 měsíců. Hodnoty se prakticky neměnily a jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky měření pH vybraných vzorků V18 – V28 v čase 0 – 12 týdnů

t(dny)	V18	V20	V21	V23	V24	V27	V28
0	3,09	2,88	3,72	2,46	2,85	2,87	3,04
7	3,12	2,90	3,73	2,45	2,90	2,88	3,07
14	3,11	2,89	3,74	2,45	2,88	2,87	3,06
84	3,11	2,90	3,75	2,45	2,91	2,90	3,09

Ze studovaných formulací perorálních přípravků pro pediatrii, resp. geriatrii, bylo vybráno 8 nejvhodnějších: 1 suspenze a 7 roztoků, pro které byly zahájeny stabilitní studie s hodnocením obsahu propranolol

hydrochloridu, benzoanu sodného a případných rozkladných produktů pomocí HPLC analýzy. Přehled navržených formulací je uveden v Tabulce 14.

Tabulka 14: Přehled vybraných formulací PRO navržených pro stabilitní studie

Vzorek	Složení	pH v t=0	Poznámka
V14a*	PRO2SUCPPDB0,05	3,15	vyhovuje zkoušce 5.1.4 v čase t = 56 dní
V16	PRO2ROCPPD	3,02	vyhovuje zkoušce 5.1.4 v čase t = 84 dní (susp.)
V17	PRO2ROCPPDB0,05	3,05	vyhovuje zkoušce 5.1.3
V18	PRO8ROCPPDB0,05	3,09	
V24	PRO2ROC0,4DB0,05	2,85	
V25	PRO2ROCPPAS0,05B0,05	3,07	
V26	PRO2ROC0,4AS0,1B0,05	2,96	
V27	PRO8ROC0,4AS0,1B0,05	2,87	

* vzorek V14a se sníženým obsahem benzoanu sodného

8 ZÁVĚRY

Příprava perorálních tekutých lékových forem je pro lékárníky zabývající se přípravou v lékárnách vždy určitou výzvou. Přestože se na první pohled může zdát, že se jedná o jednoduchou záležitost, je nezbytné vzít při přípravě v úvahu množství rizikových faktorů. Pravděpodobnost interakcí obsažených látek se zvyšuje zejména při použití registrovaných přípravků (tablet, tobolek) jako výchozích surovin. Platná legislativa sice jejich použití při individuální přípravě v lékárně povoluje, jednoznačně je však upřednostňováno použití čisté substance v lékopisné kvalitě. V případě látek rozpustných za obyčejné teploty ve vodě se příprava roztoku stává jednou z technicky nejméně náročných příprav v lékárně. Správná příprava a stabilita přípravku však vyžadují validní recepturu.

Pokud pro pediatrické použití nejsou léčivé látky dostupné ve formě registrovaného léčivého přípravku, musí být magistraliter receptura v souladu s připravovaným lékopisným článkem *Praeparationes Pharmaceuticae* a Rezolucí Rady Evropy⁴⁶. Doba použitelnosti a podmínky uchování u těchto formulací by měly být založeny na provedených stabilitních studiích vzhledem k potenciální rizikovosti přípravku. Při podrobném studiu problematiky formulací s obsahem propranololu se ukázalo, že v zahraničních lékárnách používané receptury většinou nebyly založeny na provedených stabilitních studiích a při jejich vytváření vznikaly chyby nesprávnou interpretací publikovaných stabilitních studií. Proto byly v práci posuzovány i zahraniční receptury s cílem ověřit je v praxi a posoudit jejich validitu. Žádná z nich zcela nevyhověla souběžnému požadavku bezpečnosti obsahových látek pro děti a vhodné stability.

Z výsledků této rigorózní práce vyplynulo, že vhodnou alternativou jsou suspenze PRO připravené z komerčních tablet a/nebo roztoky PRO stabilizované přísadou kyseliny citronové, ať už samostatně nebo v kombinaci s dalšími pufovacími přísadami, citronanem sodným nebo fosforečnanem sodným. Bylo navrženo celkem 12 nových formulací (v Tabulkách 10-12 označeny modře). Připravené formulace měly vhodné pH po dobu 1 až 3 měsíců při uchovávání v chladu. Ke zvýšení mikrobiální stability vícedávkového přípravku byl navržen benzoan sodný v

koncentraci 0,1 % a/nebo 0,05% w/v. Pro úpravu chuti přípravku byl použit prostý sirup, který poskytuje nekonzervovaným přípravkům určeným ke krátkodobé spotřebě (7 dní) určitou protimikrobní ochranu a u suspenze současně zajišťuje fyzikální stabilitu zvýšením viskozity. Ve variantě pro geriatrické pacienty s diabetem byl sirup nahrazen sodnou solí sacharinu.

Jako vhodný obal byly pro zvolené formulace s PRO navrženy lékovky s adaptérem (Obr.1), které umožňují snadný a rychlý odběr dávky pomocí perorální stříkačky a zároveň snižují možnost mikrobiální kontaminace při užívání přípravku pacientem.

Osm z navržených formulací bylo vybráno pro detailní stabilitní studie, které jsou po validaci analytických metod (ve spolupráci s katedrou Analytické chemie FaF UK) postupně zahajovány. U těchto formulací je sledována také mikrobiální nezávadnost a účinnost protimikrobní přísady v kompletním složení.

9 PŘÍLOHY

Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – I. část

Sylva Klovrzová

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 dítětem. 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 dítětem 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), anticid (omeprazol), chemoterapeutik (ciprofloxacin, nitrofurantoin) a jiných farmakoterapeutických skupin. Jednou z možností je dovézt 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, hydrolyza 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 vyskokleným zdravotnickým personálem. Příkladem může být chloralhydrátové klyzma v methylcelulósovém 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 organizmu.

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 vysypání
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 tobolky 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 mikropelet (např. Helicid®, Kreon®, Euphyllin CR®), nelze v žádném případě pelety drtit a následně smíchávat s plnicí směsí. Došlo by k porušení acidorezistentní nebo protražovaný 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 třerky-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 galaktosemií nebo intolerancí 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, chutové 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 strojků).

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.pharmazeutischezeitung.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 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/archiv/2008/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. LÉK-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 Klouřzová

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





ITEST plus s.r.o. laboratorní diagnostika, biologické zkoušky



kancelář – Kladská 1032,
500 03 Hradec Králové 3
tel/fax: 495 217 372
radiomobil: 603 822 081

kontrolní
laboratoř – Kladská 1032,
500 03 Hradec Králové 3
tel/fax: 495 217 372
radiomobil: 603 822 081

**FN Motol - nemocniční lékárna
nemocniční lékárna
V Úvalu 84
PRAHA 5
150 06**

věc: účinnost protimikrobní konzervační látky

A T E S T

o zkoušce účinnosti protimikrobní konzervační látky podle Ph.Eur.7

Validovaný přípravek: datum zahájení zkoušení: 08.12.2011

č. testu	název přípravku (vzorku), forma	balení	č.šarže
BVP11-0082	Propranolol roztok 2mg/ml (PRO2ROCPPDB0,05)	3x100ml	6.12.2011

Způsob provedení: Ph.Eur.7, čl. 5.1.3., SOP-K.7.01

Do zkoušeného léčivého přípravku naočkováno 6 druhů mikroorganismů, uchování naočkovaného přípravku při předepsané teplotě, odebrání vzorků v určených časových intervalech a stanovení počtu živých zárodků ve vzorcích metodou počítání na pevných půdách.

Hodnocení:

Očkovaný druh mikroorganismu	aplikovaná dávka cfu / 1 ml	nález počtu kolonií v 1 ml přípravku		
		0. den	14. den	28. den
Datum	08.12.2011	22.12.2011	05.01.2012	
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 4516	$3,0 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	$2,0 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	
<i>Escherichia coli</i> CCM 4517	$1,0 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	
<i>Candida albicans</i> CCM 8215	$1,2 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	
<i>Aspergillus brasiliensis</i> CCM 8222	$1,0 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> CCM 8224	$1,3 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$	$<1,0 \times 10^3$	

nález / limit	logaritmické snížení počtu zárodků			
	14. den		28. den	
	nález	limit	nález	limit
Bakterie	>3	3	BZP	BZP*
Houby	>1	1	BZP	BZP*

* BZP = bez zvýšení počtu vůči předchozí hodnotě

Závěr: Vzorek přípravku **vyhovuje** zkoušce účinnosti protimikrobní konzervace provedené podle Ph.Eur.7.

Datum vystavení: 10.01.2012



Vystavil:

M. Vávrová
Mgr. M. Vávrová

10 POUŽITÁ LITERATURA

1. KLOVRZOVÁ, S.: *Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě - I.část, Praktické lékárenství*, 2011, 7 (6), s. 276-278.
2. KLOVRZOVÁ, S., ŠKLUBALOVÁ, Z.: *Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě - II.část, Praktické lékárenství*, 2012, 8, v tisku
3. LAIN A, *Rezepturen fur Kinder*, k 21.2.2012 http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/Vortrag_Zeta.pdf
4. CPMP/ICH/2711/99: *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*, k 21.2.2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
5. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005: *Reflection Paper: Formulations of choice for the pediatric population*, k 10.2.2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
6. EMEA/267484/2007 *Guideline on the Investigation of Medicinal Products in the Term and Preterm Neonate*. k 10.2.2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003754.pdf
7. Vyhláška č.84/2008 Sb *O správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky*. k 1.2.2012
<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2008/sb025-08.pdf>
8. *ČESKÝ LÉKOPIS 2009-DOPLNĚK 2011*, Grada Publishing, a.s., Praha 2011; 6904 s., ISBN 978-80-247-3785-0.
9. LEK-5 verze 2- *Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně*, k 11.2.2012. <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-5-verze-2>

-
10. DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX (DAC)/ NEUES REZEPTUR-FORMULARIUM (NRF) 2009, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2009; ISBN 978-3-7741-0010-7
 11. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*, 3.vydání, 2006, Galén, 399 s., ISBN 80-7262-432-7, s. 191.
 12. MV-AISLP pro Windows, verze 2.2010.
 13. ČESKOSLOVENSKÝ LÉKOPIS 4, Svazek III., Avicenum-Zdravotnické nakladatelství,n.p., Praha 1987, s. 15
 14. WOODS, D.: *Extemporaneous Formulations of Oral Liquids*, k 20.2.2012.
<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf>
 15. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*, 3.vydání, 2006, Galén, 399 s., ISBN 80-7262-432-7, PEŠÁK, M.: Stabilita a stabilizace, s. 333-343.
 16. JOHNSON C.E., COBER M.P., LUDWIG J.L.: Stability of doses of omeprazole-sodium bicarbonate oral suspension. *Ann. Pharmacoter.*, 2007, 41(12), s.1954-61
 17. TRISSEL, L. A.: *Stability of compounded formulations*. 4thEd., 2009, American Pharmacists Association, Washington, D.C., 654 s., ISBN 978-1-58212-125-3.
 18. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*, 3.vydání, 2006, Galén, 399 s., ISBN 80-7262-432-7. s. 281.
 19. USP NF 2009, *The United States Pharmacopeia 32/ The National Formulary 27*, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2008; ISBN 1-889788-69-2
 20. KIBBE, A.H. (Ed.): *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd. Ed., 2000, Am. Pharm Ass. and Pharm. Press, Washington and London, s. 665.
 21. KATDARE, A., CHAUBAL, M. V. (Eds): *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology und Drug Systems*, 2006, Informa Healthcare USA, Inc, New York, 388 s., ISBN 978-0-8493-2706-3.
 22. THOMPSON, J.E.: *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice*, 3th Ed., 2009, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 738 s, ISBN 978-0-7817-8396-5

-
23. PADDOCK LABORATORIES: *Products, Educations - Secundum Artem*. k 2.2.2012. www.paddocklabs.com
24. ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., OWEN, S.C.: *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 5th Ed., 2006, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London, 918S, ISBN 0-85369-618-7.
25. WHO 2000: *Benzoic Acid and Sodium Benzoate*. k 2.2.2012
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad26.pdf>
26. 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.
27. DENYER, S. P., BAIRD, R. M. (Eds.): *Guide to microbiological control in pharmaceuticals*. Ellis Horwood, Bodmin, 1990, 389 s., ISBN: 0-13-372822-6.
28. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*, 3.vydání, 2006, Galén, 399 s., ISBN 80-7262-432-7. s. 150-153.
29. NRF-*Pharmazeutische Zeitung- Rezepturhinweise*, k 21.2.2012.
http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Citrat_Einnahme.pdf
30. LUND, W. (Ed.): *The pharmaceutical codex*. 12th Ed., Pharmaceutical Press, 1994, 1117 s., ISBN 978-0853692904
31. SWEETMAN, S.C. (Ed.): *Martindale: The Complete Drug Reference*, 37th Ed., Pharmaceutical Press, 2011, ISBN 978-0-85369-933-0. s. 1515 - 1517.
32. LEAUTÉ-LABREZE, CH., A KOL.: *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*. k 21.2.2012 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0708819>
33. MIHÁL, V. a kol.: Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem? *Pediatric pro praxi*. 2011, 12 (2), s. 108-110.
34. HENRY, D. W., REPTA, A. J., SMITH, F. M., WHITE, S. J.: Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1986, 43, s. 1492-1495.
35. GUPTA, V., STEWART, K. R.: Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution compounded from injection or tablet. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1987, 44, s. 360-361.

-
36. BROWN G. C., KAYES J. B.: The stability of suspensions prepared extemporaneously from solid oral dosage forms. *J. Clin. Pharm.*, 1976, 1, s. 29-37.
37. AHMED, G. H., STEWART, P. J., TUCKER, I. G.: The stability of extemporaneous paediatric formulations of propranolol hydrochloride. *Aust. J. Hosp. Pharm.*, 1988, 18, s. 312-318.
38. JEW, R. K.: *Extemporaneous Formulations*, 2003, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Bethesda, 107 s., ISBN 1-58528-044-5.
39. SICKKIDS: *Compounding service*, k 21.2.2012.
<http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/index.html>
40. ATIENZA M.: *Formulacion en Farmacia Pediatrica*, k 26.2.2012
<http://formulacionpediatrica.es/wp-content/uploads/2011/06/82propranolol.pdf>
41. ROXANE LABORATORIES: *Propranolol hydrochloride Oral Solution*, k 26.2.2012
<http://bidocs.boehringer-ingenheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pis/Roxane/Propranolol/Propranolol+HCl+Oral+Solution+and+Intensol.pdf>
42. DERMATO-BORDEAUX: *Hemangiomes infantiles*, k 21.2.2012
<http://www.dermatobordeaux.fr/content/view/100/80/>
43. ROONEY M., CREURER I.: Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1988; 45, 530-531. (in citace 17)
44. GIRÓN-VALLEJO O., et al.: Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution. *Pediatric dermatology*, 2010, 27 (6), s. 672-673.
45. European Pharmacopoeia 7.0, Council of Europe, Strassbourg, 2010.
46. CM/ResAP(2011)1: Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. k 11.2.2012. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>