Nové možnosti léčby eozinofilní ezofagitidy pomocí magistraliter připravovaného léčiva

Alena Menclová¹, Michal Hojný¹, Martina Dulavová¹, Martina Drábková¹, Jan Martínek², David Vetchý³, Jan Muselík³

¹Ústavní lékárna IKEM, Praha

²Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

³Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Článek pojednává o využití nově dostupné farmaceutické suroviny budesonidu. Díky magistraliter přípravě v lékárně se nám otvírá nová možnost léčby eozinofilní ezofagitidy. Jedná se o individuálně připravovanou vysoce viskózní suspenzi budesonidu. V příspěvku se zaměříme na zhodnocení stability a bezpečnostního profilu této suspenze.

Klíčová slova: budesonid, kortikosteroidy, magistraliter příprava, eozinofilní ezofagitida.

New options for treating eosinophilic esophagitis by using compounded medication

This article deals with budesonide, a new pharmaceutical substance for extemporaneous preparation. Thanks to magistraliter preparation we have new possibility of treatment eosinophilic esophagitis by an extemporaneously prepared highly viscous budesonide suspension. The results of the paper evaluate stability and safety profile of this suspension.

Key words: budesonide, corticosteroids, extemporaneous preparation, Eosinophilic Esophagitis.

Úvod

Eozinofilní ezofagitidu (EoE) bylo do nedávna možné z důvodu nedostupnosti suroviny budesonidu léčit pouze off-label použitím komerčně dostupných inhalačních přípravků indikovaných k léčbě asthma bronchiale. Individuální příprava našla brzy své uplatnění a doplnila profil léčby EoE lege artis.

Budesonid se pro své lokální protizánětlivé účinky využívá v terapii nespecifických střevních zánětů. Dostupný je ve formě enterosolventních tobolek, tobolek s řízeným uvolňováním a dále jako rektální pěna. Inhalační lékové formy se uplatňují v léčbě astmatu, sezonní a trvalé alergické rýmy, nealergické rýmy a nosních polypů.

Vlastnosti budesonidu

Jedná se o bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v dichlormethanu, mírně rozpustný

v ethanolu 96% (1). Optimální účinek budesonidu se nachází v rozmezí hodnot pH 4–5 (2). Budesonid představuje směs C-22S (epimer A) a C-22R (epimer B) epimerů 16 α , 17[[1R(S)-butan-1,1-diyldioxy]-11 β , 21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu (1) viz obr. 1. V organismu je rychle metabolizován oxidativní hydroxylací na částečně účinné formy 6 α -hydroxybudesonid a 16 α -hydroxybudesonid (3). Budesonid je syntetický nehalogenový kortikosteroid s vysokou glukokortikoidní a slabou mineralokortikoidní aktivitou.

Použití v léčbě eozinofilní ezofagitidy

Doposud nejlépe prostudovaná léčiva v léčbě EoE jsou flutikason a budesonid. Je prokázáno, že topická aplikace kortikosteroidu (GC) našla značné uplatnění v léčebných přístupech EoE. Je potvrzeno, že GC zlepšují klinické a histologické znaky EoE. V klinické praxi byl k aplikaci fluticasonu využit

Obr. 1. Budesonid (4)

komerčně dostupný práškový inhalátor. Budesonid byl aplikován ve formě viskózní suspenze. Další možnost aplikace byla inhalace a následné polknutí par z nebulizátoru (5). Vysoce viskózní budesonidová suspenze připravená přímo ze suroviny jako jediná splňuje požadavky lege artis.

V současné době je lokální aplikace GC doporučena jako včasná protizánětlivá léčba pro všechny pacienty s EoE. Důvodem je potlačení rekurence onemocnění, snížení tvorby struktur a prevence před fibrotizací jícnu. Dále je GC terapie doporu-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Alena Menclová
Ústavní lékárna IKEM, Praha
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4, alena.menclova@ikem.cz

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(1): 26–28
Článek přijat redakcí: 8. 10. 2015
Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2016

čena jako udržovací léčba u těžkých a rychlých relapsů, při zaklínění potravy a po perforaci jícnu v minulosti, u struktur, které vyžadují dilataci jícnu (6). Lokálně aplikované GC se využívají pro svou schopnost vyvolat regresi onemocnění u EoE (7,8). Cílem léčby by mělo být použití co nejnižší dávky GC, která udrží EoE v remisi.

Mechanismus lokálního protizánětlivého účinku je založen na několika krocích, které jsou popsány na molekulární úrovni. Eozinofilní zánět je zprostředkován interleukinem 4 (IL-4), IL-5, IL-13 a transformujícím růstovým faktorem $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). IL-5 podporuje diferenciaci a zrání eozinofilů. IL-5 a IL-13 stimulují ezofageální epitelium k produkci eotaxinu-3 (9). Lokálně aplikovaný GC má vliv na genovou regulaci v epitelizačních buňkách jícnu, spouští buněčnou apoptózu a působí proti fibrotizaci jícnu (5).

Receptura pro magistraliter přípravu

■ Vysoce viskózní suspenze budesonidu (0,2 mg/ml)

Rp.	
Budesonidi	0,04 g
Glyceroli 85%	55,00 g
Methylcellulosi (z.v. 2%/m 1 190)	5,30 g
Ac. citrici monohydr.	0,50 g
Aurantii dulc. pericarp. etherol.	0,20 g
Polysorbati 80	0,40 g
Aq. purif.	ad 210,00 g
M. f. susp.	
D. ad vitr.	
D. S. 10 ml denně	

Jedná se o gel s obsahem budesonidu 0,2 mg/ml, který je lehce zakalený, nažloutlý, s intenzivní pomerančovou vůní. Pomocnými látkami jsou glycerol 85%, kyselina citronová, polysorbát 80, pomerančová silice a methylcelulóza. Glycerol 85% působí jako konzervant a korigens chuti, polysorbát 80 jako solubilizátor. Optimální pH suspenze je zajištěno přidáním kyseliny citronové. Nepříjemnou chuť bude-

sonidu pomáhá maskovat pomerančová silice. Vysoká viskozita léčivého přípravku je docílena gelotvornou látkou methylcelulózou.

Vlastní postup přípravy: V kádince se připraví gel z methylcelulózy. Navází se 5,3 g methylcelulózy a suspenduje se v 50 g vařící čisté vody. Poté se postupně přidává 98 g studené čisté vody. Do nerezové třenky se naváže 0,5 g kyseliny citronové. Po částech se přidává methylcelulóza a suspenduje se v 50 g glycerolu 85%. Suspenze se postupně vymíchává v gel. Do druhé nerezové třenky se naváže 0,04 g budesonidu. K naváženému budesonidu se po částech přidává hotový gel. Gel se opatrně mísí, aby nedošlo k vytvoření přebytných bublin. Poté se přidá 0,4 g polysorbátu 80 a 0,2 g pomerančové silice. Na závěr se dováží čistou vodou do celkového množství 210 g, tj. 200 ml. Hotová viskózní suspenze se adjustuje do hnědé skleněné látky 200 ml. Na látku se připevní dávkovací pipeta 5 ml.

Doporučená maximální doba použitelnosti při skladování 2–8 °C je 2 měsíce.

Dispenzační minimum: Suspenzi budesonidu užívejte v jedné denní dávce. Doporučenou dávku odměřte pomocí přiložené pipety. Požadovaný objem polkněte a poté nejméně 30 minut nejzte a nepijte. Suspenzi uchovávejte v chladu, mimo dosah dětí. Nepoužitá léčiva vracte do lékárny. Při výdeji suspenze je důležité upozornit pacienta na potenciální interakce, které by mohly nastat díky inhibici a nebo indukci CYP 3A4, přes který je budesonid metabolizován.

Stabilita

Zásadním krokem pro možnost rozšíření používání budesonidu v individuální přípravě bylo testování stability. V první fázi testování byla provedena chemická stabilita. Metodika stanovení obsahu budesonidu byla provedena v souladu s Českým lékopisem 2009. Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí programu

QC.Expert3.2 – Analýza malých výběrů. Interval spolehlivosti ($\alpha = 0,05$) obsahu budesonidu v hodnoceném čase přípravku nepřekročil limit specifikace (95–105 % deklarované hodnoty) pro časy 0, 14 a 30 dnů. V čase 60 dnů mírně překročil interval spolehlivosti obsahu budesonidu limit specifikace (horní mez intervalu spolehlivosti odpovídá 105,65 % deklarovaného obsahu). Mírné zvýšení koncentrace budesonidu a překročení limitu specifikace v čase 60 dnů bylo pravděpodobně způsobeno postupným odpařováním vody v průběhu skladování. Jako řešení tohoto zdroje nestability byla suspenze budesonidu dispenzována do lékovek s dávkovací pipetou. Zároveň byl přizpůsoben objem suspenze, který vyhovuje léčbě na 1 měsíc po otevření obalu. Vybraný obalový materiál eliminuje možnost vypařování čisté vody ze suspenze a umožní prodloužit dobu použitelnosti na 60 dní.

V druhé fázi testování proběhla kontrola mikrobiologické jakosti nesterilních léčivých přípravků. Suspenze budesonidu vyhovovala zkoušce na celkový počet mikroorganismů, zkoušce na vybrané specifické mikroorganismy a splňovala požadavky na mikrobiologickou jakost nesterilních léčivých forem podle Evropského lékopisu (Ph. Eur.) 8, harmonizované metody pro vodné přípravky pro perorální podání. Zkouška byla provedena k ověření 60denní použitelnosti budesonidové suspenze.

Nežádoucí účinky

Problémem zůstává zhodnocení potenciálních nežádoucích účinků při kontinuální léčbě EoE. Chybí např. data o zhodnocení vlivu lokálně podaného GC na kostní denzitu u dětské a dospělé populace. Doposud nebylo prokázáno potlačení funkce nadledvin po více jak 2měsíční léčbě. V tabulce 1 jsou shrnuty nežádoucí účinky a porovnány základní parametry klinických studií, jako jsou dávka, doba léčby a aplikovaná léčivá forma. Obecně se budesonid vyznačuje velice nízkým procentem nežádoucích účinků (9).

Tab. 1. Porovnání nežádoucích účinků a jejich četnosti po lokální aplikaci budesonidu u EoE (5)

Jméno autora, rok	Počet pacientů	Dávka a trvání	Dítě/dospělí	Léková forma	Nežádoucí účinek (%)
Aceves, 2007 (10)	20	1 mg/denně mladší 10 let 2 mg/denně ≥ 10 let, 4–5 měsíců	Dítě	por. sus.	Žádný
Dohill, 2010 (11)	15	Méně než 5 stop 1 mg, více než 5 stop 2 mg, 12 týdnů	Dítě	por. sus.	Ústní kandidóza (6)
Rubinstein, 2014 (12)	60	1 mg mladší než 10 let, 2 mg > 10 let Více jak 10 týdnů	Dítě	por. sus.	-
Gupta, 2014 (13)	53	0,35 mg, 1,4 mg, 2,8 mg 2–9let, 0,5 mg, 2 mg, 4 mg 10–18 let, 12 týdnů	Dítě	por. sus.	Orofaryngeální nebo ezofageální kandidóza (3)
Straumann, 2010 (14)	18	1 mg, 2 týdny	Dospělí	inh. sus.	Ezofageální kandidóza (16)
Francis, 2012 (15)	32	1 mg, 6 týdnů	Dospělí	por. sus.	-
Dellon, 2012 (16)	11	1 mg, 8 týdnů	Dospělí	por. sus.	Ezofageální kandidóza (18)

Interakce

Budesonid je substrátem izoenzymu cytochromu P450 3A4. Předpokládají se interakce v podobě inhibice metabolické degradace izoenzymem CYP 3A4, urychlení metabolické degradace enzymem CYP 3A4 působením enzymových induktorů. Stupně závažnosti interakcí nelze vyhodnotit vzhledem k nedostatku údajů o množství vstřebaného léčiva v místě účinku.

Závěr

EoE je relativně vzácné onemocnění, které postihuje dětskou i dospělou populaci. V posledních letech byl zaznamenán rozvoj v diagnostice a léčbě EoE. Receptura budesonidové suspenze vznikla na základě žádosti Kliniky hepatogastroenterologie Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) pro původně 2 pacienty s rozvinutou formou EoE. Cílem bylo

vyvinout individuální léčivý přípravek, který umožní adekvátní léčbu pro pacienty s EoE. Dnes je v IKEM úspěšně léčeno 13 pacientů. Díky zkouškám stability bylo možné prodloužit dobu použitelnosti, a tím se zjednodušila dostupnost léčivého přípravku pro pacienta.

Realizace projektu byla podpořena
Výzkumný záměrem IKEM G 9035.

LITERATURA

1. Český lékopis 2009. 1. vyd. ed. Praha: Grada Publishing; 2009.
2. Trissel LA. Stability of compounded formulations. Washington DC: American Pharmacists Association; 2009. p. 77–80.
3. Borovansky A. Farmaceutická chemie (Farmakochemie) VII. Léčiva s účinkem na endokrinní systém (hormony). Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno; 2007. p. 157.
4. Drugbank: Budesonide. Dostupné z: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01222> [cit. 2015-08-22].
5. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(6): 388–397.
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1): 3–20 e6; quiz 1–2.
7. Lucendo AJ, De Rezende L, Comas C, Caballero T, Bellon T. Treatment with topical steroids downregulates IL-5, eotaxin-1/

- CCL11, and eotaxin-3/CCL26 gene expression in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(9): 2184–2193.
8. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(6): 1292–1300.
9. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014; 147(6): 1238–1254.
10. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(10): 2271–2279; quiz 80.
11. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 418–429.
12. Rubinstein E, Lee JJ, Fried A, Logvinenko T, Ngo P, McDonald D, et al. Comparison of 2 delivery vehicles for vis-

- cous budesonide to treat eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(3): 317–320.
13. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(1): 66–76 e3.
14. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1526–1537, 37 e1.
15. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, Smyrk TC, Jensen K, Nord SL, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35(2): 300–307.
16. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143(2): 321–324 e1.