

Potencijali i izazovi izrade magistrasnih pripravaka za pedijatrijsku populaciju

Liščić, Jelica

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:881104>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jelica Liščić

POTENCIJALI I IZAZOVI IZRADE MAGISTRALNIH PRIPRAVAKA
ZA PEDIJATRIJSKU POPULACIJU

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jelica Liščić

POTENCIJALI I IZAZOVI IZRADE MAGISTRALNIH PRIPRAVAKA
ZA PEDIJATRIJSKU POPULACIJU

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Grčić-Filipović

Specijalistički rad obranjen je dana 23.11.2022. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Željka Vanić, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. prof. dr. sc. Jelena Grčić-Filipović, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica, HALMED

Rad ima 66 listova

PREDGOVOR

Specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju „Razvoj lijekova“ prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Jelena Grčić-Filipović. U radu su obrađeni primjeri iz prakse u zdravstvenoj ustanovi Gradska ljekarna Zagreb.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Jeleni Grčić-Filipović na mentorstvu i podršci prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Željki Vanić na korisnim savjetima.

Zahvaljujem se Maji na pomoći kod prikupljanja literature.

Zahvaljujem se kolegicama i kolegama iz ljekarne Slavenskog 12 na podršci i dobrim željama tijekom studiranja i izrade rada.

Na kraju, posebno se zahvaljujem se suprugu Igoru i svojoj obitelji na podršci tijekom studija i izrade rada.

SAŽETAK

Magistralni pripravci su od velikog značaja u učinkovitoj personaliziranoj terapiji. Izrađuju se ukoliko se liječenje ne može provesti s odobrenim komercijalno dostupnim lijekom (gotovi lijek). Razlozi za to mogu biti brojni, a najčešće je to prilagodba doze zbog toga što gotovi lijek nije dostupan u adekvatnoj dozi s obzirom na dob i stanje bolesnika, potom prilagodba formulacije u slučaju bolesnika alergičnih ili osjetljivih na pojedine pomoćne tvari gotovog lijeka, bolesnika na enteralnoj prehrani te bolesnika koji pate od teške disfagije.

Potreba za izradom magistralnih pripravaka posebno je izražena u pedijatriji.

S obzirom da se radi o posebno osjetljivoj skupini bolesnika, cilj ovog rada je, kroz primjere iz ljekarničke prakse, ukazati na potencijale i izazove izrade učinkovitih, sigurnih i stabilnih pedijatrijskih magistralnih pripravaka u obliku suspenzija, podijeljenih prašaka i kapsula.

SUMMARY

Magistral formulations are of great importance for effective personalized therapy. They are often prepared and used when treatment cannot be given with a commercially available drug, because the drug is not available at an adequate dose (depending on the age of the patient), or when the drug formulation is not suitable for use in patients requiring dose adjustment, or when the patient is sensitive to certain excipients in the commercial drug, as well as in patients who are fed enterally nutrition, and in patients suffering from severe dysphagia.

The need for the use of magistral formulations is particularly pronounced in the pediatric population.

Since children are particularly sensitive group of patients, the aim of this study is to present examples from pharmacy practice to highlight the opportunities and challenges in the manufacture of pediatric magistral formulations in the form of suspensions, divided powders and capsules, and to highlight their shortcomings in terms of manufacture and quality.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	SUSPENZIJE	1
1.2.	PODIJELJENI PRAŠCI (<i>PULVERES DIVISI</i>).....	3
1.3.	STABILNOST MAGISTRALNIH PRIPRAVAKA.....	4
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	6
3.	MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	7
3.1.	Pomoćne tvari u pedijatrijskim pripravcima.....	7
3.1.1.	Sredstva za dopunjavanje (punila, konstituenti)	8
3.1.2.	Vehikulumi za izradu tekućih magistralnih pripravaka.....	13
3.1.3.	Utjecaj suspenzijskog vehikuluma na primjeru izrade magistralne suspenzije nifedipina	15
3.2.	Odabrani primjeri izrade magistralnih pripravaka iz ljekarničke prakse na području Republike Hrvatske.....	21
3.2.1.	Primjer 1: Oralna suspenzija s enalaprilmaleatom.....	21
3.2.2.	Primjer 2: Oralna suspenzija s nitrofurantoinom.....	27
3.2.3.	Primjer 3: Izrada podijeljenih prašaka nitrofurantoina.....	32
3.2.4.	Primjer 4: Kapsuliranje prašaka nitrofurantoina/izrada podijeljenih prašaka.....	33
3.2.5.	Primjer 5: Kapsuliranje prašaka spironolaktona/izrada podijeljenih prašaka	37
3.2.6.	Primjer 6: Kapsuliranje prašaka propranolola/izrada podijeljenih prašaka	40
3.3.	Zakonska regulativa.....	45
4.	RASPRAVA	50
5.	ZAKLJUČAK.....	54
6.	ŽIVOTOPIS.....	55
7.	LITERATURA.....	57
8.	POPIS SKRAĆENICA.....	60

1. UVOD

Metabolizam novorođenčadi i dojenčadi se značajno razlikuje od metabolizma odraslih osoba te se proces eliminacije djelatnih i pomoćnih tvari iz lijekova (gotovi lijekovi, magistralni i galenski pripravci) ne odvija na isti način kao kod odraslih osoba. Naime, tijekom rasta i razvoja djece, apsorpcija, distribucija i izlučivanje lijekova značajno se mijenjaju što je najviše izraženo tijekom prve godine života djeteta [1]. Te činjenice je potrebno imati u vidu prilikom doziranja lijekova.

Ljekarnici se svakodnevno susreću s potrebom izrade pedijatrijskog magistralnog pripravaka, zbog prilagodbe doze gotovog lijeka. Pritom je neophodno uzeti u obzir fizikalno-kemijska svojstva i stabilnost djelatne tvari, mogućnosti manipulacije gotovim lijekom (lomljenje i usitnjavanje tableta, otvaranje kapsula) te odabrati prikladan oblik i tehnologiju izrade magistralnog lijeka kako bi se osigurala točnost doziranja i odgovarajuća stabilnost te sigurna i jednostavna primjena. Najčešći oblici magistralnih lijekova za oralnu primjenu su suspenzije te podijeljeni prašci i kapsule.

1.1. SUSPENZIJE

Suspenzije su farmaceutski (ljekoviti) oblici u kojima su netopljive ili jako teško topljive čestice djelatne tvari suspendirane u tekućem disperznom sredstvu (većinom hidrofilni medij) [2]. Zbog fleksibilnosti doziranja i jednostavnosti primjene, suspenzije predstavljaju vrlo značajan oblik oralnih magistralnih pripravaka uz uvjet da postoji vehikulum (lat. *Vehiculum* = *nosiljka*, *nosač*) kompatibilan s djelatnom i pomoćnim tvarima gotovog lijeka te da su osigurani preduvjeti za sigurnost primjene lijeka.

Suspenzije su pogodan oblik za primjenu u svim dobnim skupinama pacijenata jer omogućuju veliku fleksibilnost doziranja (doziranje volumnim mjerama), lako se gutaju, a zbog velike specifične površine dispergiranog teško topljivog lijeka i tekućeg oblika formulacije, bioraspoloživost može biti bolja u odnosu na čvrsti oblik (npr. tablete) [1].

Unatoč prednostima, postoje i određena ograničenja koja treba imati u vidu prilikom izrade magistralnih pripravaka u obliku suspenzija. Naime, može doći do variranja sadržaja djelatne tvari (neujednačeno doziranje) zbog nehomogenosti pripravka. Također može doći do fizičke nestabilnosti uključujući sedimentaciju (stvaranje taloga), promjene viskoznosti i poteškoća u redisperzibilnosti pripravka. Mogu se pojaviti i problemi stabilnosti djelatne tvari zbog prisutnosti vode u disperznom sredstvu [3]. Stoga, kvalitetna suspenzija treba:

- (i) sadržavati čestice disperzne faze odgovarajućeg stupnja usitnjenosti kao preduvjet stabilnosti pripravka,
- (ii) osigurati dobru dispergiranost djelatne tvari kao preduvjet točnog doziranja pripravka,
- (iii) omogućiti laku protresivost/dispergiranje sedimenta nastalog tijekom skladištenja/čuvanja pripravka te
- (iv) biti odgovarajućih reoloških svojstava (tečenje) kako bi se osiguralo točno doziranje volumnim mjerama i primjena pripravka [4].

Kako bi se osigurala stabilnost magistralnih pripravaka u obliku suspenzije i dobili pripravci zadovoljavajuće kakvoće, na tržištu su dostupni vehikulumi za izradu oralnih magistralnih suspenzija poput *Ora-Sweet*[®] (Perrigo, SAD), *Ora-Plus*[®] (Perrigo, SAD) ili *Syrspend*[®] (Fagron, Nizozemska). Riječ je o oblicima sirupa. Ispitivanja su pokazala da je tekući *Syrspend*[®] *SF pH4* izvrstan vehikulum za pripremu pedijatrijskih magistralnih pripravaka. Nakon izrade magistralne suspenzije sa *Syrspend*[®] *SF pH4* tekućim vehikulumom, ujednačenost sadržaja lijeka osigurana je tijekom 20 minuta nakon što se suspenzija promućka, a sama suspenzija je stabilna tijekom 21 dana, od dana izrade pripravka. Osim tekućeg oblika, vehikulum *Syrspend*[®] *SF pH4* je dostupan i u suhom obliku (prašak). Međutim, pokazano je da tekući vehikulum ima bolja svojstva od praškastog oblika u osiguravanju točnosti doziranja [3].

Sve suspenzije obavezno sadrže oznaku na pakiranju ili signaturi „Prije upotrebe promućkati“,

1.2. PODIJELJENI PRAŠCI (*PULVERES DIVISI*)

Podijeljeni prašci (*pulveres divisi*) su čvrsti dozirni pripravci lijekova. Jednoličnog su izgleda, a izrađuju se kao magistralni pripravci za peroralnu primjenu lijekova slabog, jakog (*Remedija separanda*) i vrlo jakog (*Remedia claudenda*) djelovanja. Lijek je podijeljen u doze, tj. količine koje pacijent uzima odjednom. Mase podijeljenih prašaka su redovito između 0,3 i 0,5 g, a kad je riječ o pedijatrijskoj populaciji, doze se obično kreću od 0,15 do 0,3 g. Ako je masa pojedinog praška izrazito mala (manja od 0,2 g za pedijatrijske pacijente, odnosno manja od 0,3 g za odrasle pacijente), volumen praška (doze) se povećava dodatkom indiferentnog sredstva (punila). Ako nije drugačije propisano, kao punilo se najčešće upotrebljava laktoza [5, 6].

Podijeljeni prašci izdaju se u papirnatim zamotcima (*charta papiracea*) uloženi u papirnatu vrećicu. Higroskopni prašci stavljaju se u omote od voštanog papira (*charta cerata*), a prašci neugodna okusa u želatine kapsule (*capsulae gelatinosae*) [5].

Podijeljeni prašci mogu biti propisani metodom divizije ili metodom dispencije. Kod metode divizije na receptu je naznačena ukupna količina jedne ili više ljekovitih tvari koje treba podijeliti na određeni broj doza, a navodi se kraticom *Div. in dos. aeq.* (*Divide in doses aequales*, „podijeli na jednake dijelove“), dok kod metode dispencije koja se označava sa *D.t.d.* (*Dentur tales doses*, „neka se izda takvih doza“) na receptu je naznačena količina jedne ili više djelatnih tvari za samo jedan prašak, koja se mora pomnožiti s brojem propisanih doza. Broj doza na receptu naveden je rimskim brojkama [5].

Prilikom izrade podijeljenih prašaka posebna pozornost se posvećuje miješanju kako bi se osigurala homogena raspodjela djelatne tvari u pripravku, te podjeli smjese prašaka na pojedinačne doze. Neadekvatno (površno) miješanje, a isto tako nesavjesna podjela, česti su uzroci da količina djelatne tvari u pojedinom prašku (dozi) osjetno varira.

Podjela mješavine prašaka koji sadrže djelatnu/e i pomoćnu tvar na pojedinačne doze može se provesti masenim i volumnim mjerama (podjela na kartice „od oka“ uz kontrolu vaganjem za pripravke s lijekovima jakog i vrlo jakog djelovanja). Doziranje će biti najtočnije ako se homogeno

izmiješani sastojci praška važu pojedinačno. Taj je postupak obvezatan ako pojedinačna doza praška prelazi masu od 1 g te kada su u pripravku prisutne tvari jakog i/ili vrlo jakog djelovanja.

Doziranje volumnim mjerama može se provesti dijeljenjem na kratice „od oka“ (pripravci s lijekovima slabog djelovanja) kada se izvaže količina smjese za 10 doza i podijeli na 10 plastičnih kartica, ili uz pomoć kapsulirke [5], [6]. Volumnim mjerama moguće je dijeliti i praške s lijekovima jakog i/ili vrlo jakog djelovanja, uz kontrolu mase doze vaganjem.

Prašcima u zamocima i kapsulama ispituje se variranje mase sadržaja i određuje sadržaj ljekovite tvari, a prašcima u kapsulama ispituje se i ujednačenost sadržaja ukoliko je ljekovite tvari 10 mg i manje te ukoliko je to propisano u monografiji [5]. Variranje mase sadržaja, ako nije drugačije propisano, određuje se tako da se pojedinačno vagne 20 prašaka i izračuna prosječna masa sadržaja jednoga praška. Osamnaest prašaka smije najviše odstupati $\pm 10\%$, a dva praška smiju odstupati najviše $\pm 15\%$ od prosječne mase sadržaja [7].

1.3. STABILNOST MAGISTRALNIH PRIPRAVAKA

USP-NF (*United States Pharmacopoeia - National Formulary*) definira stabilnost kao granicu do koje neki farmaceutski oblik zadržava, unutar određenog raspona i tijekom razdoblja čuvanja i uporabe, ista svojstva i karakteristike koje je imao u vrijeme pripreme. USP-NF – navodi pet vrsta stabilnosti: kemijsku, fizičku, mikrobiološku, terapijsku i toksikološku.

Prema USP-NF -u hidroliza, oksidacija - redukcija te fotoliza najčešće su kemijske reakcije koje uzrokuju nestabilnost [2].

Ocjena stabilnosti i roka valjanosti razlikuje se za lijekove izrađene kao magistralni pripravak u odnosu na industrijski proizvedene lijekove, s obzirom da su magistralni pripravci namijenjeni neposrednoj uporabi i vrlo kratkom čuvanju.

Određivanje roka valjanosti magistralnog pripravka mora se temeljiti na dostupnim podacima o stabilnosti i na predviđenom trajanju primjene lijeka. Kada ne postoje suprotni podaci o

stabilnosti ili naznake o problemima preporučuju se sljedeći kriteriji za određivanje maksimalnog roka uporabe pri čemu stručnom prosudbom treba odlučiti kada ti kriteriji nisu primjenjivi.

Ako se kao izvor djelatne tvari upotrebljava gotovi ljekoviti oblik, rok valjanosti treba označiti maksimalno 25 % preostalog roka valjanosti što ga je odredio proizvođač ili šest mjeseci, ovisno o tome što je kraće. Kada se upotrebljava neka USP ili NF tvar koja ne potječe iz gotovog ljekovitog oblika, rok valjanosti treba označiti maksimalno šest mjeseci. U drugim slučajevima rok valjanosti treba označiti prema predviđenom razdoblju terapije ili maksimalno 30 dana, ovisno o tome što je kraće [2].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Izrada magistralnih pripravaka u ljekarni ima veliki potencijal za individualizaciju farmakoterapije, a ograničenja je moguće prevladati primjenom Dobre ljekarničke prakse i postojećih zakonskih propisa i smjernica.

Cilj ovog rada je provesti detaljnu studiju postojeće stručne i znanstvene literature i dati sistematizirani osvrt na izradu magistralnih pripravaka namijenjenih prvenstveno pedijatrijskoj populaciji, kao i osvrt na postojeće vehikulume i pomoćne tvari za izradu magistralnih pripravaka te na njihovu kompatibilnost s djelatnim tvarima i gotovim lijekovima

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Provedeno je detaljno pretraživanje postojeće znanstvene i stručne literature o tekućim vehikulumima i pomoćnim tvarima za izradu oralnih magistralnih suspenzija, izradi magistralnih pripravaka u pedijatrijskoj populaciji te njihovoj stabilnosti.

Odabrani relevantni članci su detaljno proučeni kako bi se napravio sistematizirani i kritički osvrt na zadanu temu.

Istraživanje je obuhvatilo primjere izrade magistralnih pripravaka iz gotovih oblika lijekova prisutnih u ljekarničkoj praksi na području Republike Hrvatske s naglaskom na njihovu ulogu u učinkovitoj, individualiziranoj terapiji te na moguće pogreške pri odabiru formulacije magistralnog lijeka i postupka izrade. Posebna pozornost posvećena je postojećoj zakonskoj regulativi, na njezina ograničenja, te mogućnosti rješavanja nedostataka, a sve sa svrhom izrade magistralnih pripravaka odgovarajuće kakvoće i sigurnih za primjenu.

Prije izrade magistralnih pripravaka iz gotovog lijeka potrebno je proučiti sastav gotovog lijeka, obratiti pozornost na mogućnosti manipulacije gotovim lijekom i prisutne pomoćne tvari (Sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED). Naime, određene pomoćne tvari nisu prihvatljive za pedijatrijsku populaciju.

3.1. Pomoćne tvari u pedijatrijskim pripravcima

Znanstvena literatura sugerira da većina komercijalnih lijekova nije prikladna za uporabu u pedijatrijskoj populaciji, jer su u neodgovarajućem farmaceutskom doziranju ili obliku, ili zbog pomoćnih tvari koje sadrže. Suočeni s ovom stvarnošću, izrada pripravaka je alternativa za pedijatrijske pacijente. Pomoćne tvari (ekscipijensi) trebaju se koristiti u razvoju formulacija kako bi se omogućilo da se lijek daje na jednostavan i personaliziran način. Time će se aktivni sastojak formulirati u stabilnom, učinkovitom i sigurnom obliku [8].

Proces formuliranja pomoćnih tvari u pedijatriji je kompleksan zadatak koji zahtijeva različita razmatranja kako bi izradili prikladan pripravak. Pri odabiru sigurnih pomoćnih tvari moraju se

uzeti u obzir varijable kao što su prihvatljiv okus, starost i oblici doziranja. Nadalje, brzi rast i razvoj djece povezan je s promjenama različitih organa, sastava tijela, proteinskih veza, aktivnih transportnih mehanizama i metaboličkih puteva, što se također mora uzeti u obzir. Osim što je kompleksan zadatak, on je također kritičan korak u razvoju pedijatrijskih formulacija, jer neke prihvatljive pomoćne tvari u formulacijama za odrasle pacijente nisu prikladne za pedijatrijsku upotrebu. Stoga je od posebne važnosti provesti procjenu sigurnosti pomoćnih tvari prije njihove uporabe u pedijatriji [8].

Pomoćne tvari koje se ne preporučuju za pedijatrijsku populaciju najčešće se koriste u oralnim otopinama i suspenzijama, a to su propilenglikol, benzojeva kiselina, polietilenglikol, Polisorbitat 80 i natrijev benzoat. Česta je i upotreba sladila (fruktoza, saharoza, sukraloza, aspartam i natrijev saharin). Dodavanje konzervansa u pedijatrijske formulacije treba izbjegavati što je više moguće, a ako je moguće koristiti u najmanjoj količini. Parabeni su među najsigurnijim konzervansima u pedijatriji, ali se i dalje koriste drugi konzervansi koji se ne preporučuju (npr. natrijev benzoat, benzojeva kiselina i benzilni alkohol). Benzalkonijev klorid, unatoč tome što se ne preporučuje astmatičarima, koristi se za izradu većine kapi za oči i kapi za nos [8].

3.1.1. Sredstva za dopunjavanje (punila, konstituensi)

Laktoza, škrob i mikrokristalinična celuloza često se koriste kao sredstva za dopunjavanje, i kao takvi općenito su sigurni u odrasloj populaciji.

Laktoza, koja je osnovna pomoćna tvar, ne preporuča se koristiti kod bolesnika s intolerancijom na laktozu i kontraindicirana je u bolesnika s galaktozemijom. Može uzrokovati reakcije preosjetljivosti kod djece i novorođenčadi. Dojenčad s intolerancijom na laktozu ne metaboliziraju pravilno laktozu, zbog nedostatka enzima laktaze, što uzrokuje nakupljanje mliječne kiseline, vodika i ugljičnog dioksida. Stoga se mogu pojaviti simptomi kao što su jaka bol u trbuhu, nadutost, nadutost ili otekline i proljev, kao i sistemski simptomi kao što su bolovi u mišićima, zglobovima i ekcemi. Treba napomenuti i da djeca ponekad mogu imati vrlo teške i dugotrajne reakcije na

laktozu koje mogu dovesti do dodatnih komplikacija, kao što su dehidracija, proliferacija bakterija i metabolička acidoza [8].

Škrob, dehidrirani kalcijev hidrogenfosfat, eritritol i celuloza u prahu su alternative laktozi u pedijatrijskim formulacijama. Imaju svojstva tečenja slična laktozi, a tablete oblikovane s tim punilima mogu se raspasti brže od laktoze.

Škrob je jedna od najčešće korištenih pomoćnih tvari i osim što je sredstvo za dopunjavanje, koristi se i kao vezivo i sredstvo za raspadanje. Škrob treba čuvati na suhom mjestu, jer je podložan kontaminaciji mikroorganizmima u prisutnosti vlage. Osim toga, može izazvati stvaranje kancerogenih aflatoksina, ako je kontaminiran dvjema vrstama plijesni koje djeluju sinergistički: *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*.

Mikrokristalinična celuloza je djelomično depolimerizirana pročišćena celuloza koja je opisana kao bijeli kristalni prah bez mirisa i okusa sastavljen od poroznih čestica. Komercijalno je dostupna u različitim veličinama čestica i stupnjevima vlažnosti koje imaju različita svojstva i primjenu. Smatra se relativno netoksičnom i neiritirajućom tvari. Ne apsorbira se sustavno nakon oralne primjene i stoga ima mali toksični potencijal. Mikrokristalinična celuloza se često koristi kao pomoćna tvar u čvrstim farmaceutskim oblicima kao sredstvo za dopunjavanje (punilo) te ima dobra kompresibilna svojstva koja ju čine izvrsnom za oblikovanje tableta. Osim nje, često se koriste i metilceluloza te etilceluloza. Ova punila nemaju značajnijih nuspojava, osim što u velikim količinama mogu izazvati laksativni učinak [8].

Tablica 1. Pregled i svojstva najčešće prisutnih pomoćnih tvari u gotovim lijekovima za izradu magistralnih pedijatrijskih pripravaka Najvažnije karakteristike pomoćnih tvari (po abecednom redu) [8]

Pomoćna tvar	Uloga	Dopušteni dnevni unos	Preporuke	Nuspojave
Aspartam	Umjetno sladilo	40 mg/kg	Kontraindiciran kod bolesnika s fenilketonurijom	Neurološke (neurotoksičnost, epilepsija, glavobolja, napad panike, halucinacije), reakcije preosjetljivosti (vaskularni i granulomatozni panikulitis), unakrsna reakcija sa sulfamidima
Benzalkonij-klorid	Konzervans	Nedostupan	Potreban oprez kod astmatičara	Bronhokonstrikcija, ototoksičnost, preosjetljivost
Benzilni alkohol	Konzervans	5 mg/kg	Kontraindiciran kod djece ispod 3 godine zbog nerazvijenog metabolizma	Kod novorođenčadi i djece ispod 3 godine uzrokuje metaboličku acidozu i respiratornu depresiju, intraventrikularno krvarenje, cerebralnu paralizu i zastoju u razvoju, reakcije preosjetljivosti
Etilni alkohol	Otapalo i konzervans	6 mg/kg/doza (<6 godina)	Pedijatrijske formulacije ne smiju prekoračiti granice etanola kod djece: preko 12 godina starosti manje od 10% (v/v), 6-12 godina starosti manje od 5% (v/v), ispod 6 godina starosti manje od 0,5 (v/v)	Hipoglikemija, acidoza i hidroelektrolitičke promjene; ukočenost, respiratorna koma i depresija središnjeg živčanog sustava, kardiovaskularna toksičnost
Ftalati	Plastifikator	Nedostupan	Ne preporučuje se za korištenje kod trudnica i djece ispod 3 godine	Anomalije u razvoju fetusa (rascjep nepca i skeletne malformacije), može dovesti do mrtvorodenčadi
Glicerol	Suotapalo, sredstvo za povećanje viskoznosti, sladilo	10 g/doza	Oprez u pedijatrijskoj populaciji, ne smije se prekoračiti dnevna doza (1,0-1,5 g/kg težina)	Upala sluznice trbuha, proljev i smetnje elektrolita
Laktoza	Punilo	Nedostupan	Oprez u bolesnika s netolerancijom na laktozu, kontraindicirana kod galaktozemije	Simptomi netolerancije na laktozu (teška bol u trbuhu, nadutost, nadutost ili otekline i proljev), sustavni simptomi (bol u mišićima i zglobovima i ekcem), kod djece može uzrokovati dehidraciju, bakterijsku proliferaciju i metaboličku acidozu

Pomoćna tvar	Uloga	Dopušteni dnevni unos	Preporuke	Nuspojave
Parabeni	Konzervans	10 mg/kg	Izbjegavanje upotrebe kod novorođenčadi	Križna reakcija preosjetljivosti u bolesnika alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu, hiperbilirubinemija kod novorođenčadi
Polietilenglikol	Suotapalo, sredstvo za povećanje viskoznosti i hidrataciju		Oprez kod novorođenčadi i dojenčadi	Nefrotoksičnost, gastrointestinalni poremećaji, laksativni efekt
Polisorbati	Emulgatori, tenzidi, sredstva za močenje, solubilizatori	Nedostupan	Oprez kod novorođenčadi	Ozbiljne nuspojave (smrt novorođenčadi male težine koji su primili preparate vitamina E s polisorbatima), Polisorbat 80 (povećana smrtnost u novorođenčadi)
Propilgalat	Antioksidans	Nedostupan	Oprez u novorođenčadi	Kod novorođenčadi može uzrokovati dermatitis, kožnu alergiju i methemoglobinemiju
Propilenglikol	Suotapalo, hidratacija	Novorođenčad: 1 mg/kg < 5 godina: 50 mg/kg Odrasli: 500 mg/kg	Preporučuje se izbjegavanje kod djece ispod 4 godine zbog prekida metaboličkog sazrijevanja	Depresija CNS- a, laksativ (posljedica visoke osmolarnosti nakon oralne primjene)
Saharin	Sladilo	2,5 mg/kg	Preporuča se ograničiti dnevnu dozu kod trudnica i djece	Urtikarija, svrbež, ekcem, fotosenzibilizacija, gastrointestinalni poremećaji (mučnina i proljev)
Saharoza	Sladilo	Nedostupan	Ne preporučuje se za korištenje u djeca s dijabetesom tipa I	Oštećenje zubi, kod vrlo visokih dnevnih doza može biti kancerogen
Sorbitol	Sladilo i konstituent	Djeca 0-2 godine: 5 mg/kg > 2 godine: 140 mg/kg	Kontraindiciran kod bolesnika s netolerancijom na fruktozu, ne preporučuje se korištenje kod bolesnika s hipoglikemijom	Gastrointestinalni poremećaji, može uzrokovati oštećenje jetre, komu, pa čak i smrt
Sukraloza	Sladilo	15 mg/kg	Oprez kod bolesnika s metaboličkim poremećajem	Mijenja se sastav mikrobioma probavnog trakta, na visokoj temperaturi kloropropanol mijenja oblik, može promijeniti razine glukoze, inzulina i GLP- *1
Sulfiti	Antioksidansi	Nedostupan	Izbjegavati kod astmatičara	Reakcije preosjetljivosti i bronhospazam
Škrob	Sredstvo za dopunjavanje	Nedostupan	Dobra tolerancija kod djece	U prisustvu vlage mogu se pojaviti kancerogeni aflatoksini

Pomoćna tvar	Uloga	Dopušteni dnevni unos	Preporuke	Nuspojave
Tartrazin, kinolini, trifenilmetan, ksantini	Boje	Nedostupan	Nije preporučljivo koristiti u pedijatrijskim formulacijama	Reakcije preosjetljivosti kod bolesnika osjetljivih na tartrazin; Azo boje (križna osjetljivost reakcije s acetilsalicilnom kiselinom), eritromicin (reakcija fotosenzibilizacije)
Tiomersal	Konzervans	Nedostupan	Izbjegavati upotrebu kod cjeviva zbog nuspojava	Reakcije preosjetljivosti, autizam

*1 GLP-1: peptid sličan glukagonu.

3.1.2. Vehikulumi za izradu tekućih magistralnih pripravaka

Vehikulum je indiferentno sredstvo koje daje konačan oblik farmaceutskim pripravcima [2].

Na tržištu Republike Hrvatske dostupno je nekoliko gotovih tekućih vehikuluma za izradu magistralnih pripravaka. To su:

- 1) **Obični sirup** (prema USP) je 85 %-tna otopina saharoze u pročišćenoj vodi. Ne sadrži konzervans, mikrobiološki je stabilan zbog izrazito visoke koncentracije saharoze (osmotski učinak) [2].
- 2) **Syrspend® SF PH4 (liquid)** je tekući vehikulum za izradu oralne suspenzije. Sadrži: pročišćenu vodu, sukralozu, modificirani škrob, natrijev citrat, limunsku kiselinu, natrijev benzoat, (<0,1 %, konzervans), jabučnu kiselinu i simetikon, a ne sadrži: šećer (saharozu), alkohol, parabene, sorbitol, gluten i boje. Pufferiran je na pH 4,2 za maksimalnu kompatibilnost. Blago je konzerviran s <0,1 %-tnim natrijevim benzoatom. Može se koristiti sa suspendiranjem djelatnih tvari dobivenih iz gotovog lijeka, drobljenjem tablete ili korištenjem sadržaja tvrdih kapsula [9].
- 3) **SyrSpend®SF PH4 (dry)** je prašak za izradu suspenzije. Pufferiran je na pH 4,2 za maksimalnu kompatibilnost. Dolazi kao prethodno izvagani prašak za pripremu 100 ml ili 200 ml suspenzije. Sadrži: modificirani prehrambeni škrob, natrijev citrat, limunsku kiselinu i sukralozu. Ne sadrži: šećer, alkohol, parabene, sorbitol, gluten, boje i konzervanse. Posebno je prikladan za primjenu kod novorođenčadi [9].
- 4) **SyrSpend® SF PH4 NEO** je prašak za izradu oralne suspenzije prikladne za primjenu u neonatologiji. Sadrži: prehrambeni škrob, kalijev sorbat, natrijev citrat, limunsku kiselinu i sukralozu. Prikladan je za novorođenčad i dojenčad. Ne sadrži šećer, sorbitol, bojila i parabene. Konzerviran je s 0,2 %-tnom sorbinskom kiselinom. Zahvaljujući upotrebi škroba u *SyrSpend® SF PH4 NEO* osigurana je kompatibilnost sa širokim rasponom aktivnih tvari. *SyrSpend® SF* ne sadrži sljedeće sastojke koji mogu imati toksikološke učinke i izazvati alergijske reakcije ili iritirati gastrointestinalni trakt: benzilni alkohol, etanol, parabene,

ksilitol, karagenan, gluten, propilenglikol, uobičajene alergene u hrani, bojila, glicerol, sorbitol, glukozu, laktozu, saharozu [9].

- 5) **Ora-Plus®** je suspendirajući vehikulum, vrlo slaba okusa. Miješanjem sa čvrstom djelatnom tvari daje jednolike i fizički stabilne suspenzije. Zadržava suspendirajuća svojstva razrijeđen i do 50 % s vodom, korigensima, sirupima ili alkoholom. Pogodan je za pedijatrijske, gerijatrijske i nazogastrične pripravke. Može se kombinirati s bilo kojim korigirajućim sirupom, ali je posebno oblikovan kao nadopuna *Ora-Sweet*-u. *Ora-Plus®* i *Ora-Sweet®* mogu se miješati u omjeru 50:50 dajući suspenziju fina okusa. *Ora-Plus®* je vehikulum na bazi vode, sadrži rašpršujuća sredstva visoke koloidne aktivnosti stvarajući strukturirani, gelu sličan matriks koji suspendira čestice i dopušta minimalno taloženje. Pufferiran je na slabo kiselu pH vrijednost (4,2) da bi se smanjila razgradnja djelatnih tvari oksidacijom. Sadrži i sredstvo protiv pjenjenja, što omogućuje snažno mućkanje uz minimalno stvaranje pjene. Sastav: pročišćena voda, mikrokristalinična celuloza, natrijeva karboksimetilceluloza, ksantanska guma i karagenan, puffer(natrijev fosfat i limunska kiselina), sredstvo protiv pjenjenja (simetikon), konzervansi (kalijev sorbat i metilparaben) [9].
- 6) **Ora-Sweet®** je sirupasti vehikulum koji olakšava korigiranje okusa i zaslađivanje magistralno izrađenih oralnih suspenzija. Može se upotrebljavati sam ili s drugim sredstvima. Zadržava okusna svojstva i kad je razrijeđen do 50 % vodom ili drugim suspendirajućim sredstvima. Vrlo je pogodan za izradu pedijatrijskih i gerijatrijskih pripravaka. Korigirajuće je i zaslađujuće sredstvo za mnoge suspenzije, ali je posebno oblikovan kao nadopuna *Ora-Plus®*-u. *Ora-Sweet®* i *Ora-Plus®* mogu se miješati u omjeru 50:50 dajući suspenziju fina okusa. Sadrži saharozu te malu količinu glicerola i sorbitola radi sprječavanja sljepljivanja čepa s grlom boce, što je česta pojava kod sirupa. Pufferiran je na slabo kiselu pH vrijednost (4,2) da bi se smanjila razgradnja djelatnih tvari oksidacijom. Sadrži: pročišćenu vodu, glicerol, sorbitol (5 %), aromu, puffer (natrijev fosfat i limunska kiselina) te konzervanse (kalijev sorbat i metilparaben) [2].

7) **Ora-Sweet® SF** je sirupasti vehikulum bez šećera i alkohola koji olakšava korigiranje okusa i zaslađivanje magistralnih oralnih suspenzija. Može se upotrebljavati sam ili s drugim sredstvima. Zadržava okusna svojstva i kad je razrijeđen do 50 % vodom ili drugim suspendirajućim sredstvima. Vrlo je pogodan za izradu pedijatrijskih i gerijatrijskih pripravaka. Korigirajuće je i zaslađujuće sredstvo za mnoge suspenzije, ali je posebno oblikovan kao nadopuna *Ora-Plus®*-u. *Ora-Sweet® SF* i *Ora-Plus®* mogu se miješati u omjeru 50:50 dajući suspenziju fina okusa. Ne sadrži šećer (saharozu) ni alkohol, a slatkoću mu daje mala količina saharinnatrija. Ksantanska guma, glicerol i sorbitol pridonose teksturi sirupa. Sadrži korigense za bolji okus. Puferiran je na slabo kiselu pH vrijednost (4,2) da bi se smanjila razgradnja djelatnih tvari oksidacijom. Sadrži: pročišćenu vodu, glicerol, sorbitol, saharinnatrij, ksantansku gumu, aromu, pufer (limunska kiselina i natrijev citrat) i konzervanse (metilparaben, propilparaben i kalijev sorbat) [2].

Prilikom izrade magistralnih pripravaka iz gotovih lijekova važan je odabir odgovarajućeg suspenzijskog vehikuluma kako bi se dobio pripravak odgovarajuće kvalitete. Naime, sam način izrade značajno utječe na svojstva konačne formulacije, što je prikazano na primjeru oralne suspenzije s nifedipinom.

3.1.3. Utjecaj suspenzijskog vehikuluma na primjeru izrade magistralne suspenzije nifedipina

Helin-Tanninen i suradnici [10] ispitivali su utjecaj šest različitih suspenzijskih vehikuluma na svojstva suspenzije nifedipina. Cilj njihovog istraživanja bio je ispitati učinke suspenzijskog vehikuluma i učestalosti miješanja na svojstva magistralno-pripravljene oralne suspenzije nifedipina iz gotovog lijeka (tablete nifedipina).

Ispitivanja su obuhvatila određivanja ujednačenosti sadržaja, ujednačenosti mase i volumena sedimentacije magistralnog pripravka oralne suspenzije nifedipina. Za izradu suspenzija upotrijebljena su četiri komercijalna suspenzijska vehikuluma: *Suspension Diluent A®*, *Ora-*

Plus®/Ora-Sweet®, Ora-Plus®/Ora-Sweet® SF i *SyrSpend® SF Cherry®* te dva magistralno pripremljena vehikuluma u ljekarni Sveučilišne bolnice Kuopio: metilceluloza 1 %/sirup NF i hipromeloza 1 %.

Dva suspenzijska vehikuluma, *Suspension Diluent A®*, (Nova Laboratories, Leicester, UK) i *SyrSpend® SF Cherry* (Gallipot, St. Paul, Minnesota, SAD), korišteni su nerazrijeđeni. *Ora-Plus®* (Paddock Laboratories, Minneapolis, Minnesota, SAD) i *Ora Sweet®* (Paddock Laboratories), kao i *Ora-Plus®* i *Ora-Sweet®, SF* (Paddock Laboratories) kombinirani su u omjeru 1:1, prema preporukama proizvođača.

Metilceluloza 1 %/sirup NF (Suspension Vehicle HSC) izrađen je od 1 % metilceluloze (metilcelulozni prah USP 1500 cP; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, SAD) konzerviran s natrijevim benzoatom (Ph.Eur.; Oriola, Espoo, Finska) i sirupa na bazi šećera (Ph.Eur., Tamro, Vantaa, Finska) NF u omjeru 7:3 prema tradicionalnoj recepturi iz dječje bolnice.

U ovoj studiji korišten je 1 % vehikulum sterilizirane hipromeloze (50 cP; Colorcon, Kent, Engleska), budući da je dokazano da je kompatibilan s nifedipinom za neonatalnu primjenu u jednodozirnim oralnim špicama.

Oralne suspenzije nifedipina (1 mg/ml) pripremljene su usitnjavanjem sedam komercijalnih tableta nifedipina od 10 mg (Adalat 10 mg retard; Bayer, Leverkusen, Njemačka) u tarioniku s pistilom u tamnoj prostoriji osvijetljenoj žutim svjetlom pri valnoj duljini preko 450 nm, kako bi se spriječila fotodegradacija nifedipina osjetljivog na svjetlost. Zatim je prahu postupno dodano 70 ml tekućeg suspenzijskog vehikuluma. Izrađene su tri serije za svaku vrstu suspenzije, osim kada su bile potrebne četiri serije (ako prihvatljiva vrijednost (AV) nije bila u skladu sa zahtjevom Farmakopeje).

Paralelno su ispitivane dvije suspenzije nifedipina svakog vehikuluma. Ujednačenost sadržaja ispitana je odmah nakon pripreme i nakon 1, 2 i 4 tjedna skladištenja na sobnoj temperaturi (23±2 °C) zaštićena od svjetlosti. U 3. tjednu vršeno je samo miješanje suspenzija.

U određenim vremenskim intervalima brizgalicom je uzeto 10 uzoraka (svakog po 1,0 ml). Uzorci su uzimani nakon miješanja boce s uzorkom bilo preokretanjem boce 10-15 puta ili preokretanjem boce samo tri puta kako bi se oponašalo mućkanje u redovitoj primjeni.

Provedena mjerenja pokazala su ujednačenost sadržaja svih oralnih suspenzija nifedipina koncentracije djelatne tvari 1 mg/ml, koje su izrađene sa šest različitih suspenzijskih vehikuluma. Rezultati su bili su u skladu s testom (AV 15) navedenim u Europskoj farmakopeji i Američkoj farmakopeji (USP) u svakoj vremenskoj točki, kada je suspenzija miješana okretanjem boce 10 – 15 puta. Međutim, kada su boce s suspenzijom preokrenute samo tri puta prije uzorkovanja, suspenzije nifedipina sastavljene ili s metilcelulozom 1 %/sirupom NF ili s Hypromelose 1 % vehikulomom nakon tjedan dana skladištenja nisu bile u skladu s testom ujednačenosti sadržaja.

Kako bi se udovoljilo Farmakopejskom zahtjevu za ujednačenost sadržaja, suspenzije izrađene s metilcelulozom 1 %/ Sirup NF ili hipromeloza 1 % zahtijevaju miješanje okretanjem boce 10-15 puta. Nasuprot tome, komercijalni suspenzijski vehikulumi prošli su test kada se boca okretala samo tri puta.

Koncentracija nifedipina izmjerena je metodom tekućinske kromatografije visoke učinkovitosti (HPLC) s UV detektorom pri 332 nm. Prosječna koncentracija nifedipina bila je 0,28-0,29 mg/ml i 0,72-0,77 mg/ml u vehikulumima izrađenim u ljekarni (1% sirupi iz metilceluloze, odnosno hipromeloze). Nasuprot tome, 4 komercijalna suspenzijska vehikuluma bila su u skladu s testom u svakoj vremenskoj točki, čak i kada su promiješane samo 3 puta (rotiranjem boce za 90°).

Ujednačenost doza određena je primjenom metode za ispitivanje ujednačenosti sadržaja tekućih farmaceutskih oblika opisanoj u Europskoj farmakopeji i USP. Testirano je deset doza od svake suspenzije.

Ujednačenost mase u ovoj studiji određivana je metodom koja je propisana Europskom farmakopejom, tako da je dvadeset uzoraka od 1,0 ml uzeto iz svježe pripremljenih suspenzija

nifedipina promiješanih okretanjem boca 10-15 puta (iz dvije paralelne boce za uzorke, 10 uzoraka iz svake boce).

Uzorci su vagani pomoću analitičke vage, a suspenzije su bile u skladu s testom ako je najviše dvije od 20 pojedinačnih masa odstupalo od prosječne mase za više od 10 % i niti jedan nije odstupio za više od 20 %. Ujednačenost mase bila je unutar prihvatljivih granica u svim suspenzijama.

Ujednačenost mase svih svježe pripremljenih suspenzija nifedipina miješanih okretanjem boca 10-15 puta bila je u skladu s testom navedenim u Europskoj farmakopeji. Maksimalno odstupanje od prosječne mase bilo je -1,2 % za suspenziju nifedipina napravljenu s *Suspension Diluent A*[®], ±1,4 % s *Ora-Plus*[®] / *Ora-Sweet*[®], -9,8 % s *OraPlus* / *Ora-Sweet*[®], SF i +1,5 % s Metilceluloza 1 %/sirup NF vehikulum. Masa jedne pojedinačne suspenzije nifedipina izrađena sa *SyrSpend*[®] SF *Cherry* i jedna s *Hypromellose 1 %* vehikulumom odstupila je za više od 10 % od prosječne mase (-10,4 % odnosno -12,7 %).

Volumen sedimentacije suspenzija nifedipina promatran je vizualno tijekom 4 tjedna. Suspenzije (20 ml) pohranjene su u graduiranim cilindrima od 25 ml u mraku na sobnoj temperaturi (22±2 °C). Sediment praha na dnu i bistra plutajuća faza na vrhu suspenzije mjereni su tijekom prvih 6 h, zatim dnevno tijekom 4 dana i konačno jednom tjedno tijekom 4 tjedna.

Volumen sedimentacije nepromiješanih oralnih suspenzija nifedipina proučavan je tijekom 4 tjedna. Nisu uočene nikakve vidljive promjene u suspenzijama napravljenim sa *Suspension Diluent A*[®] i *SyrSpend*[®] SF *Cherry* vehikulima. U svim ostalim suspenzijama uočen je blagi talog. *Ora-Plus*[®] / *Ora-Sweet*[®], i *Hypromellose 1 %* imale su tri različite faze: žuti čvrsti talog praha na dnu oznake, žutu suspenzijsku fazu u sredini suspenzije i bistru plutajuću fazu na vrhu (12 ml i 5 ml).

Nakon pohranjivanja tijekom 4 tjedna, nepromiješane suspenzije su resuspendirane okretanjem graduiranih tikvica nekoliko puta. Jasno se moglo primijetiti da su se suspenzije drugačije ponašale tijekom resuspenzije. *Suspension Diluent A*[®], *Ora-Plus*[®] / *Ora-Sweet*[®], i *Ora Plus* / *Ora-Sweet*[®], SF su lako dispergirani u jednoličnu smjesu. Međutim, suspenzija *SyrSpend*[®] SF *Cherry*

nije se mogla miješati ispravno već je ostala zalijepljena za stijenke cilindrične graduirane tikvice. Suspenzije metilceluloze 1 %/sirup NF i hipromeloze 1 % trebale su 20-25 odnosno 5-10 miješanja prije nego što su formirale jednoličnu smjesu. Volumen sedimentacije nepromiješane metilceluloze 1 %/sirupa NF i hipromeloze 1 % bio je veći od volumena komercijalnih vehikuluma.

Broj mućkanja pokazao se vrlo važnim posebno za redisperziju suspenzija nifedipina u kombinaciji s vehikulomom pripremljenim u ljekarni. Loše izmiješane suspenzije nisu udovoljavale zahtjevima Farmakopejskog testa za ujednačenost sadržaja. Stoga bi netočna doza lijeka mogla biti realna mogućnost.

Kompaktni sediment na dnu spremnika u suspenzijama nifedipina pomiješan s metilcelulozom 1 %/sirupom NF ili hipromelozom 1 % zahtijevao je dugotrajno mućkanje prije nego što se rekonstituirao u jednoličnu suspenziju. Sukladno smjernicama, suspenzije treba uvijek dobro promućkati prije upotrebe kako bi se osigurala ujednačena raspodjela krute tvari u vehikulumu. Međutim, farmakopejski izraz „dobro promućkati prije upotrebe“ može se razumjeti na različite načine u ljekarni, na odjelu, a posebno kod kuće. Stoga je potreban poseban oprez pri izdavanju magistralno pripremljenih oralnih suspenzija u višedozirnim spremnicima budući da varijacije između doza mogu biti značajne.

Nakon tjedan dana skladištenja, suspenzija nifedipina pripremljena s metilcelulozom 1 %/sirupom NF nije uspjela osigurati oko 70 % svoje predviđene doze ako je protresena samo tri puta. Budući da su doze uzete (odmjerene) iz boce bile slične, a standardna devijacija mala, najvjerojatnije objašnjenje je stvaranje kolača suspenzije. Suspenzija nifedipin Hipromelose 1 % izgubila je manje od 30 % doze tijekom 1 tjedna skladištenja. Doze su bile promjenjive što bi moglo biti posljedica namjernog neadekvatnog miješanja.

Rezultati su u skladu s općim pravilom koje preporučuje korištenje komercijalno dostupnih suspenzijskih vehikuluma. Dostupnost i kvaliteta mnogih komercijalnih vehikuluma su dobri, a

time ih se može s povjerenjem koristiti kod hospitaliziranih pacijenata i ambulantnih pacijenata. Magistralno pripremljena 1 % suspenzija metilceluloze sa Sirup NF ponekad se koristi umjesto *Ora-Plus*[®] i *Ora-Sweet*[®]-a. Primijećeno je da su svojstva redispersije *Ora-Plus*[®] i *Ora-Sweet*[®] bolja od redispersije suspenzija iz 1 % metilceluloze i NF sirupa. U ovoj studiji kombinirani su metilceluloza 1 % i sirup NF u omjeru 7:3 prema tradicionalnoj formuli. Izvijesteno je da razrjeđenje metilceluloze 1 % i sirup NF-a u omjerima većim od 1:1 ne zadovoljavaju kriterije osiguranja kvalitete Europske farmakopeje za djelotvornost antimikrobnog konzerviranja. Natrijev benzoat, koji se koristi kao konzervans, učinkovit je samo pri pH 5,0 ili nižem, dok je pH vehikuluma bio 6,6.

Snažno miješanje, odnosno preokretanje boce 10-15 puta umjesto tri puta, bilo je kritično za osiguranje pouzdanosti oralnih suspenzija nifedipina 1 mg/ml pripremljenih iz metilceluloze 1 %/sirupa NF ili hipromeloze 1 %. Suspenzije nifedipina pripremljene s komercijalnim suspenzijskim vehikulima bile su u skladu s Farmakopejskim testom za ujednačenost sadržaja doza kada se pomiješaju okretanjem bočice samo tri puta.

Valja istaknuti da je farmaceutski oblik gotovog lijeka, iz kojeg su rađene magistralne suspenzije nifedipina, u potpunosti neadekvatan za izradu magistralnog pripravka. Riječ je o obliku s produljenim oslobađanjem (*retard*) u kojem su korištene specifične pomoćne tvari (polimeri) koje omogućuju produljeno oslobađanje te nisu prihvatljive za izradu tekućeg magistralnog pripravka ne samo zbog fizikalnih promjena izazvanih interakcijama pomoćnih tvari iz gotovog lijeka sa sastojcima tekućih vehikuluma već i zbog promjena u bioraspoloživosti izvornog lijeka.

Pomoćne tvari koje se koriste u pripremi suspenzija za novorođenčad i dojenčad moraju se pažljivo odabrati jer postoje neke preporuke i ograničenja uporabe. WHO je odredila procijenjeni ukupni prihvatljivi dnevni unos od 10 mg/kg za parabene i 2,5 mg/kg za saharin natrij. Saharin je odobren za djecu stariju od 3 godine. Natrijev benzoat može izazvati neimunološke kontaktne urtikarije. U Ujedinjenom Kraljevstvu, savjetodavni odbor za hranu preporučio je da se karagenan ne smije koristiti kao aditiv u formulama za dojenčad. Osim toga, vehikulumi visoke osmolalnosti

nisu preporučljivi za novorođenčad i dojenčad. Hipertonične otopine preko 400 mOsm/kg mogu ozlijediti gastrointestinalni trakt novorođenčadi. Ove čimbenike treba uzeti u obzir pri dizajniranju formulacija za dojenčad [10].

3.2. Odabrani primjeri izrade magistralnih pripravaka iz ljekarničke prakse na području Republike Hrvatske

Ljekarnici se često u svakodnevnoj praksi susreću s izradom pedijatrijskih magistralnih pripravaka. U ovom radu odabrani su primjeri izrade pripravaka u obliku podijeljenih prašaka, kapsula i oralnih suspenzija.

3.2.1. Primjer 1: Oralna suspenzija s enalaprilmaleatom

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete tjelesne starosti četiri i pol godine i tjelesne mase 16 kg) propisao oralnu suspenziju enalaprilmaleata u koncentraciji 2 x 0,5 mg enalaprilmaleata dnevno. Zbog nedostupnosti djelatne tvari u izvornom obliku, izrada magistralnog pripravka treba se provesti iz Enap 5 mg tableta (Krka, Novo Mesto). Sadržaj enalapрила iznosi 1mg/1ml oralne suspenzije.

Za izradu Enalapril suspenzije korišteni su:

- Enap 5 mg tablete
- *SyrSpend® SF Liquid* suspendirajući vehikulum,
- bočica (100 ml) od tamnog stakla,
- dozirna oralna brizgalica,
- laboratorijska čaša, staklena, graduirana, 100 ml,
- digitalna vaga na dvije decimale.

b. Podaci iz Sažetka opisa svojstava lijeka (www.halmed.hr)

Naziv lijeka: Enap 5mg tablete

Kvalitativni kvantitativni sastav: Pomoćna tvar s poznatim učinkom je laktoza 123,3 mg. Ostale pomoćne tvari su: natrijev hidrogenkarbonat, laktoza hidrat, kukuruzni škrob, talk, hidroksipropilceluloza i magnezijev stearat.

Farmaceutski oblik: Tableta. Enap 5 mg tablete su bijele, okrugle tablete, ravne površine i ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 8 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

U opisu svojstava lijeka za Enap 10 mg tablete i Enap 20 mg tablete navodi se da urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Klinički podaci

Terapijske indikacije: Koristi se za liječenje hipertenzije, simptomatskog zatajenja srca, simptomatskog zatajenja srca u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija $\leq 35\%$).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji: Iskustva o djelotvornosti i sigurnosti enalapрила u djece s hipertenzijom, starije od 6 godina, ograničena su; nema iskustva s liječenjem kod drugih indikacija. Raspoloživi farmakokinetički podaci za djecu, stariju od 2 mjeseca su ograničeni. Enalapril se u djece preporučuje samo za liječenje hipertenzije. Enalapril se ne preporučuje za liječenje novorođenčadi i djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/1,73 m² jer o liječenju ove skupine bolesnika nema dostupnih podataka.

c. Studije o stabilnosti suspenzije enalaprilmaleata

1. Studija

U istraživanju kojeg su proveli Trissel i suradnici [14] proučavana je stabilnost enalapрила 1 mg/ml (u obliku maleata) u demineraliziranoj vodi, otopini citratnog pufera i zaslađenom suspendirajućem disperznom sredstvu i to na dvije temperature.

Dvadeset tableta enalapрила od 10 mg zdrobljeno je u prah. Demineralizirana voda, otopina citratnog pufera i zaslađeni vehikulum dodani su kako bi se dobile tri šarže od 200 ml svake tekuće disperzije. Očekivana konačna koncentracija enalapрила u svakoj šarži bila je 1 mg/ml. Svaka formulacija pohranjena je u 10 boca od 60 ml, od kojih je 5 bilo pohranjeno na 4 °C, a 5 na 25 °C. Uzorci su prikupljeni 0.-ti, 7., 14., 28., 42., 56., 70. i 91. dan za vizualni pregled i analizu HPLC-om. pH je također mjereno u svakom trenutku uzorkovanja. Prosječna koncentracija enalapрила u tri tekuće disperzije na temperaturi od 4 °C bila je >94 % početne koncentracije tijekom 91-dnevnog razdoblja ispitivanja. Uskladištenjem na 25 °C, srednja koncentracija enalapрила bila je >90 % tijekom 56 dana i >92 % tijekom 91 dana u otopini citratnog pufera i zaslađenom vehikulumu. pH tekuće disperzije pripremljene s demineraliziranom vodom i pohranjene na 25 °C smanjio se za 2,0 pH jedinice.

Enalapril 1 mg/ml (kao maleat) u tri magistralno izrađene oralne tekućine bio je stabilan 91 dan na temperaturama od 4 °C i 25 °C s izuzetkom enalapрила u demineraliziranoj vodi, koji je bio stabilan samo 56 dana na temperaturi od 25 °C.

2. Studija

U istraživanju kojeg su proveli Nahata i suradnici [15] istražena je stabilnost enalapril-maleata u tekućim oralnim formulacijama pripremljenim iz komercijalno dostupnih tableta.

Magistralno izrađene, 0,1 mg/ml i 1,0 mg/ml, oralne suspenzije enalapril-maleata u vehikulumima koji sadrže šećer i bez šećera pohranjene su, zaštićene od svjetla, na temperaturama od 4 °C i 25 °C tijekom 30 dana.

Stabilnost enalapril-maleata je kvantificirana nakon 7, 14, 21 i 30 dana korištenjem HPLC metode. Viskoznosti i pH pripremljenih suspenzija mjereni su svakog dana ispitivanja i ni u jednom uzorku nije došlo do značajnih promjena u odnosu na početni pH i početni viskozitet i to na temperaturama od 25 i 4 °C.

Pokazalo se da sve tekuće formulacije zadržavaju najmanje 98 % početne koncentracije enalapril-maleata nakon 30 dana skladištenja na temperaturama od 25 i 4 °C te bi se mogle koristiti kao tekući magistralni pripravci u situacijama kada na tržištu nije dostupna suspenzija gotovog lijeka.

3. Studija

U istraživanju kojeg su proveli Allen i suradnici [16] proučavana je stabilnost pet lijekova koji se obično propisuju za upotrebu u oralnim tekućim oblicima, ali kao takvi nisu komercijalno dostupni.

Alprazolam 1 mg/ml, klorokin-fosfat 15 mg/ml, cisaprid 1 mg/ml, enalapril-maleat 1 mg/ml i hidralazin-hidroklorid 4 mg/ml pripremljeni su u mješavinama *Ora-Sweet*[®] i *Ora-Plus*[®] (Paddock Laboratories) te *Ora Sweet SF* i *Ora-Plus*[®] i sirupa od višanja u omjerima 1:1, te su stavljani u boce od prozirnog polietilen tereftalata od 120 ml.

Tri boce svake tekuće disperzije čuvane su na temperaturama od 5 i 25 °C, sve zaštićene od svjetlosti. Uzorci su uzeti na početku ispitivanja i u različitim vremenskim intervalima (do 60 dana) za analizu HPLC-om, određivanje pH te za procjenu izgleda i mirisa pripravka.

Prosjek od najmanje 91 % početne koncentracije lijeka zadržan je 60 dana u tekućim disperzijama alprazolama, klorokin-fosfata, cisaprida i enalapril-maleata. Disperzije hidralazin-hidroklorida zadržale su više od 90 % početne koncentracije samo jedan dan na temperaturi od 5 °C kada su pripremljene s *Ora-Sweet*[®] i *Ora-Plus*[®], dva dana kada su pripremljene s *Ora-Sweet SF*[®] i *Ora Plus*, te manje od dana u ovim vehikulumima na temperaturi 25 °C, kao i u sirupu od višanja na temperaturama od 5 i 25 °C. Nadalje, ispitivanja izgleda, mirisa i pH, nisu ukazala na promjene izvornih svojstava pripravaka.

Alprazolam 1 mg/ml, klorokin-fosfat 15 mg/ml, cisaprid 1 mg/ml i enalapril-maleat 1 mg/ml bili su stabilni u tri magistralno pripravljene tekuće disperzije tijekom 60 dana na temperaturama 5 i 25 °C; hidralazin hidroklorid 4 mg/ml bio je stabilan na temperaturi od 5 °C jedan dan u *Ora-Sweet*[®] i *Ora Plus*[®], te dva dana u *Ora Sweet SF*[®] i *Ora Plus*[®].

d. Izrada suspenzije

Nakon provjere podataka o stabilnosti enalaprilmaleat suspenzije, izrađeno je 60 ml suspenzije (1 mg/1 ml) iz 12 tableta gotovog lijeka Enap 5 mg tableta.

Enalaprilmaleat 1 mg/ml u *SyrSpend*[®] SF PH4 (liquid)

Način primjene: Oralno

Dozirni oblik: Suspenzija

Indikacije: Zatajenje srca, hipertenzija

Količina formulacije: 60 ml

Sastojci:

- Enalaprilmaleat 60 mg (12 tableta Enap 5 mg)
- *SyrSpend*[®] SF PH4 (liquid) q.s. 60 ml

Upute za izradu:

1. Izračunati masu svakog sastojka potrebnog za izradu pripravka.
2. Točno odvagnuti svaki sastojak magistralnog pripravka.
3. Ako je potrebno i prikladno, u keramičkom tarioniku, usitniti gotovi lijek (drobljenjem tableta ili otvaranjem sadržaja kapsula) na ujednačenu, finu konzistenciju.
4. Rastrljati prašak s odgovarajućom količinom *SyrSpend*[®] SF PH4 kako bi se dobila jednolična pasta.
5. Koristeći geometrijsko razrjeđivanje, dodavati *SyrSpend*[®] SF PH4 u malim količinama do konačne (propisane) mase. Nakon svakog dodavanja *SyrSpend*[®] SF PH4 potrebno je smjesu dobro promiješati kako bi se izradila homogena suspenzija.
6. Prebaciti suspenziju u spremnik (bocu).
7. Dodati potrebnu masu *SyrSpend*[®] SF PH4 kako bi se dobila tražena masa, te dobro promućkati.

8. Napisati i postaviti (zalijepiti) signaturu na spremnik s pripravkom.

Pakiranje i skladištenje: U bočici od tamnog stakla, vodeći računa da ostane dovoljno prostora za mućkanje (resuspendiranje) pripravka.

Čuvanje: Na temperaturi od 2 – 8 °C / 15 – 25 °C.

Rok upotrebe: 90 dana

Kontrola kvalitete

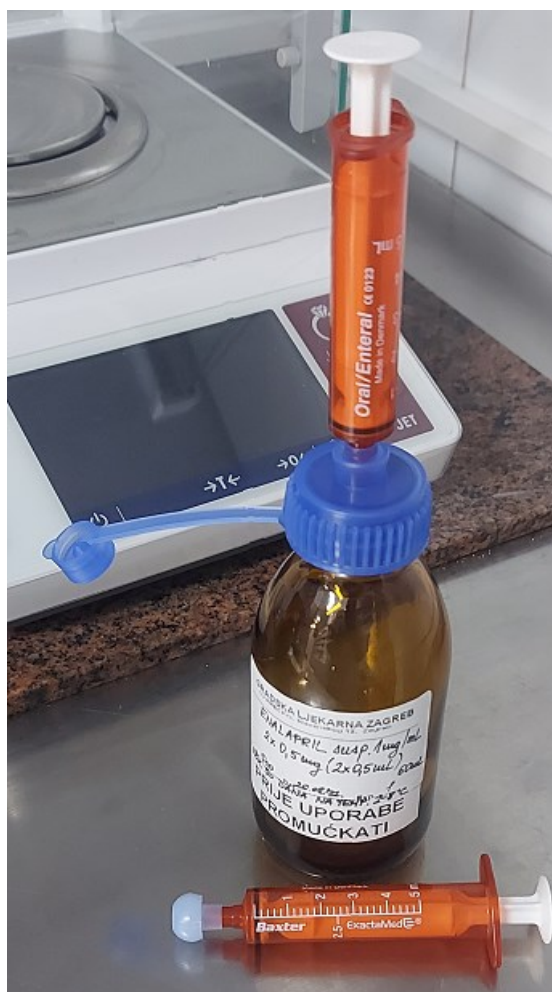
Masa: unutar ± 10 % teoretske mase.

Fizička opažanja: maglovito-bijela homogena disperzija, blagi karakterističan miris ili umjereni miris korištene arome, bez velikih čestica/aglomerata, može se lako resuspendirati.

Napomene: Obavezno dodati napomenu (pomoćnu signaturu) „Prije uporabe dobro promućkati“ i priložiti validiranu oralnu brizgalicu za doziranje (s adapterom za boce) [12] (primjer prikazan na *Slici 1*).

Nedostaci izrađenog magistralnog pripravka:

- U uputama o lijeku (HALMED) stoji da je upotreba enalaprilmaleata ograničena u djece s povišenim krvnim tlakom u dobi iznad 6 godina. Za druge srčane poteškoće u djece nema informacija.
- U ljekarničkoj praksi se izrađuju suspenzije za djecu mlađu od 6 godina, što zbog nedostupnosti adekvatne stručne literature predstavlja rizik za pravilno doziranje i kontrolu doze.



Slika 1. Primjer izrađene oralne suspenzija s enalaprilmaleatom

3.2.2. Primjer 2: Oralna suspenzija s nitrofurantoinom

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete starosti 2 godine i tjelesne mase 16 kg) propisao oralnu suspenziju nitrofurantoina u koncentraciji od 16 mg dnevno. Zbog nedostupnosti djelatne tvari u izvornom obliku, izrada magistralnog pripravka treba se provesti iz Ninur tvrdih kapsula (Belupo, Koprivnica). Sadržaj nitrofurantoina u suspenziji iznosi 5 mg/ml oralne suspenzije.

Sažetak opisa svojstava lijeka (preuzeto iz upute o lijeku s www.halmed.hr)

Naziv lijeka: NINUR 50 mg tvrde kapsule

Kvalitativni i kvantitativni sastav:

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg nitrofurantoina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

NINUR 50 mg tvrde kapsule sadrže 0,069 mg boje tartrazin (E102).

Ostale pomoćne tvari su:

- jezgra: kukuruzni škrob talk magnezijev stearat karmelozanatrij,
- umrežena kapsula: titanijev dioksid (E171), tartrazin (E102), indigo carmine (E132) želatina.

Farmaceutski oblik: Kapsula, tvrda. NINUR 50 mg tvrde kapsule su svijetlo zelene-tamnozeleno boje koje sadrže žuti homogeni prašak.

Doziranje i način primjene

Pedijatrijska populacija: Akutne, nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava 3 mg/kg tjelesne mase na dan podijeljeno na četiri pojedinačne doze kroz 7 dana.

Supresivna terapija: 1 mg/kg tjelesne mase jedanput na dan. NINUR 50 mg tvrde kapsule su kontraindicirane u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca.

Farmakokinetička svojstva

Nitrofurantoin se na tržištu pojavljuje u dvije kristalne forme, mikrokristalnoj i nešto češće, makrokristalnoj. Kinetička je razlika među njima u tome što se makrokristali sporije apsorbiraju i izlučuju, a i njihova bioraspoloživost nešto je manja nego kod mikrokristala nitrofurantoina.

b. Studije o stabilnosti suspenzije nitrofurantoina

1. Studija

Cilj ovog istraživanja kojeg su proveli Polonini i suradnici [17] bio je procijeniti stabilnost oralnih suspenzija izrađenih sa *SyrSpend® SF PH4* i uobičajeno korištenim djelatnim tvarima azatioprinom (prašak) 50 mg/ml, azatioprinom (iz tableta) 50 mg/ml, klonidin hidrokloridom (prašak) 0,1 mg/ml, klopidogrel bisulfatom (iz tableta) 5 mg/ml, etambutol hidrokloridom

(prašak) 50 mg/ ml, etambutol hidrokloridom (iz tableta) 50 mg/ml, etambutol hidrokloridom (prašak) 100 mg/ml, griseofulvinom (prašak) 25 mg/ml, hidralazin hidrokloridom (prašak) 4 mg/ml, nitrofurantoinom (prašak) 10 mg/ml i tioguaninom (prašak) 2,5 mg/ml.

Suspencije su izrađene u gore navedenim koncentracijama te su pohranjene u kontroliranim uvjetima na sobnoj temperaturi i u hladnjaku. Stabilnost je procijenjena mjerenjem stupnja oporavka po danima 0 (početna vrijednost), te nakon 7 dana, 14 dana, 30 dana, 60 dana i 90 dana.

Određivanje sadržaja djelatnih tvari provedena je HPLC metodom za određivanje stabilnosti.

Sljedeće oralne suspencije pripremljene korištenjem *SyrSpend® SF PH4* kao vehikuluma pokazale su rok upotrebe od 90 dana kada su pohranjene na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku: klonidin-hidroklorid 0,1 mg/ ml, etambutol-hidroklorid 50 mg/ml i 100 mg/ml, griseofulvin 25 mg/ml, nitrofurantoin 10 mg/ml i tioguanin 2,5 mg/ml. Sve suspencije su izrađene od djelatnih tvari u obliku praha.

Suspencije izrađene korištenjem gotovog lijeka (tablete) imale su kraći rok upotrebe od 30 dana, i to: etambutol-hidroklorid 50 mg/ml i hidralazin-hidroklorid 4 mg/ml kod pohranjivanja na obje temperature, te klopido-grel-bisulfat 5 mg/ml samo kada se čuvaju u hladnjaku.

Suspencije azatioprina bile su stabilne tijekom 14 dana kada su izrađene iz čiste djelatne tvari (ne iz gotovog lijeka) i to na obje temperature.

2. Studija

U istraživanju kojeg su proveli Ferreira i sur. [18] ispitivana je stabilnost 10 različitih djelatnih tvari oblikovanih u oralne suspencije upotrebom suspenzijskog vehikuluma (*SyrSpend® SF PH4*): alprazolam 1,0 mg/ml, atropin-sulfat 0,1 mg/ml, glutamin 250,0 mg/ml, levofloksacin 50,0 mg/ml, metoprolol-tartrat 10,0 mg/ml, nitrofurantoin 2,0 mg/ml, ondansetron-hidroklorid 0,8 mg/ml, oksandrolon 3,0 mg/ml, pregabalin 20,0 mg/ml i riboflavin 10,0 mg/ml.

Sve suspencije bile su pohranjene u hladnjaku (2 - 8 °C) i na sobnoj temperaturi (20 - 25 °C). Stabilnost je procijenjena mjerenjem stupnja oporavka u različitim vremenskim točkama tijekom

razdoblja od 90 dana. Određivanje sadržaja djelatnih tvari provedeno je HPLC metodom. S obzirom na stupanj oporavka (vraćanje u prvobitno stanje) aktivnih farmaceutskih sastojaka unutar suspenzija, krajnji rok upotrebe konačnih pripravaka (aktivni farmaceutski sastojci + vehikulum) bio je najmanje 90 dana za sve suspenzije za obje temperature. To sugerira da je vehikulum stabilan za izradu smjesa s aktivnim farmaceutskih sastojcima iz različitih farmakoloških skupina.

c. Izrada nitrofurantoin suspenzije

Nakon provjere podataka o stabilnosti i doziranju nitrofurantoin suspenzije izrađeno je 100 ml suspenzije (5 mg/1ml) iz 10 kapsula gotovog lijeka Ninur caps a 30x50 mg (terapija za 31 dan).

Za izradu suspenzije korišteni su:

- *SyrSpend® SF PH4 (liquid)*-suspendirajući vehikulum,
- FagronLab™AMS, analogna magnetska miješalica,
- oralna brizgalica za doziranje,
- bočica od tamnog stakla (100 ml),
- laboratorijska čaša, staklena, graduirana, 100 ml.

Upute za izradu:

1. Izračunati masu svakog sastojka potrebnog za izradu magistralnog pripravka.
2. Točno odvagnuti svaki sastojak.
3. Dodati 50 % potrebne količine *SyrSpend® SF PH4* u laboratorijsku čašu
4. Dodati prašak s nitrofurantoinom u *SyrSpend® SF PH4* uz lagano miješanje
5. Prebaciti suspenziju u spremnik (boca).
6. Dodati jedan manji dio preostale, propisane mase *SyrSpend® SF PH4* u mjernu posudu (laboratorijsku čašu) i kvantitativno prenijeti sadržaj u spremnik s pripravkom (tzv.

„ispiranje“ sadržaja lijeka zaostalog u čaši može se provesti u 2-3 koraka dodavanja tekućeg vehikuluma).

7. Dodati preostalu količinu *SyrSpend® SF PH4* kako bi se dobila tražena masa ili volumen te lagano promiješati do postizanja homogenosti.
8. Napisati i postaviti (zalijepiti) signaturu na spremnik s pripravkom.

Kako bi se smanjile nuspojave i spriječilo povećanje izvorne viskoznosti suspenzije (pripravci s višim koncentracijama mogu s vremenom povećati viskoznost), poželjno je imati makrokristalne aglomerate u suspenziji.

Pakiranje i skladištenje:

U bočici otpornoj na svjetlost, vodeći računa da ostane dovoljno prostora za mućkanje (resuspendiranje). Dodati napomenu (pomoćnu signaturu): „Prije upotrebe dobro promućkati“ te priložiti validiranu oralnu brizgalicu za doziranje (s adapterom za boce). Čuvati na temperaturi od 2 – 8 °C / 15 – 25 °C.

Rok upotrebe: 90 dana

Kontrola kvalitete

Masa: unutar ± 10 % teoretske mase.

Prisutnost hrane u gastrointestinalnom traktu može povećati biorasploživost nitrofurantoina i produžiti trajanje terapijskih koncentracija nitrofurantoina.

Magnezijev trisilikat može smanjiti apsorpciju nitrofurantoina.

Fizička svojstva: neprozirna, blago žute boje, homogena, uglavnom bez mirisa ili umjereni miris korištene arome, bez velikih čestica/aglomerata. Suspenzija visoke viskoznosti (gotovo gel) [12].

Viskoznost nitrofurantoina u suspenziji *SyrSpend® SF PH4* ovisi o porijeklu i fizičkim svojstvima djelatne tvari. Preporučuje se uporaba makrokristalne sirovine. Brzina apsorpcije ovisi o veličini kristala. Makrokristalni oblik ima sporije otapanje i apsorpciju,

proizvodi niže koncentracije u serumu od mikrokristalne forme i potrebno je više vremena kako bi se postigle vršne koncentracije u urinu [12].

Povećanje viskoznosti nitrofurantoinskih suspenzija usporava apsorpciju i izlučivanje urinom, čime se odgađa vrijeme maksimalne brzine izlučivanja bez smanjenja bioraspoloživosti.

Klinički prihvatljiva koncentracija nitrofurantoina u mokraći održana je najmanje 2 sata dulje povećanjem viskoznosti farmaceutskog oblika/pripravka [19].

3.2.3. Primjer 3: Izrada podijeljenih prašaka nitrofurantoina

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete u dobi od 14 mjeseci i tjelesne mase 10 kg) propisao 50 podijeljenih prašaka za oralnu primjenu u koncentraciji 10 mg nitrofurantoina dnevno. Uobičajena dnevna doza nitrofurantoina za uroprofilaksu je 1 mg/kg tjelesne mase na dan. Zbog nedostupnosti djelatne tvari u izvornom obliku, izrada magistralnog pripravka treba se provesti iz Ninur 50 mg kapsula (Belupo, Koprivnica). Sadržaj nitrofurantoina u jednoj kapsuli iznosi 50 mg, a masa sadržaja jedne kapsule je 130 mg.

b. Izrada

Za izradu podijeljenih prašaka korišteni su:

- Ninur 50 mg kapsule (Belupo, Koprivnica), 10 kapsula
- Laktoza (kao sredstvo za dopunjavanje/punilo), 8,7 g
- Digitalna vaga Mettler Toledo na četiri decimale
- Tarionik i pistilo,
- Žlice za vaganje
- Kartice za miješanje i izradu podijeljenih prašaka,

Postupak:

1. Sadržaj 10 kapsula stavljen je u tarionik, te je dodan dio od ukupne mase laktoze.
2. Smjesa nitrofurantoina i laktoze je homogenizirana u tarioniku laganim miješanjem s pisitlom (laktoza je dodavana i primješavana u smjesu prašaka u nekoliko obroka).
3. Na 5 kartica vagnuto je po 2 g homogene smjese praška. Sadržaj svake kartice je „od oka“ podijeljen na 10 jednakih dijelova (uz kontrolu podijeljene doze vaganjem) ili su sve doze podijeljene vaganjem na 10 jednakih dijelova.

Izdavanje i signiranje: U papirnatim zamocima uložnim u papirnatu vrećicu na koju je napisana signatura.

3.2.4. Primjer 4. Kapsuliranje prašaka nitrofurantoina/izrada podijeljenih prašaka

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete starosti 6 godina i tjelesne mase 33 kg) propisao 30 podijeljenih prašaka u obliku kapsula za oralnu primjenu u dozi 25 mg nitrofurantoina dnevno. Uobičajena dnevna doza nitrofurantoina za infekcije mokraćnog sustava je 3 mg/kg tjelesne mase na dan podijeljeno na četiri pojedinačne doze kroz 7 dana. Zbog nedostupnosti djelatne tvari u izvornom obliku, izrada magistralnog pripravka treba se provesti iz Ninur 50 mg kapsula (Belupo, Koprivnica). Sadržaj nitrofurantoina u jednoj kapsuli iznosi 50 mg,

Izrada

Za izradu 30 podijeljenih prašaka nitrofurantoina s pojedinačnom dozom od 25 mg nitrofurantoina koji su izdani u obliku tvrdih kapsula korišteni su:

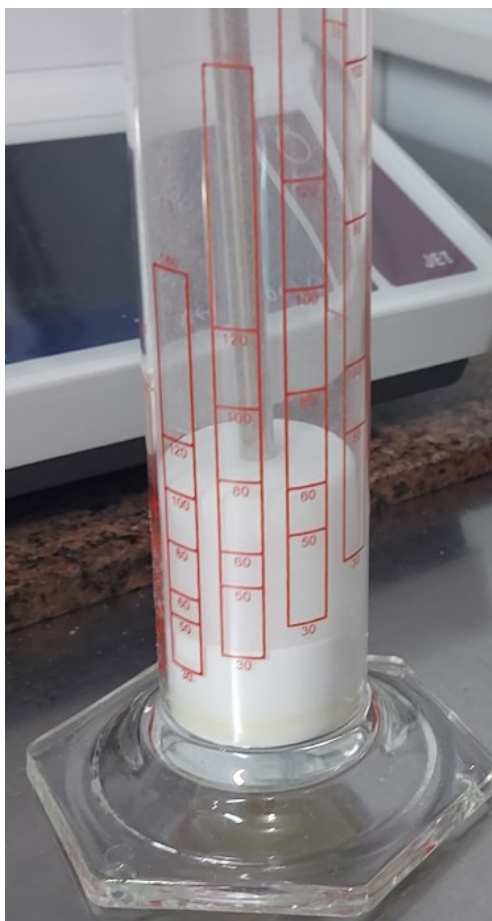
- 15 kapsula gotovog lijeka Ninur kapsule 50 mg (Belupo, Koprivnica)
- laktoza (punilo)
- HPMC (hidroksipropilmetil celuloza) kapsule (prozirne br. 2) za kapsuliranje
- FagronLab™ FG kapsulirka, FagronLab™

- FagronLab™ MedCaps specijalno graduirana menzura.

U graduiranu menzuru FagronLab™ MedCaps (*Slike 2 i 3*) staviti propisanu masu lijeka i dodati punilo do oznake predviđene za izradu npr. 30 kapsula br. 2 (*Tablica 2.*) i lagano sabiti pomoću priloženog sabijala i nakon toga smjesu u tarioniku homogenizirati laganim miješanjem.



*Slika 2. Specijalno graduirana menzura FagronLab™ MedCaps za bržu izradu kapsula
(komplet sa sabijalom)*



*Slika 3. Specijalno graduirana menzura FagronLab™ MedCaps za bržu izradu kapsula
(primjer iz prakse)*

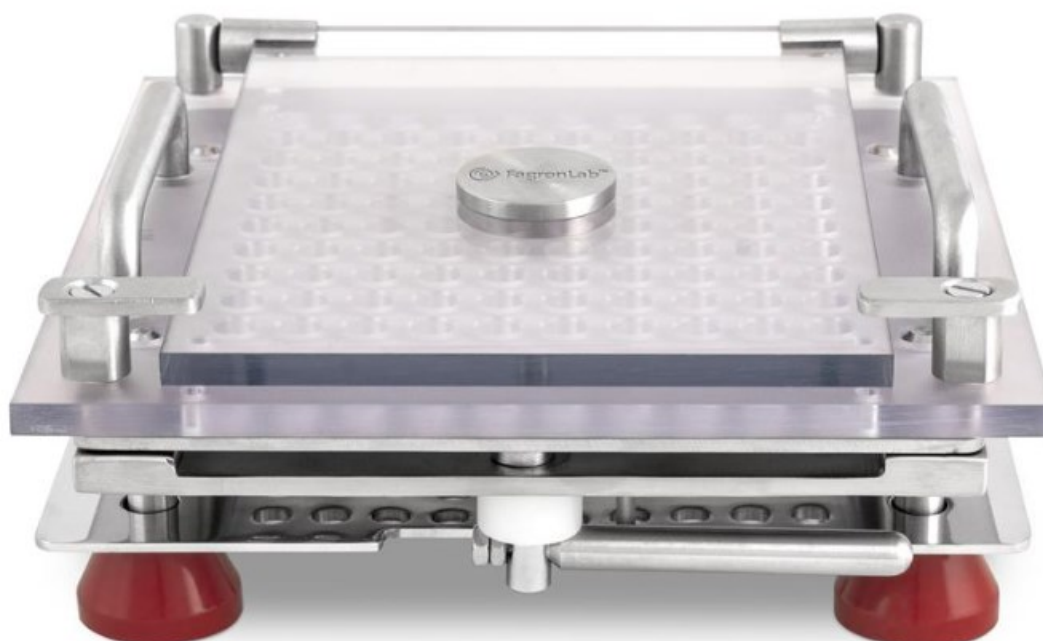
U menzuru staviti propisanu količinu gotovog lijeka te dodati punilo do ukupnog volumena za broj kapsula koji se izrađuje (*Slika 3*). Tijekom postupka izrade bitno je sabijati praškasti volumen pomoću sabijala da se popune praznine prije konačnog očitavanja volumena (*Slike 2 i 3*).

Nakon što se postigne željeni volumen, smjesu homogenizirati laganim miješanjem u tarioniku.

Homogena se smjesa prašaka pomoću laboratorijske kapsulirke puni u tvrde kapsule određene veličine (*Slika 4*).

Tablica 2 – prikaz veličina kapsula (Fagron™)

Veličina kapsule	Masa praškaste supstance za punjenje kapsule (mg) (Stvarna veličina može varirati ovisno o veličini čestica praškaste supstance)			Teorijski volumen (ml)	Duljina kapsule (zatvorena) 0,76 (mm) +/-	Prosječna masa 100 kapsula 10 % +/- (mg)
	Gustoća praška					
	0,45 (lagano)	0,7 (srednje)	1,00 (teško)			
00	430	665	950	0,95	23,30	118
0	305	475	680	0,68	21,70	96
1	225	350	500	0,50	19,40	76
2	165	260	370	0,37	18,00	61
3	135	210	300	0,30	15,90	48
4	95	145	210	0,21	14,30	38



Slika 4. Osnovni set za kapsuliranje (dostupno na: <https://www.fagron.hr>)

Po završetku postupka kapsuliranja, sve kapsule trebaju biti ravnomjerno napunjene tj. bez viška ili manjka smjese.

Pakiranje i skladištenje: U staklenoj bočici, čuvati na sobnoj temperaturi, na suhom mjestu, zaštićeno od vlage.

Postupak izrade kapsula bez korištenja specijalno graduirane menzure

Ukoliko se kapsuliranje ne radi pomoću specijalno graduirane menzure *FagronLab™ MedCaps* potrebno je izračunati ukupni volumen potreban za izradu 30 kapsula broj 2 prema tablici broj 4. pomnožen s teorijskim volumenom za određenu kapsulu ovisno o praškastoj tvari.

U tom slučaju se u graduiranu menzuru doda prašak/sadržaj propisanog broja kapsula gotovog lijeka i punilo do propisanog volumena te se sadržaj lagano sabije laganim lupkanjem menzure po podlozi. Nakon postizanja željenog volumena, smjesu je potrebno homogenizirati laganim miješanjem u tarioniku. Homogena se smjesa prašaka pomoću laboratorijske kapsulirke puni u tvrde kapsule određene veličine (*Slika 4*).

3.2.5. Primjer 5: Kapsuliranje prašaka spironolaktona/izrada podijeljenih prašaka

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete starosti 2,5 godine i tjelesne mase 11 kg) propisao 30 podijeljenih prašaka u obliku kapsula za oralnu primjenu u dozi 20 mg spironolaktona dnevno. Na receptu je bilo propisano da se izrade podijeljeni prašci iz Aldactona 50 mg, što je zahtijevalo korekciju liječničkog recepta na Aldactone 100 mg kapsule s obzirom da se u Sažetku opisa svojstava navodi sljedeće:

Kvalitativni i kvantitativni sastav

1 obložena tableta sadrži 50 mg spironolaktona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna obložena tableta sadrži 244,00 mg *laktoze hidrata*, 6,71 mg *glukoznog sirupa*, 124,78 mg *saharoze* i 0,42 mg *bojila Sunset yellow FCF (E110)*.

Budući da se Aldactone 50 tablete ne mogu lomiti, zbog svoje veličine nisu namijenjene djeci mlađoj od 6 godina (10,8 do 11,2 mm dužine i 4,9 do 5,5 mm širine), niti za djecu koja teže manje od 25 kg zbog količine djelatne tvari koju sadrže.

Način i trajanje primjene: Tabletu treba progutati cijelu (ne žvakati) uz dovoljnu količinu vode (npr. uz čašu vode). Trajanje liječenja ovisi o prirodi i ozbiljnosti bolesti. Liječenje treba skratiti na najkraći mogući period.

S obzirom da je u Sažetku opisa svojstava lijeka za Aldactone 50 mg obložene tablete navedeno da se obložene tablete Aldactone 50 mg ne mogu lomiti te da sadrže umjetno bojilo iz skupine azo-bojila, Sunset yellow FCF (E110), koje se povezuje s preosjetljivošću i ADHD reakcijama kod djece [9], potrebno je traženi pripravak izraditi korištenjem Aldactone 100 mg tvrdih kapsula.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Aldactone 100 mg tvrde kapsule

Farmaceutski oblik: Tvrda kapsula.

Zelena, neprozirna, tvrda želatinska kapsula, s oznakom BM

Kvalitativni i kvantitativni sastav: 1 kapsula sadrži 100 mg spironolaktona. Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg laktoze hidrata.

Terapijske indikacije:

- Primarni hiperaldosteronizam, kada nema indikacija za operativni zahvat.
- Edemi i/ili ascites najčešće praćeni sekundarnim hiperaldosteronizmom.

Doziranje - Pedijatrijska populacija:

Za djecu je preporučena početna doza 3 mg spironolaktona/kg tjelesne težine dnevno, tijekom 5 dana. Po potrebi, doza može biti povećana do 9 mg spironolaktona/kg tjelesne težine/dan, dok se ne postigne klinički učinak. Za daljnje liječenje treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu. Aldactone 100 mg nisu prikladne za uporabu kod djece zbog količine djelatne tvari koju sadrže.

Ukoliko bolesnik nije u mogućnosti progutati cijelu kapsulu, ljekarnik može, prema uputama liječnika, pripremiti sadržaj Aldactone 100 mg kapsula (=100 mg spironolaktona u 320 mg punila) u obliku praška s laktozom ili kukuruznim škrobom. Taj prašak treba uzeti uz obrok. Na primjer, za preporučenu početnu dnevnu dozu za djecu, 9,6 mg lijeka (sadržaja kapsule) po kg tjelesne težine treba pripremiti u obliku praška s laktozom ili kukuruznim škrobom.

Djeci se spironolakton na smije davati u periodima duljim od 30 dana.

b. Postupak izrade magistralnog pripravka

Postupak izrade jednak je kao u prethodnom primjeru s nitrofurantoinom, samo što je za pripravu 30 kapsula sa spironolaktonom (pojedinačna doza 20 mg) potrebno uzeti 6 kapsula gotovog lijeka Aldactone 100 mg kapsule. Slično kao i u prethodnom primjeru, laktoza je korištena kao punilo te je postupak kapsuliranja bio identičan. Na *Slici 5* prikazani su primjeri izrađenih kapsula.



Slika 5. Primjer izrađenih kapsula

Pakiranje i signiranje: Kapsule se izdaju u staklenoj bočici na koju se postavlja signatura s uputama o primjeni magistralnog lijeka.

Čuvanje: Na sobnoj temperaturi i suhom mjestu, zaštićeno od vlage.

3.2.6. Primjer 6: Kapsuliranje prašaka propranolola/izrada podijeljenih prašaka

a. Opis slučaja

Liječnik je pacijentu (dijete starosti 4,5 godine i tjelesne mase 21 kg) propisao 90 podijeljenih prašaka u obliku kapsula za oralnu primjenu u koncentraciji 15 mg propranolola 3x dnevno za liječenje srčane aritmije (nespecifične).

Sažetak opisa svojstava lijeka za Propranolol Sandoz 40 mg tablete

Naziv lijeka: Propranolol Sandoz 40 mg tablete

Kvalitativni i kvantitativni sastav: Jedna tableta sadrži 40 mg propranololklorida.

Pomoćne tvari: Laktoza hidrat. Jedna tableta sadrži 110,90 mg laktoza hidrata.

Farmaceutski oblik: Tableta. Ružičasta, melirana, okrugla, ravna tableta, zaobljenog ruba, promjera 9,1 mm s križnim urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze. Križni urez nije namijenjen za lomljenje tablete na četvrtine.

Doziranje i način primjene – pedijatrijska populacija: Ne preporučuje se primjena propranolola u pedijatrijskoj populaciji zbog nemogućnosti postizanja odgovarajućih doza ovim lijekom.

b. Opis problema

Za izradu 90 kapsula propranolola u dozi od 15 mg, trebalo bi upotrijebiti 33,75 tableta propranolola koje sadrže 40 mg djelatne tvari. S obzirom da u Sažetku opisu svojstava lijeka stoji da križni urez nije namijenjen za lomljenje tablete na četvrtinu, potrebno je upotrijebiti 37,5 tableta propranolola 40 mg i izraditi 100 kapsula propranolola u dozi od 15 mg. Kao punilo treba koristiti laktozu.

Otežavajuća okolnost kod izrade ovog pripravka je i nedostupnost odgovarajuće literature s obzirom da je u Sažetku opisa svojstava lijeka navedeno da se ne preporučuje primjena propranolola u pedijatrijskoj populaciji zbog nemogućnosti postizanja odgovarajućih doza ovim lijekom.

U *Tablici 3* navedene su preporučene početne doze lijekova za liječenje hipertenzije u djece i adolescenata od Europskog društva za hipertenziju [12].

Tablica 3. Preporučene početne doze za izabrane antihipertenzivne lijekove za liječenje hipertenzije u djece i adolescenata

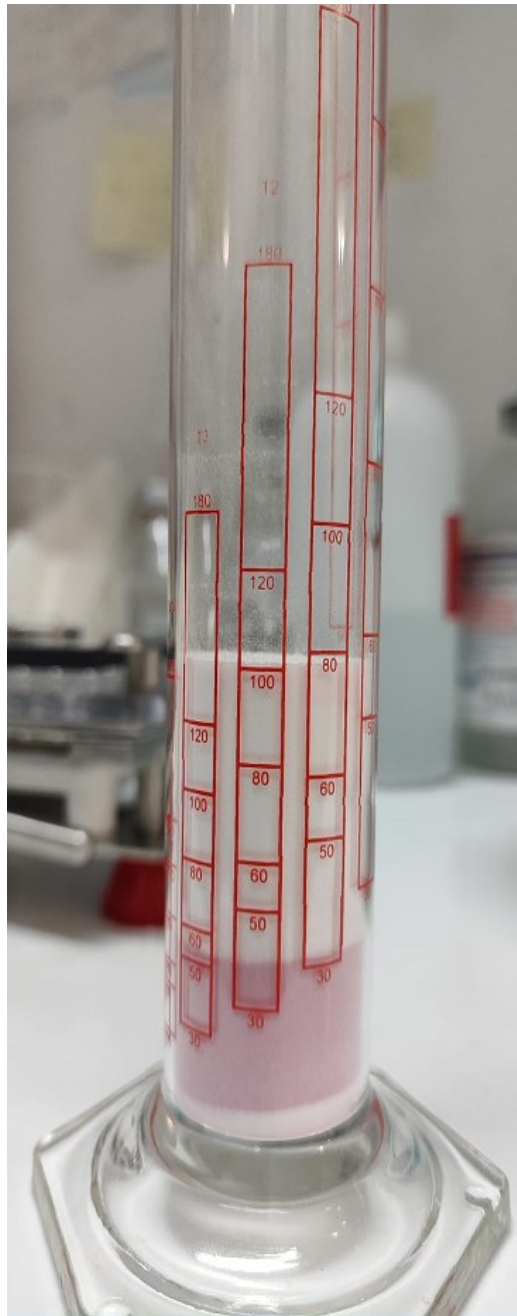
Antihipertenzivna skupina	Lijek	Doza	Interval
Diuretici	Amilorid	0,4-0,6 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Klortalidon	0,3 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Furosemid	0,5-2,0 mg/kg/dozi	1-2 × dnevno
	Hidroklorotiazid	0,5-1,0 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Spirolakton	1,0 mg/kg/dan	1-2 × dnevno
Beta-adrenergički blokatori	Atenolol	0,5-1,0 mg/kg/dan	1-2 × dnevno
	Metoprolol	0,5-1,0 mg/kg/dan	1 × dnevno (ER)
	Propranolol	1,0 mg/kg/dan	2-3 × dnevno
Blokatori kalcijevih kanala	Amlodipin	0,06-0,3 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Felodipin ³	2,5 mg/dan	1 × dnevno
	Nifedipin	0,25-0,5 mg/kg/dan	1-2 × dnevno (ER)
Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima	Kaptopril	0,3-0,5 mg/kg/dozi	2-3 × dnevno
	Enalapril	0,08-0,6 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Fosinopril	0,1-0,6 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Lisinopril	0,08-0,6 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Ramiprila	2,5-6 mg/dan	1 × dnevno
Blokatori angiotenzinskih receptora	Kandesartan	0,16-0,5 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Irbesartana	75-150 mg/dan	1 × dnevno
	Losartan	0,75-1,44 mg/kg/dan	1 × dnevno
	Valsartan	2 mg/kg/dan	1 × dnevno

ER, produljeno oslobađanje. Maksimalna preporučena doza za odrasle ne bi nikada trebala biti premašena.

**Ne postoji doza prema tjelesnoj masi.*

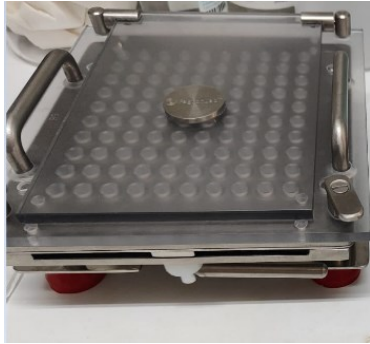
c. Postupak izrade

Postupak izrade je opisan u primjeru 4. i prikazan na *Slikama 6 do 10*.



Slika 6. Smjesa praška propranolola u specijalno graduiranoj menzuri FagronLab™ MedCaps -

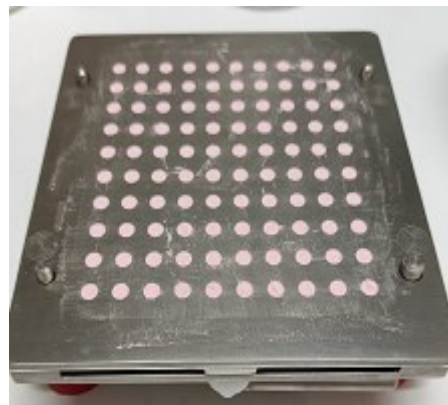
Homogena se smjesa praška pomoću laboratorijske kapsulirke puni u tvrde kapsule određene veličine (Slike 7-10).



Slika 7. Postavljanje praznih kapsula u kapsulirku



Slika 8. Razdvajanje (otvaranje) praznih kapsula



Slika 9. Punjenje kapsula homogenom smjesom prašaka propranolola

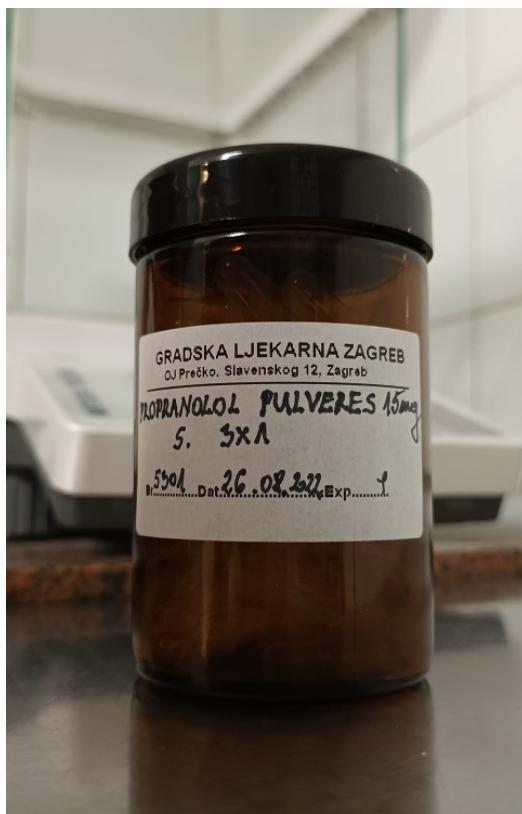
Na kraju kapsuliranja, sve kapsule trebaju biti ravnomjerno napunjene tj. bez viška ili manjka smjese prašaka za punjenje.



Slika 10. Izrađene kapsule sa propranololom

Pakiranje i signiranje: Kapsule se izdaju u staklenoj bočici na koju se postavlja signatura s uputama o primjeni magistralnog lijeka (*Slika 11*).

Čuvanje: Na sobnoj temperaturi i suhom mjestu, zaštićeno od vlage.



Slika 11. Izdavanje magistralnog pripravka kapsula sa spironolaktonom

U procesu izrade magistralnih lijekova svaki korak mora biti dokumentiran. Postupci izrade lijekova moraju biti potanko opisani tako da se mogu ponoviti i da se može ući u trag svakoj sastavnici. U dokumentaciji treba biti zapisano tko je izradio lijek (ako to nije bio ljekarnik, mora se potpisati i ljekarnik koji je nadzirao izradu), potom sva imena i brojevi proizvodnih serija te količine uporabljenih tvari, redoslijed miješanja, rok valjanosti te posebni uvjeti čuvanja [2].

Kontrolnik izrade magistralnog pripravka sadrži: naziv pripravka, količinu djelatne tvari (izražene po ml pripravka), oblik pripravka, broj laboratorijskog dnevnika, datum izrade, rok valjanosti gotovog pripravka, uvjete čuvanja, podatke o osobi koja je pripravak izradila, datum izrade pripravka, podatke o kontroli kvalitete, podatke upotrijebljenoj djelatnoj tvari ili gotovom lijeku, količinu upotrijebljenih doza gotovog lijeka (broj tableta ili kapsula), serijski broj upotrijebljenog gotovog lijeka/čiste djelatne tvari, ime i prezime propisivača lijeka, datum propisivanja lijeka, doziranje, podatke o pacijentu (ime i prezime, datum rođenja, adresa i kontakt).

Svaka ljekarna koja izrađuje magistralni lijek, dužna je evidentirati izradu u Laboratorijski dnevnik i, ovisno o propisanom lijeku, u Knjigu kopije recepata (lijekovi jakog i vrlo jakog djelovanja).

3.3. Zakonska regulativa

Zakon o lijekovima u Republici Hrvatskoj definira da je Magistralni pripravak lijek izrađen u laboratoriju ljekarne za određenog bolesnika prema receptu liječnika, prema standardnoj recepturi iz stručnih farmaceutskih priručnika ili farmakopeje [19].

U Hrvatskoj za sada ne postoji zakonska regulativa tko i pod kojim uvjetima može izrađivati magistralne pripravke za oralnu upotrebu. Nije regulirana kontrola kakvoće i ne postoje nikakve kontrole od nadležnih tijela.

Priprema magistralnih pripravaka u ljekarnama nije usklađena u cijeloj EU već se temelji na definicijama i smjernicama. Direktivom 89/341/CE, koja je zamijenila i dopunila Direktivu 65/65/CE, za magistralni pripravak je navedeno da je to pripravak pripremljen u ljekarni prema odgovarajućem receptu te je namijenjen točno određenom bolesniku. U istom dokumentu (članak 1.) također stoji da se u ljekarni mogu izrađivati i tzv. Oficinalni pripravci. Ti pripravci ne predstavljaju individualizirani oblik lijeka poput magistralnih pripravaka, a izrađuju se prema propisima u važećoj farmakopeji [20, 21]. Izrada magistralnih pripravaka u ljekarni provodi se u skladu s pravilima Dobre ljekarničke prakse, za razliku od izrade lijekova u farmaceutskoj industriji na koju se primjenjuju zahtjevi Dobre proizvođačke prakse (DPP), sustava koji osigurava da se proizvodi dosljedno proizvode i kontroliraju u skladu sa standardima kvalitete. Na izradu magistralnih pripravaka u ljekarni ne mogu se primijeniti pravila DPP-a, a postoji nekoliko razloga zbog čega to nije ni potrebno:

- (i) magistralni pripravci izrađuju se za neposrednu uporabu,
- (ii) izradu magistralnih pripravaka obavlja ljekarnik ili tehničar pod nadzorom ljekarnika (ovo drugo samo kada je riječ o lijekovima slabog djelovanja) i
- (iii) ljekarne nemaju automatiziranu opremu za razliku od industrije gdje su proizvodne serije velike, što se u proizvodnji, uz ljudski faktor, smatra glavnim rizikom [20].

Naglašavajući potrebu za primjenom relevantnih međunarodnih standarda, poput onih koje su razvili *Svjetska zdravstvena organizacija (WHO)* i *Konvencija o farmaceutskoj inspekciji/shema suradnje (PIC/S)*, Odbor ministara Vijeća Europe donio je 2016. godine *Rezoluciju CM/Res (2016)* o zahtjevima osiguranja kvalitete i sigurnosti pripravaka lijekova izrađenih u ljekarnama za posebne potrebe pacijenata (usvajanjem koje prestaje važiti *Rezolucija CM/ResAP (2011)* Osiguranje kakvoće i sigurnost lijekova izrađenih u ljekarni za posebne potrebe pacijenata). Rezolucija ima za cilj uskladiti kvalitetu, sigurnost i standarde farmaceutskih pripravaka izrađenih u ljekarni u različitim europskim državama i prevladati razliku u kvaliteti i sigurnosti primjene između magistralnih pripravaka i gotovih lijekova. Tom rezolucijom se preporučuje da vlade država potpisnica Konvencije o izradi Europske farmakopeje prilagode svoje propise u skladu s

načelima iz ovog dokumenta. Da bi provele ovu rezoluciju, države potpisnice Konvencije o izradi Europske farmakopeje trebale bi je nadopuniti dodatnim praktičnim uputama u skladu s nacionalnim zakonskim okvirima. Rezolucija se odnosi na pripravke izrađene u ljekarni, koji su poznati kao neregistrirani farmaceutski pripravci, tj. lijekovi koje javne i bolničke ljekarne izrađuju za posebne potrebe pacijenata, kao i na odgovarajuće postupke izrade lijekova navedene u točki 10.2. Rezolucija se također odnosi i na rekonstituciju lijekova u zdravstvenim ustanovama. Rezolucijom je utvrđeno da se galenski i magistralni pripravci mogu, ovisno o razini rizika, podijeliti na pripravke visokog i niskog rizika te se u skladu s time primjenjuju dvije različite razine sustava osiguranja kvalitete [22]. Poseban izazov u ljekarničkoj praksi predstavlja razvoj oralnih oblika za djecu zbog heterogenosti dječje populacije i posebnih zahtjeva poput fleksibilnosti doziranja, prikladnog okusa i lakoće gutanja. Osim toga, pedijatrijska formulacija smije sadržavati samo sastojke koji su prikladni za djecu.

Kako bi se ljekarnicima osigurala dostupnost određenih oblika lijekova u slučajevima kad nije dostupan odobreni lijek oformljena je baza magistralnih pedijatrijskih formulacija (Europski pedijatrijski formularij) koje su već opisane u nacionalnim formularijima kao i one koje su dobro poznate i dugo u uporabi (engl. *well-established*). Europski pedijatrijski formularij je nova, javno dostupna baza (s besplatnim pristupom), objavljena na stranicama Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM), a u njoj će se objavljivati monografije najčešćih pedijatrijskih pripravaka koje ljekarne izrađuju u nedostatku odobrenih lijekova. Svaka monografija prolazi javnu raspravu prije objavljivanja. Monografije nisu obvezujuće, a sadrže recepturu za izradu i postupke kontrole kakvoće pripravka. Uz to, svaka monografija sadrži popis literature o tom pripravku [24].

Postupak usvajanja započinje tako da države članice (među kojima je i Hrvatska) dostavljaju pedijatrijske monografije koje zatim radna grupa *PaedF* (*European Paediatric Formulary*) pregledava, odabire kandidate za objavu, te stavlja u zajednički format. Pri tome se u obzir uzimaju najnoviji planovi pedijatrijskih istraživanja. Sve monografije prije objave idu na javnu raspravu, nakon čega ih odobrava Komisija za Europsku farmakopeju, te se konačno podnose Povjerenstvu

eksperata za kvalitetu i sigurnost standarda u farmaceutskoj praksi i farmaceutskoj skrbi (engl. *Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care*) na konačno prihvaćanje [24].

Zakonska regulativa izrade pripravaka u ljekarni različito je regulirana u pojedinim državama članicama Europske unije. Tako je u Ujedinjenom Kraljevstvu dozvoljeno izraditi i izdati lijek koji nema odobrenje za stavljanje u promet (engl. *Unlicensed medicines, odnosno „specials“ – „specijalni pripravci“*) kad se radi o posebnim potrebama bolesnika a koji se ne mogu u potpunosti poistovjetiti s galenskim i magistralnim pripravcima u Hrvatskoj. Pripravci koji ne podliježu odobravanju, a koji se izrađuju *ex tempore* pod nadzorom ljekarnika, u potpunosti odgovaraju magistralnim pripravcima. Osim u ljekarnama, bolnicama, zdravstvenim ustanovama pod nadzorom farmaceuta kao *ex tempore* pripravci lijekovi se mogu izrađivati i kao specijaliteti (engl. *specials*) proizvedeni od proizvođača s posebnom proizvodnom dozvolom (engl. *UK Manufacturer's Specials Licence*) koju izdaje Agencija za lijekove (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA*) i čija je proizvodnja usklađena s načelima DPP-a i pod nadzorom DPP-inspekcije u nadležnosti MHRA-e [23].

Proizvođači ne moraju biti galenski laboratorij ljekarne ili ljekarničke ustanove, a mogu izrađivati i pripravke za individualiziranu terapiju pacijenata. Obrnuto, „specijalni pripravci“ ne mogu se izrađivati u laboratorijima ljekarni.

U Ujedinjenom Kraljevstvu, osim nezavisnih propisivača, doktora medicine i doktora dentalne medicine, pripravke koji ne podliježu odobravanju mogu propisivati i dodatni propisivači. To su zdravstveni radnici koji su za to posebno osposobljeni i ovlašteni.

Opća monografija za pripravke koji ne podliježu odobravanju primjenjuje se na one oblike koji se koriste za liječenje ljudi, a izrađuju ih nositelji Dozvole za izradu „specijalnih pripravaka“ (engl. *Specials*) ili se izrađuju *ex tempore* pod nadzorom ljekarnika, neovisno je li za određeni farmaceutski oblik objavljena monografija ili ne.

I dok se očekuje da će, tijekom ispitivanja, pripravci izrađeni *ex tempore* udovoljavati farmakopejskim zahtjevima, prepoznato je da bi moglo biti neizvedivo redovito provoditi ispitivanja na takvim oblicima. U slučaju sumnje ili spora, mjerodavne su jedino metode analize, poredbene tvari i poredbeni spektri Farmakopeje (misli se na Britansku farmakopeju, op. P.) [25].

Tablica 4. Primjeri suspenzija (preuzeto iz Britanske farmakopeje)

<u>Engleski naziv</u>	<u>Hrvatski naziv</u>
<u>Spirolactone Oral Suspension</u>	<u>Spirolakton, oralna suspenzija</u>
<u>Mercaptopurine Oral Suspension</u>	<u>Merkaptopurin, oralna suspenzija</u>
<u>Acetazolamide Oral Suspension</u>	<u>Acetazolamid, oralna suspenzija</u>
<u>Amiodarone Oral Suspension</u>	<u>Amiodaron, oralna suspenzija</u>
<u>Clonazepam Oral Suspension</u>	<u>Klonazepam, oralna suspenzija</u>
<u>Azathioprine Oral Suspension</u>	<u>Azatioprin, oralna suspenzija</u>
<u>Hydrocortisone Acetate Oral Suspension</u>	<u>Hidrokortizonacetat, oralna suspenzija</u>
<u>Pyrazinamide Oral Suspension</u>	<u>Pirazinamid, oralna suspenzija</u>
<u>Bendroflumethiazide Oral Suspension</u>	<u>Bendroflumetiazid, oralna suspenzija</u>
<u>Dantrolene Oral Suspension</u>	<u>Dantrolen, oralna suspenzija</u>
<u>Omeprazole Oral Suspension</u>	<u>Omeprazol, oralna suspenzija</u>
<u>Allopurinol Oral Suspension</u>	<u>Alopurinol, oralna suspenzija</u>

4. RASPRAVA

Magistralni pripravci i dalje su neophodno potrebni u liječenju djece, unatoč činjenici da njihova izrada i kvaliteta postavljaju niz izazovnih pitanja u odnosu na upotrebu registriranih gotovih lijekova. Na primjer, rok trajanja magistralnih pripravaka je u puno slučajeva nepoznat, a čak i kada se odredi, rok trajanja se obično temelji na kemijskoj stabilnosti samog lijeka, a ne na fizičkoj i mikrobiološkoj stabilnosti pripravka ili ujednačenosti doza lijeka. Imajući u vidu visoku kakvoću gotovih lijekova u pogledu točnosti doza, stabilnosti i sigurnosti primjene, prije izrade svakog magistralnog pripravka potrebno je provjeriti postoji li na tržištu registrirani gotovi lijek prilagođenog doziranja i o tome obavijestiti liječnika [2]. Ukoliko ne postoji takav oblik, potrebno je izraditi magistralni pripravak koristeći čistu djelatnu tvar, ne zadirući pritom u gotovi lijek. Na taj način se izbjegava moguća inkompatibilnost pomoćnih tvari (ekscipijensa) iz magistralnog pripravka sa sastojcima gotovog lijeka ili prisutnost neprikladnih ekscipijensa za djecu (koji mogu biti prisutni u gotovom lijeku namijenjenom odraslim osobama). Naime, pojedini ekscipijensi u lijekovima za odrasle često nisu prihvatljivi i za djecu, pa je u tom smislu neohodno potrebno provjeriti sadrži li gotovi lijek neku pomoćnu tvar koja nije dozvoljena za primjenu kod djece.

Prije izrade magistralnog pripravka, ljekarnik je dužan u Sažetku opisa svojstava lijeka provjeriti podatke na temelju kojih zaključuje je li gotovi lijek prikladan za izradu magistralnog lijeka te proučiti korištene ekscipijense kako bi se isti odabrali za njegovu izradu. U tom dokumentu nalaze se prijeko potrebne informacije proizvođača o mogućem usitnjavanju tableta (otvaranju kapsula), kompatibilnosti, stabilnosti i bioraspoloživost lijeka te najvećim dopuštenim dozama za određene skupine pacijenata (s obzirom na dob i određena patološka stanja). Obložene i višeslojene tablete, acidorezistentne kapsule te lijekovi s modificiranim oslobađanjem ne smiju se lomiti, niti usitnjavati, te se iz njih ne smiju izrađivati magistralni lijekovi. Ukoliko je lomljenje/usitnjavanje čvrstog oblika lijeka dozvoljeno, treba imati na umu da promjena izvornog oblika lijeka rezultira promjenama u njegovoj bioraspoloživosti što se odražava na početak učinka lijeka i trajanje terapije (uključujući i frekvenciju doziranja). Te činjenice trebaju imati na umu i liječnici i

ljekarnici, te bi o tome na primjereni način trebalo upoznati pacijenta, odnosno roditelja/skrbnika djeteta.

Prije same izrade, potrebno je provesti kontrolu ispravnosti propisane doze lijeka, razraditi na koji način će se pripravak izrađivati, koji pribor će se koristiti i osigurati pisane upute za izradu magistralnog pripravka. Izrađeni magistralni pripravci se moraju ispravno pohraniti i pakirati; podijeljeni prašci u papirnate zamotke uložene u papirnatu vrećicu, a tvrde kapsule u staklene boce širokog grla, obično izrađene od tamnog stakla. U tamnim bocama uskog grla obično se pohranjuju magistralne suspenzije. Tako pakirane pripravke treba ispravno signirati, te educirati pacijenta o pravilnom čuvanju i uzimanju magistralnog lijeka. Izradu pripravka treba evidentirati u Kontrolnik izrade magistralnog pripravka te provesti evidenciju u Laboratorijski dnevnik.

Osim svih gore navedenih radnji, ljekarnik je dužan prilikom zaprimanja recepta od roditelja (ili skrbnika) prikupiti informacije o tjelesnoj masi djeteta, provjeriti moguću intoleranciju na pojedine sastojke tekućeg vehikuluma ili laktoze (ako se radi o izradi prašaka ili kapsula). Ukoliko je isti lijek (djelatna tvar) korišten tijekom liječenja djeteta u bolnici potrebno je provjeriti u kojem farmaceutskom obliku je dijete dobivalo lijek, te koristi li druge lijekove za liječenje. Bitno je imati/zadržati kontakt s pacijentom (roditelj ili skrbnikom djeteta) tijekom trajanja terapije magistralnim pripravkom kako bi se moglo utvrditi da je pripravak fizički stabilan, da ne izaziva nuspojave [2], te dobiti povratnu informaciju upotrebljava li pacijent magistralni lijek na ispravan način (pridržava li se uputa koje je dobio od ljekarnika).

Kada je riječ o magistralnim pripravcima u obliku suspenzija koji se pripremaju iz gotovog lijeka, potrebno je, prije same izrade, utvrditi postoje li podaci o stabilnosti takvog magistralnog pripravka te o kompatibilnosti tekućeg vehikuluma s djelatnom tvari. Dozvoljeno je izrađivati suspenzije samo iz onih gotovih oblika za koje postoje informacije o stabilnosti tako pripremljenih magistralnih pripravaka. Neposredno prije primjene, magistralne suspenzije se moraju dobro

promućkati kako bi se osigurala točnost doziranja. Stoga se u spremniku, u koji se pohranjenjuje suspenzija, mora ostaviti dovoljno prostora za redispergiranje (nikada punjenje spremnika do vrha grla boce).

Kako bi se osiguralo točno doziranje tekućih oblika, neophodno je korištenje validiranih mjernih naprava (čašica, žlica, brizgalica). U slučaju magistralnih oralnih suspenzija preporuča se korištenje brizgalica, zbog lakše manipulacije i preciznijeg odmjeravanja volumena što je pogotovo važno kod lijekova uske terapijske širine. Ukoliko je neophodno korigirati okus i miris oralnog magistralnog pripravka, tada se korigens dodaje odmjerenoj dozi lijeka neposredno prije primjene lijeka. U suprotnom (dodatkom u magistralni pripravak tijekom izrade) bi korigens mogao negativno utjecati na svojstva pripravka (promjena pH-vrijednosti, kemijske interakcije sa sastojcima pripravka tijekom uskladištenja) što bi se odrazilo i na njegov rok valjanosti [2].

Ljekarnici se u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi susreću sa situacijama kada je pacijent otpušten s bolničkog liječenja i ne može više dobiti lijek kojeg je koristio u bolnici ili je gotovi lijek u postupku odobravanja pacijentu od strane nadležnog povjerenstva. U takvim slučajevima pacijent je prepušten savjesti ljekarnika, pri čemu ljekarnici, koristeći svu dostupnu literaturu, svoje stručno znanje, vještine i iskustvo, trebaju pomoći pacijentu izradom magistralnog lijeka odgovarajuće kakvoće. U takvim situacijama ljekarnici preuzimaju sav rizik oko izrade lijeka te je njihova uloga iznimno važna kako bi se pacijentu osigurala terapija i sigurna primjena magistralnog pripravka.

Izrada magistralnih lijekova za oralnu primjenu u Republici Hrvatskoj za sada nije na adekvatan način regulirana; nije regulirana kontrola kakvoće i ne postoje nikakve kontrole (nadzori) od strane nadležnih tijela. Ljekarnicima bi se znatno olakšala izrada lijekova formiranjem baze lijekova magistralnih pripravaka za oralnu primjenu.

Osnivanjem Europskog pedijatrijskog formularija (nove javno dostupne baze pedijatrijskih magistralnih lijekova) za članice europskih država među kojima je i Hrvatska, ljekarnicima se omogućuje lakša dostupnost informacija za određene pedijatrijske formulacije; međutim, ne postoji adekvatna informiranost ljekarnika o postojanju oformljene baze kao ni suradnja s

HALMED-om kako bi ljekarnici mogli iznositi svoje prijedloge i informirati nadležna tijela o pripravcima koji se izrađuju u ljekarni kao i potencijalnim rizicima i nedostacima.

5. ZAKLJUČAK

Potreba za izradom magistralnih pripravaka za pedijatrijsku populaciju zbog prilagodbe doze i/ili oblika lijeka je sve veća.

Izrada određenih pripravaka za pedijatrijsku populaciju nije previše raširena i svedena je na dobru volju ljekarnika s obzirom da se radi o vrlo osjetljivoj populaciji i predstavlja određeni rizik za ljekarne.

Najčešći razlozi zbog kojih se ljekarne ne odlučuju na izradu magistralnih pripravaka za pedijatrijsku populaciju su nedostatak vremena, nedostupnost potrebne literature i neisplativost izrade.

Neophodna je suradnja nadležnih tijela s ljekarnicima na izradi popisa najčešće propisivanih magistralnih pripravaka koji se izrađuju u ljekarni. Nadalje, potrebno je propisati zahtjeve za kontrolu kvalitete magistralnih pripravaka za pedijatrijsku populaciju kako bi se osigurala izrada stabilnih i sigurnih pripravaka budući se radi o vrlo osjetljivoj skupini bolesnika, a koji u pravilu moraju biti izrađeni u što kraćem vremenskom periodu zbog kontinuiteta terapije.

Također je nužno propisati koje laboratorijske i kadrovske uvjete ljekarna mora zadovoljavati, kako bi dobila odobrenje za izradu određenih magistralnih pripravaka.

Donošenjem potrebnih propisa i formiranjem baze magistralnih pripravaka čija bi izrada bila dozvoljena u ljekarni, kao i definiranjem potrebnih uvjeta za izradu, trebalo bi se omogućiti ljekarnama da same prijavljuju magistralne pripravke koje izrađuju u ljekarni kako bi se onda na osnovu kontrole kvalitete takvi pripravci uvrštavali u bazu magistralnih pripravaka koji se mogu izrađivati, pod određenim uvjetima, u Republici Hrvatskoj.

7. LITERATURA

1. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, and Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* 2011;3(1):53-72.
2. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. Magistralni pripravci. Prijevod Hrvatsko farmaceutsko društvo; 2003, str. Xxiv, 14, 121
3. Effinger LA, Ziffels S. Choice of Suspending Vehicle for a Pediatric Fit-for-Purpose Formulation. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Pharmaceutical R&D. Basel. Switzerland; 2020.
4. Allen LV. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 4th ed. Washington DC. American Pharmacists Association; 2012.
5. Senjković R, Osnove oblikovanja lijekova ;Farmaceutsko biokemijski fakultet; 1994., str.139-141.
6. Bečirević-Laćan M, Jug M. Receptologija praktikum. Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko biokemijski fakultet; 2008., str.15
7. Grdinić V. Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće. Hrvatska ljekarnička komora;2012, str.242-244.
8. Rouaz K,Rodríguez BC, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, García-Montoya E. Review Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics* 2021; 13(3), 1-20.
9. SyrSpend® – Full list of all published studies.
Dostupno na: <https://fagron.com/en/syrspendr-sf-publication-overview>
10. Helin-Tanninen M, Autio K, Keski-Rahkonen P, Naaranlahti T, Järvinen K. Comparison of six different suspension vehicles in compounding of oral extemporaneous nifedipine suspension for paediatric patients. *European Journal of Hospital Pharmacy* October 2012; 9(5):432-437
11. FAGRON – Compounding Matters
Dostupno na: <https://fagron.com/compounding-matters/>

12. Preporuke Europskog društva za hipertenziju (engl. European Society of Hypertension). Hrvatsko društvo za hipertenziju. Prevedeno 2010. Cjeloviti tekst tiskan je u časopisu Journal of Hypertension 2009;27:1719-1742.
13. Trissel LA, Ashworth LD, Ashworth J. Trissel's™ Stability of Compounded Formulations. 6th edition. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2018; 216 – 218, 419 – 420.
14. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health Syst Pharm. . 1998 Jun 1;55(11):1155-7.
15. Allen LV. The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, Sixth Edition; Washington DC. American Pharmacists Association; 2020, str. 217, 665
16. Soci MM, Papiga EL. Influence of viscosity on absorption from nitrofurantoin suspensions. J Pharm Sci 1980 Apr;69(4):403-6.
17. Polonini H, da Silva SL, Cunha CN, de Oliveira Ferreira A, Korina Anagnostou 3, Dijkers E. Stability of Azathioprine, Clonidine Hydrochloride, Clopidogrel Bisulfate, Ethambutol Hydrochloride, Griseofulvin, Hydralazine Hydrochloride, Nitrofurantoin, and Thioguanine Oral Suspensions Compounded with SyrSpend® SF pH4. Int J Pharm Compd. 2020 May-Jun;24(3):252-262.
18. Ferreira AO, Polonini HC, da Silva SL, de Melo VAC, de Andrade L, Brandão MAF. Stability of Alprazolam, Atropine Sulfate, Glutamine, Levofloxacin, Metoprolol Tartrate, Nitrofurantoin, Ondansetron Hydrochloride, Oxandrolone, Pregabalin, and Riboflavin in SyrSpend® SF pH4 Oral Suspensions. Int J Pharm Compd; 2017 May-Jun;21(3):255-263.
19. Zakon o lijekovima. NN 76/13, 90/14, 100/18 – na snazi od 22.11.2018.
Dostupno na: <http://farmakopeja.halmed.hr>
20. Minghetti P, Pantanoa D, Gennaria CGM, Casiraghia A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. Health Policy;2014.
21. Directive 89/341/CE. European Commission; 1989.

22. Rezolucija CM/Res(2016)1 o zahtjevima za osiguranje kakvoće i sigurnosti lijekova izrađenih u ljekarni za posebne potrebe pacijenata. Hrvatska Farmakopeja.
23. Jelaska J, Nigović B. Osiguranje i kontrola kakvoće galenskih pripravaka, Farmaceutski glasnik 72, 7-8/2016
24. Europski pedijatrijski formularij. Hrvatska farmakopeja.
Dostupno na: <http://farmakopeja.halmed.hr>
25. Britanska farmakopeja: Pripravci koji ne podliježu odobravanju. BP 2015
Dostupno na: <http://farmakopeja.halmed.hr>.

8. POPIS SKRAĆENICA

<i>BNF</i>	British National Formulary	Britanski nacionalni formularij
<i>CD-P-PH/PC</i>	Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care	Odbor za standarde kakvoće i sigurnost u farmaceutskoj praksi i farmaceutskoj skrbi
<i>EMA</i>	European Medicines Agency	Europska agencija za lijekove
<i>EDQM</i>	European Directorate for Quality of Medicines	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova
<i>GDP/DDP</i>	Good distribution practice	Dobra distribucijska praksa
<i>GMP/DPP</i>	Good manufacturing practice	Dobra proizvođačka praksa
<i>GPP/DLJP</i>	GPP/DLJP Good pharmacy practice	Dobra ljekarnička praksa
<i>ICH</i>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničke dokumentacije za lijekove
<i>MHRA</i>	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agenc	Regulatorna agencija za lijekove i medicinske proizvode
<i>NF</i>	National Formulary	<i>Nacionalni formularij</i>
<i>PaedForm</i>	European Paediatric Formulary	Europski pedijatrijski formularij
<i>PH.EUR:</i>	European Pharmacopoeia	Europska farmakopeja
<i>PIC/S</i>	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	Kooperacijska shema farmaceutske inspekcijske konvencije
<i>USP</i>	United States Pharmacopoeia	Američka farmakopeja
<i>WHO</i>	World Health Organization	Svjetska zdravstvena organizacija