

Omeprazolová suspenze 2 mg/ml – nová léková forma pro pediatrii

Markéta Petrželová¹, Petr Horák¹, Anežka Hordějčuková¹, Ludmila Matysová²

¹Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Článek pojednává o možnostech individuální přípravy omeprazolových suspenzí v pediatrické praxi. Jedná se o individuálně připravovanou viskózní, ochucenou suspenzi pro perorální použití a suspenzi neochucenou pro podání do gastrické sondy. Článek je zaměřen na zhodnocení výsledných stabilitních dat přípravků s omeprazolem.

Klíčová slova: omeprazol, suspenze, individuální příprava, pediatrie, gastroesofageální reflux.

Omeprazole suspension 2 mg/ml – a new dosage form for pediatric use

The article discusses the possibilities of extemporaneous preparation of omeprazole suspension in pediatric practice. The suspensions are individually prepared viscous, flavored suspension for oral use and unflavored suspensions for administration to the gastric feeding tube.

This article summarizes the resulting stability data of products with omeprazole.

Key words: omeprazole suspension, extemporaneous preparation, pediatrics, gastroesophageal reflux.

Úvod

V současné době není na českém trhu léčivý přípravek s obsahem omeprazolu, který by svou koncentrací případně i lékovou formou vyhovoval podání pediatrickým pacientům. Z řad pediatriů proto vyvstala potřeba tuto situaci řešit magistraliter přípravou. Vzhledem k náročnosti rozplňování kapslí obsahujících pelety s omeprazolem popisuje tento článek možnost individuální přípravy omeprazolové suspenze o koncentraci 2mg/ml a výsledek stabilitního hodnocení uvedené suspenze. Tato suspenze se zdá být vhodným řešením jak z hlediska snadného podání pacientovi, tak i z hlediska její přípravy v lékárně.

Vlastnosti omeprazolu

Omeprazol je bílý nebo téměř bílý prášek hořké chuti velmi těžce rozpustný ve vodě. Je

dobře rozpustný v dichlormethanu, mírně rozpustný v ethanolu 96% a v methanolu a rovněž ve zředěných roztocích alkalických hydroxidů. Je polymorfní (1). Látku je nutné uchovávat ve vzduchotěsném obalu v rozmezí teplot 2–8 °C a chránit před světlem a vlhkostí (2). Stabilita omeprazolu ve vodném prostředí závisí na pH, optimální stabilita je při pH 11; při pH ≤ 7,8 se velmi rychle rozkládá. V organismu je působením žaludeční kyseliny chlorovodíkové rozkládán, což má za následek jeho nízkou biologickou dostupnost z lékových forem, jež nejsou enterosolventní. Při rozkladu omeprazolu dochází k jeho zabarvení do žluta, oranžova až šedohněda (3).

Dostupnou lékovou formou pro perorální podání v komerčních přípravcích na českém trhu jsou kapsle obsahující enterosolventní pelety, granule či mikrogranule.

Použití

Omeprazol je velmi dobře tolerovaný inhibitor enzymatického systému H⁺/K⁺ ATP-asy, protonové pumpy v gastrických parietálních buňkách.

Je hojně využíván v terapii dyspepsie, gastroesofageálního refluxu, peptických vředů, v kombinaci pro eradikaci *Helicobacter pylori* a u terapie Zollingerova-Ellisonova syndromu a v prevenci NSA gastropatie (4).

Podávání těchto acidorezistentních inhibitorů protonové pumpy je problematické zejména v pediatrii, u seniorů nebo u pacientů, kteří nemohou polykat pevné lékové formy.

Perorální podávání acidorezistentních granul pediatrickým pacientům je spojeno s řadou problémů.

Malé děti mají často problémy s polknutím velkých kapslí nebo podávané pelety žvýkají,

což vede k porušení acidorezistentního obalu a inaktivaci léčiva. Podávání upravených pediatrických dávek PPI obsahujících pelety dle hmotnosti dětí je obtížné a není doporučované (5).

Dávkování u dětí

Perorálně podávaný omeprazol pro léčbu gastroesofageálního refluxu u dětí od 1 roku a výše je určen dle tělesné hmotnosti následovně: od 10 do 20 kg: 10 mg jedenkrát denně, nad 20 kg: 20 mg jednou denně. V případě suspenzí připravených v koncentraci 2 mg/ml je dávka omeprazolu u dětí (1–2 roky) s gastroesofageálním refluxem 1 mg/kg 3x denně (6).

V nutných případech se dávky mohou zdvojnásobit. Léčba by měla trvat 4–12 týdnů.

U gastroesofageálního refluxu, dyspepsie, při terapii duodenálních a začínajících žaludečních vředů a Zollingerova-Ellisonova syndromu, BNFC (BNF for children) doporučuje perorální dávku 700 µg/kg jednou denně u novorozenců a dětí od 1 měsíce do 2 let. V případě potřeby mohou být dávky u novorozenců zvýšeny po 7–14 dnech na 1,4 mg/kg jednou denně; u některých mohou být požadovány až dávky 2,8 mg/kg jednou denně. Dětské dávky mohou dosáhnout hodnoty 3 mg/kg (tedy maximálně 20 mg) jednou denně (7).

V pediatrické praxi FN v Motole dávka pro onemocnění z gastroesofageálního refluxu, tedy u dětí majících refluxní esofagitidu, je 1–1,5 mg/kg/den v 1–2 denních dávkách bez ohledu na věk pacienta. U starších dětí se podávají originální přípravky s obsahem 10–20–40 mg. V některých případech se podává až 2 mg/kg/den. Dále je omeprazol používán u dětí se syndromem krátkého střeva ke snížení sekrece gastrinu a tím i ke snížení nejen kyselosti, ale i tvorby trávicích šťáv v dávce 1 mg/kg/den ve 2 dávkách.

Nežádoucí účinky a interakce

Nežádoucí účinky perorálních suspenzí s omeprazolem se odvíjejí od nežádoucích účinků hlavní účinné látky omeprazolu a četnost jejich výskytu je cca 1 % pacientů léčených omeprazolem. Mezi tyto nejčastější vedlejší účinky patří bolesti hlavy, průjem zejména z dysmikrobie, nevolnost, abdominální bolesti, u novorozenců zvýšení rizika vzniku nekrotizující enterokolitidy. Omeprazol je substrátem i inhibitelem isoformy cytochromu P450 (8).

Receptura pro individuální přípravu

Primárním impulzem pro vytvoření perorálních formulací s využitím dostupné účinné substance omeprazolum a hodnocení fyzikálně-chemické stability omeprazolové suspenze byla aktuální potřeba řešit nedostupnost vhodné léčivé formy s omeprazolem pro pediatrické pacienty.

Kombinace omeprazolu z dostupných HVLP (peletová forma) s roztokem hydrogenuhličitanu sodného 8,4% vycházela z odborných článků. Použití této formy suspenze však bylo pro její nepříjemné chuťové vlastnosti omezeno pouze na podání gastrickou sondou (9, 10, 11, 12).

Pouze v USA je registrován přípravek Zegerid® prášek pro přípravu perorální ochucené suspenze (20 mg nebo 40 mg omeprazolu s 1680 mg hydrogenuhličitanu sodného). U tohoto přípravku je deklarována absolutní biologická dostupnost omeprazolu v rozmezí 30–40 % (9).

Pro stabilitní hodnocení bylo připraveno celkem 5 modifikací viskózních ochucených formulací pro perorální podání. Cílem bylo vybrat nejvhodnější formulaci včetně určení stabilitních dat a uvedení přípravku do běžné praxe.

Omeprazolová suspenze p. o. 2 mg/ml viskózní ochucená (OME 1)

Rp:	
<i>Omeprazolum</i>	0,2
<i>Natrii hydrogencarbonas</i>	8,0
<i>Saccharinum natricum</i>	0,1
<i>Polysorbatum</i>	gtt. I (unam)
<i>Natrii edetas</i>	0,01
<i>Carmellosum natricum</i>	1,5
<i>Aurantii dulcis aetheroleum</i>	gtt. V (quinque)
<i>Aqua purificata</i>	ad 100,0 ml (105,0g)

Jedná se o perorální viskózní suspenzi s obsahem omeprazolu 2 mg/ml, která je po protřepání bílá a homogenní s intenzivní pomerančovou vůní. Viskozita léčivého přípravku je docílena gelotvornou látkou karmelózou. Nepříjemnou hořkou chuť hydrogenuhličitanu sodného pomáhá maskovat pomerančová silice se sladidlem sacharinem. Polysorbát 80 působí jako solubilizátor a edetan sodný jako stabilizátor suspenze.

Vlastní postup přípravy:

Tzv. vehikulum pro omeprazol je možno připravit předem. V lékovce se rozpustí hydrogenuhličitan sodný, edetan sodný a sodná sůl

sacharinu v čištěné vodě a poté postupně, po malém množství za současného intenzivního třepání se přidává karmelóza. Nakonec se přidá polysorbát a doplní se vodou do konečného množství. Nechá se bobtnat při pokojové teplotě za občasného protřepávání (2–3 hodiny). V zásobní lahvi lze uchovávat v chladničce při 2–8 °C.

Ve skleněné třence se rozetře přesně navážené množství omeprazolu s velmi malým množstvím viskózního vehikula (cca 1–2 g) za vzniku hladké mléčné pasty. Postupně se zapracovává vehikulum pomocí třerky až do konečného množství. Nakonec se přidá pomerančová silice. Hotová suspenze se adjustuje do hnědé skleněné lékovky 100 ml s adapterem pro p. o. pipetu a dávkovací p. o. pipeta 3 ml nebo 5 ml.

Doporučená doba použitelnosti při skladování 2–8 °C je 15 dní dle provedeného stabilitního hodnocení.

Omeprazolová suspenze 2 mg/ml pro podání sondou (OME 2)

Rp:	
<i>Omeprazolum</i>	0,2
<i>Polysorbatum 80</i>	I gtt.
<i>Hydrogenuhličitan sodný 8,4% (w/v)</i>	ad 100,0 ml (105,0g)

Postup přípravy: Po navážení příslušného množství omeprazolu přímo do lékovky a po přidání roztoku hydrogenuhličitanu sodného s polysorbátem 80 je třeba suspenzi intenzivně protřepávat, aby se docílilo co největší homogenizace.

Doporučená doba použitelnosti při skladování 2–8 °C je 15 dní dle provedeného stabilitního hodnocení.

V průběhu provádění stabilitní studie s výše uvedeným vehikulem se objevil na trhu komerční suspenzní základ SyrSpend® SF – ALKA firmy Fagron, který byl do stabilitních hodnocení zařazen z důvodu porovnání.

Omeprazolová suspenze p. o. 2 mg/ml SyrSpend ALKA (OME 3)

Rp:	
<i>Omeprazolum</i>	0,2
<i>SyrSpend® SF ALKA prášek pro rekonstituci</i>	6,3
<i>Aqua purificata</i>	ad 100,0 ml (po rysku)
Výrobce deklarovaná stabilita je 60 dní při 2–8 °C (13).	

Dispenzační minimum

Suspenze je nutné podávat nalačno, nejlépe ráno. Doporučená dávka se odměří pomocí přiložené pipety. Požadovaný objem se podá pacientovi přímo do úst. Doporučuje se zapít vodou. Suspenzi je nutné uchovávat v chladu a temnu a před každým podáním dobře protřepat.

Stabilita

Pro hodnocení fyzikálně-chemické stability byla validována metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) pro stanovení obsahu účinné látky omeprazolu v tekutých suspenzích přípravků.

Stanovení bylo prováděno na pracovišti Katedry analytické chemie FaF UK v Hradci Králové, Kontrolní laboratoři 541, na kapalinovém chromatografu typu Nexera X2 LC-30AD, Shimadzu corp., JAP. K vyhodnocení dat byl použit program LabSolution, verze 5.57, Shimadzu corp., JAP.

Výsledky naměřených koncentrací omeprazolu v suspenzi jsou uvedeny v tabulce 1. Obsah omeprazolu v čase 1 den odpovídá 100 %. Požadovaný limit specifikace (95–105% deklarované hodnoty, tzn. koncentrace omeprazolu 1,8 mg/ml až 2,2 mg/ml) byl dosažen v časech 1, 8 a 15 dnů u suspenzí s hydrogenuhličitane sodným. V čase 22 dnů již limit specifikace dosa-

Tab. 1. Změna průměrné procentuální koncentrace suspenze omeprazolu 2 mg/ml v čase vztažená k počátku stanovení při uchovávání 2–8 °C

Den	OME 1	OME 2	OME 3
1	100,00 % (= 2,01 mg/ml)	100,00 % (= 1,96 mg/ml)	100,00 % (= 1,91 mg/ml)
8	97,02 %	102,01 %	103,71 %
15	101,25 %	102,48 %	105,25 %
22	55,72 %	60,03 %	96,84 %

žen nebyl, byl zaznamenán pokles koncentrace omeprazolu pod deklarovanou hodnotu.

Současně proběhla kontrola mikrobiologické jakosti nesterilních léčivých přípravků. Suspenze omeprazolu 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 přípravky vhodné pro perorální podání. Mikrobiologická zkouška byla provedena k ověření doby použitelnosti uvedených omeprazolových suspenzí.

Závěr

Receptura omeprazolové suspenze vznikla na základě nutnosti řešit požadavek aktuální absence vhodné perorální pediatrické lékové formy.

Z klinického pohledu je viskózní omeprazolová suspenze 2 mg/ml stabilizovaná hydrogenuhličitane sodným velmi dobře snášena pacienty Pediatrické kliniky FN Motol, nevyvo-

lává zvracení ani zácpu. Na základě v USA registrovaného přípravku Zegerid® lze předpokládat klinický účinek.

Stabilita uvedených přípravků s hydrogenuhličitane sodným byla dle analytického hodnocení na základě výsledků HPLC analýzy Katedry analytické chemie, Kontrolní laboratoři 541, potvrzena na 15 dní při teplotě uchovávání 2–8 °C.

I když v současné době je možnost využít jednodušší přípravu s dostupným komerčním suspenzním základem, zůstává na rozhodnutí lékaře a jeho zkušenosti se snášenlivostí přípravku, kterou z nabízených variant svému pediatrickému pacientovi předepíše. Ochucená viskózní omeprazolová suspenze 2 mg/ml s hydrogenuhličitane sodným zůstává vhodnou variantou v případě nedostupnosti komerčního vehikula nebo v případě jeho intolerance pacientem.

*Projekt byl podpořen
Výzkumným záměrem IG 6035.*

LITERATURA

1. Český lékopis 2009. 1. vydání ed. Praha: Grada Publishing; 2009.
2. Martindale: The complete drug reference, 36. edition, Pharmaceutical Press; 2009; p. 1753.
3. Trissel L. A. Stability of compounded formulations. 5th ed. Washington: American Pharmacists Association 2012; p. 418–420.
4. Suchopár J, et al. Remedia Compendium, 4. Vydání, Panax Co, spol. s r.o.; 2009; s. 6.
5. Burnett JE, Balkin ER. Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63: 2240–2247.
6. <http://www.infant-acid-reflux-solutions.com/marci-kids-dosing-calculator.html> (cit. 2016–08–30).
7. BNF for Children 2012–2013. London: Pharmaceutical Press 2012.
8. FDA: Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021849s010021636s0161bl.pdf [cit. 2016–08–30].
9. Highlights of prescribing information, Zegerid® Powder for Oral Suspension for Santarus, Inc.
10. Quercia RA, Fan Ch, Liu X, Chow MSS. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. Am J Health-Syst Pharm. 1997; 54: 1833–1836.
11. Mignini I, Stancari A, Bersani G, Maselli S, Guarguaglini AM, De Simone S, Corvaglia LT, Puggioli C. Omeprazole oral suspension for pediatric patients: Preparation and use of a new galenic formula in hospital pharmacy. ESCP-GSASA Symposium, Geneva, 3–6 November 2009.
12. Johnson CE, Cober MP, Ludwig JL. Stability of partial doses of omeprazole – sodium bicarbonate oral suspension. The Annals of Pharmacotherapy. 2007; 41: 1954–1961.
13. PA Whaley, BS; MA Vondricil, MS, PMP; B. Sorenson, CAPM. Stability of Omeprazole in SyrSpend SF Alka (Reconstituted). International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2012; 16: 164–166.