

# Kompatibilnost djelatne i pomoćnih tvari u lijekovima za terapiju upalnih bolesti crijeva - in silico pristup

---

**Tokić, Matea**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*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:163:889607>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Matea Tokić

**Kompatibilnost djelatne i pomoćnih tvari u lijekovima  
za terapiju upalnih bolesti crijeva – *in silico* pristup**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Ana Mornar Turk

Specijalistički rad obranjen je dana 10. studenog 2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Biljana Nigović
2. prof. dr. sc. Ana Mornar Turk
3. nasl. izv. prof. dr. sc. Biserka Cetina Čižmek

Rad ima 120 listova

## PREDGOVOR

Rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova, a izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Ane Mornar Turk.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ani Mornar Turk na podršci, strpljivosti, razumijevanju i mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkog rada.

Zahvaljujem poslodavcu PLIVA koji me uputio na stručno usavršavanje.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci i strpljenju tijekom studiranja i izrade završnog specijalističkog rada.

## Sažetak

### Cilj istraživanja:

Cilj ovog rada je dati literaturni pregled provedenih predformulacijskih ispitivanja za lijekove koji se koriste u liječenju upalne bolesti crijeva. U sklopu ovog cilja dati će se uvid u do sada provedena ispitivanja kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari. Također evaluirati će se inkompatibilnosti djelatne s pomoćnim tvarima utvrđene pomoću računalnog programa PharmDE®.

### Materijal i metode:

Rad daje pregled provedenih predformulacijskih ispitivanja kompatibilnosti djelatne tvari koje se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva i pomoćnih tvari. Pretražene su dostupne bibliografske baze podataka i servisi (Medline/PubMed, ScienceDirect, EMBASE i dr.), uz primjenu ključnih riječi: *preformulation study, compatibility, interaction, PharmDE, colon disease...* Znanstvena literatura je pregledana za lijekove koji se koriste u liječenju upalne bolesti crijeva, a korištenjem programa PharmDE® provedena je analiza rizika i dat je uvid u nekompatibilnosti pomoćnih tvari i djelatne iz različitih farmakoterapijskih skupina koje se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva.

### Rezultati:

Navedena istraživanja pokazala su kako korištenjem umjetne inteligencije, u ovom slučaju programa PharmDE®, je moguće u vrlo kratkome vremenu dobiti uvid u potencijalne interakcije između pomoćnih tvari i određenih funkcionalnih skupina koje su prisutne u strukturi djelatne tvari. Dobiveni podaci uspoređeni su s literaturno dostupnim podacima.

## Zaključak:

Eksperimentalno ispitivanje kompatibilnosti je dugotrajan i skup proces tijekom kojeg je iznimno zahtjevno uključiti u istraživanje velik broj pomoćnih tvari kako bi se utvrdilo stupa li u interakciju s njima djelatna tvar. Posljednjih godina umjetna inteligencija pronalazi svoju primjenu u farmaceutskoj industriji, a jedan od takvih primjera je korištenje računalnog programa PharmDE<sup>®</sup> za provedbu simulacije studije kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari. Osim što je upotreba programa PharmDE<sup>®</sup> prilikom predviđanja nekompatibilnosti ekološki prihvatljiva, program je vrlo jednostavan za korištenje i u kratkome vremenu generira veliki broj podataka. Ipak, dobivene podatke potrebno je kritički sagledati kako bi se donijeli valjani zaključci.

## Summary

### Objectives:

The aim of this thesis is to provide a literature review of preformulation study for drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. As part of this goal, an insight will be given into the compatibility tests of drugs and excipients carried out so far. Drug incompatibilities with excipients determined using the PharmDE<sup>®</sup> computer program will also be evaluated.

### Material and Methods:

The thesis provides an overview of the conducted preformulation study on the compatibility of the active substance and excipients. Available bibliographic databases and services (Medline/PubMed, ScienceDirect, EMBASE, etc.) were searched, using keywords: preformulation study, compatibility, interaction, PharmDE, colon disease ... Scientific literature was reviewed for drugs used in treatment inflammatory bowel disease, and using the PharmDE<sup>®</sup> program, a risk analysis was performed and an insight into the incompatibility of excipients and drugs for inflammatory bowel disease was provided.

### Results:

These studies showed that using artificial intelligence, in this case the PharmDE<sup>®</sup>, it is possible in a very short time to gain insight into potential reactions between excipients and certain functional groups that are present in the structure of the active substance. The results obtained with *in silico* approach were compared with available literature data.

## Conclusion:

Experimental compatibility testing is a time-consuming and expensive process during which it is not possible to include a large number of excipients to test whether interactions with the active substance occur or not. The artificial intelligence has been used in pharmaceutical industries for several decades, and one such example is the PharmDE<sup>®</sup> program used to simulate the compatibility and predict the incompatibility of active and auxiliary substances. Besides the use of the PharmDE<sup>®</sup> program when predicting incompatibility is environmentally friendly, very easy to use and generates a large amount of data in a short time, the obtained data must also be viewed critically.



# SADRŽAJ

1.....	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1.....	Upalna bolest crijeva.....	1
1.2.....	Lijekovi za liječenje upalne crijevne bolesti.....	1
1.2.1.....	5-aminosalicilati.....	1
1.2.2.....	Steroidi.....	3
1.2.3.....	Imunomodulatori.....	4
1.3.....	Predformulacijska ispitivanja.....	7
1.3.1.....	Predformulacijska ispitivanja lijekova koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva.....	11
1.3.1.1.....	Mesalazin.....	12
1.3.1.2.....	Sulfasalazin.....	17
1.3.1.3.....	Olsalazin.....	18
1.3.1.4.....	Basalazid.....	18
1.3.1.5.....	Prednizolon.....	18
1.3.1.6.....	Hidrokortizon.....	20
1.3.1.7.....	Deksametazon.....	21
1.3.1.8.....	Budezonid.....	23
1.3.1.9.....	Azatioprin.....	24
1.3.1.10.....	6-merkaptopurin.....	27
1.3.1.11.....	Metotreksat.....	27
1.3.1.12.....	Ciklosporin.....	28
1.3.1.13.....	Tofacitinib.....	29
1.3.1.14.....	Ozanimod.....	30
2.....	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	31
3.....	MATERIJAL I METODE.....	32
4.....	REZULTATI.....	33
5.....	RASPRAVA.....	84
6.....	ZAKLJUČAK.....	96
7.....	LITERATURA.....	97
8.....	ŽIVOTOPIS.....	112

# **1. Uvod i pregled područja istraživanja**

## **1.1. Upalna bolest crijeva**

Upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) je kronična autoimuna bolest gastrointestinalnog trakta nepredvidivog tijeka koju karakteriziraju faze relapsa i remisije bolesti. Glavni oblici bolesti su ulcerozni kolitis (engl. *ulcerative colitis*, UC) i Crohnova bolest (engl. *Crohn's disease*, CD), koje se razlikuju po lokaciji i manifestaciji bolesti. Dok CD može diskontinuirano transmuralnom upalom zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, UC se ograničava prvenstveno na epitelne stanice debelog crijeva. Uzrok pojave i razvoja bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da se radi o više čimbenika kao što su nasljedni čimbenici, imunološki sustav, okolišni čimbenici te crijeva mikrobiota. IBD karakteriziraju simptomi poput abdominalnih bolova, dijareje, krvi u stolici, gubitka tjelesne mase, upale i ulceracije koje nastaju kao posljedica autoimunosti (1,2).

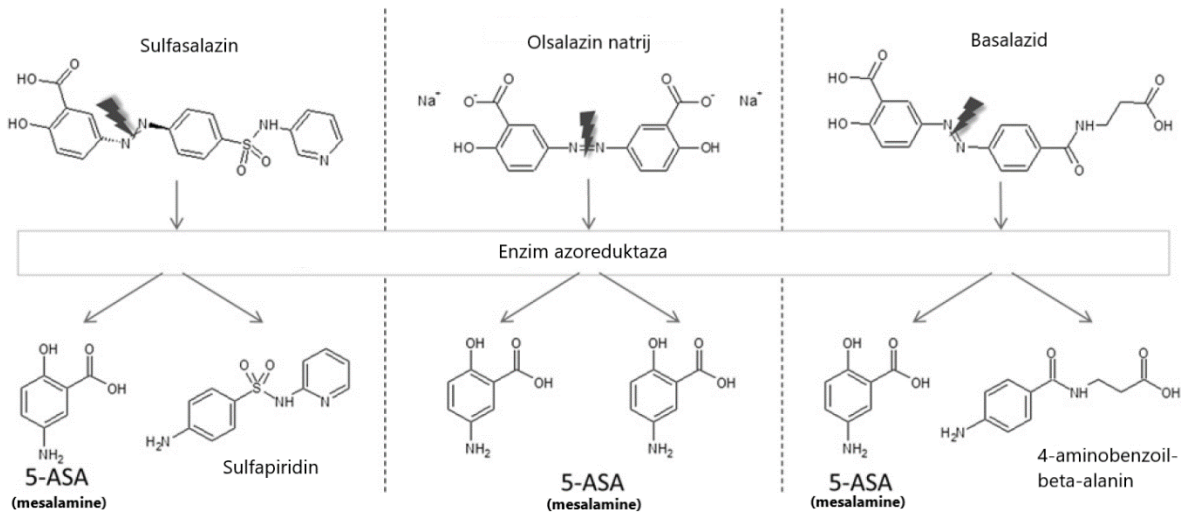
## **1.2. Lijekovi za liječenje upalne crijevne bolesti**

Pristup liječenju upalnih bolesti crijeva je iznimno složen te uključuje farmakoterapiju kao i kirurške zahvate. Odabir terapije ovisi o tijeku i stupnju bolesti te dobi pacijenta. Farmakoterapijske mogućnosti su sljedeće: 5-aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi, antibiotici i biološka terapija.

### **1.2.1. 5-aminosalicilati**

U liječenju upalnih crijevnih bolesti kao inicijalna terapija često se primjenjuju lijekovi koji sadrže 5-aminosalicilnu kiselinu (engl. *5-aminosalicylic acid*, 5-ASA) (3). Mehanizam djelovanja mesalazina odnosno 5-aminosalicilne kiseline nije u potpunosti jasan, međutim na temelju *in vitro* ispitivanja uočeno je kako 5-ASA inhibira sintezu prostaglandina i leukotrina inhibicijom enzima

ciklooksigenaze i lipogenaze u metaboličkom putu arahidonske kiseline, sprječavajući sintezu upalnih prostaglandina. Smatra se da 5-aminosalicilna kiselina modulira posrednike upale koji potječu iz puta ciklooksigenaze i lipoksigenaze, a inhibicijom NF- $\kappa$ B utječe na aktivnost transkripcijskog faktora koji je važan u ekspresiji upalnih posrednika (4-6). Nakon oralne primjene 5-ASA brzo i efikasno se apsorbira iz tankog crijeva, ali ne dolazi do distalnog dijela tankog crijeva ili debelog crijeva. Kako bi se spriječila brza apsorpcija iz proksimalnog tankog crijeva, osmišljeni su lijekovi kojima je omogućena isporuka 5-ASA do različitih distalnih dijelova tankog crijeva i debelog crijeva. Takvi farmaceutski oblici uključuju vremenski i pH ovisno otpuštanje djelatne tvari. Ovi oblici omogućuju oslobađanje mesalazina ovisno o pH u lumenu crijeva ili ga postupno otpuštaju duž cijelog tankog i debelog crijeva. Nadalje, osmišljeni su i aza-konjugati (sulfasalazin, olsalazin i basalazid). Sulfasalazin je azo-konjugat 5-ASA sa sulfapiridinom koji se hidrolizira djelovanjem azoreduktaza u distalnom dijelu crijeva te tamo ostvaruje učinak. Olsalazin je pro lijek kod kojeg su dvije 5-ASA povezane u dimer, a basalazid azo-konjugat 5-ASA i aminobenzoil-alanina (Slika 1). Osim gore navedenog za dostizanje distalnih dijelova crijeva primjenjuju se i klizmi te supozitoriji koji osiguravaju visoku koncentraciju lijeka na mjestu djelovanja. 5-aminosalicilati su djelotvorni za poticanje i održavanje remisije UC-a te u liječenju blagog od umjereno aktivnog oblika bolesti. Nuspojave ove skupine lijekova uključuju mučninu, nadutost, proljev, povraćanje i alergijski osip (3-9).



Slika 1. Prikaz enzimske razgradnje sulfasalazina, olsalazin natrija i basalazida pomoću bakterijskog enzima azoreduktaze u aktivni 5-ASA (mesalazin) i odgovarajući metaboliti (3)

### 1.2.2. Steroidi

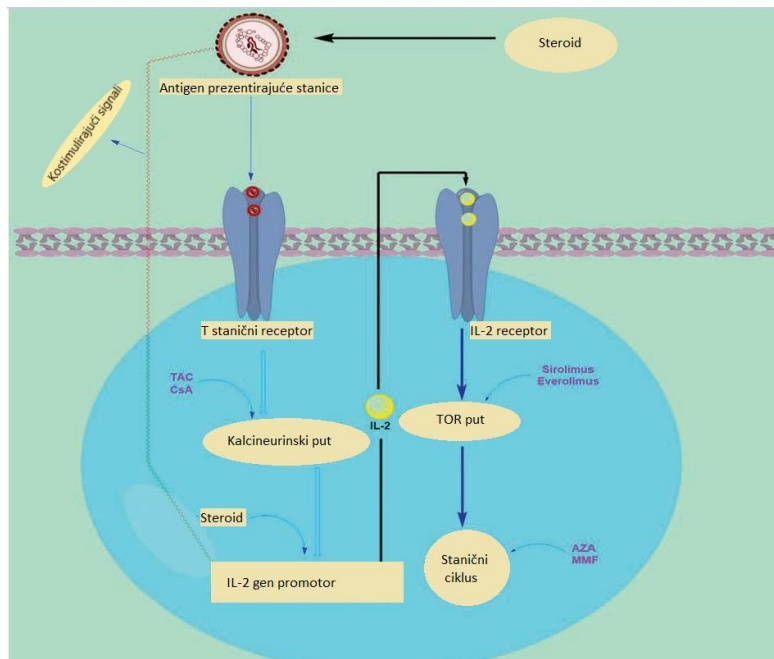
Kortikosteroidi (prednizon, prednizolon, metilprednizolon, hidrokortizon i deksametazon) su protuupalni lijekovi učinkoviti kod akutnog relapsa bolesti. Djelovanje je posredovano specifičnim citoplazmatskim glukokortikosteroidnim receptorima, pri čemu kompleks lijeka i receptora ulazi u jezgru i veže se za GRE (eng. *glucocorticoid-response elements*) DNK u regiji specifičnih gena. Konačno se inhibiraju medijatori upale te dolazi do protuupalnog djelovanja. Neželjene popratne pojave kortikosteroida su česte, a uključuju akne, edeme, intoleranciju glukoze, osteoporozu, zastoj rasta kod djece, miopatiju ...

Budezonid je kortikosteroid s iznimno visokim metabolizmom prvog prolaza kroz jetru; stoga oralna primjena može imati značajni učinak na bolesti gastrointestinalnog trakta uz minimalnu adrenalnu supresiju. Iako je u dozi od 9 mg dnevno manje učinkovit kod upalne bolesti crijeva od prednizolona, manja učestalost neželjenih popratnih pojava čini ga prikladnom alternativom za

liječenje oba oblika bolesti (9-11). Farmaceutski oblici ove skupine lijekova uključuju sistemske (oralna i intravenska primjena) i topičke oblike (supozitoriji, pjene i klizme).

### 1.2.3. Imunomodulatori

Imunomodulatori su lijekovi koji mijenjaju odgovor imunološkog sustava tako što ga povećavaju (imunostimulatori) ili potiskuju (imunosupresivi) (12,13). Imunosupresivi su lijekovi koji se koriste za suzbijanje imunosti koja se pokreće kada organizam neki antigen prepozna kao stranu tvar protiv koje se treba boriti uz pomoć svog imunološkog odgovora (Slika 2).



Slika 2. Grafički prikaz mehanizma djelovanja imunosupresiva. Legenda: TAC – Takrolimus; CsA – ciklosporin A; AZA – Azatioprin; MMF – mikofenolat mofetil; IL-2 – interleukin 2 (13)

Azatioprin i 6-merkaptopurin pripadaju skupini tiopurina koji u upalnoj bolesti crijeva primarno imaju ulogu u liječenju bolesti ovisne o kortikosteroidima ili refraktorne na kortikosteroide te u održavanju remisije. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se i metotreksat te ciklosporin. Azatioprin je

prolijek koji se metabolizira u 6-merkaptopurin te u 6-tiogvanin djelovanjem enzima tiopurin metiltransferaze. Aktivni metaboliti 6-tiogvanin nukleotidi inhibicijom sinteze purina ostvaruju citotoksične učinke, uključujući inhibiciju proliferacije T i B limfocita, a pokazano je da induciraju i apoptozu T-limfocita. Azatioprin i 6-merkaptopurin su pokazali učinak u postizanju remisije kod aktivne bolesti refraktorne na kortikosteroide, u smanjenju potrebe za kortikosteroidima kod bolesnika ovisnih o kortikosteroidima, u zatvaranju fistula te u održavanju remisije. Ovi lijekovi omogućavaju smanjivanje i ukidanje steroida (engl. *steroid sparing agents*) te održavanje stabilne remisije bolesti. Bitno je naglasiti kako je važno prije terapije azatioprinom utvrditi genski polimorfizam enzima tiopurinmetiltransferaze u svrhu prepoznavanja moguće predisponiranosti za razvoj neželjenih popratnih pojava. Navedeni lijekovi su dostupni u obliku tableta i suspenzija (7,14-23).

Imunospresivno djelovanje metotreksata temelji se na inhibiciji metabolizma folne kiseline. Ima široki spektar indikacija za primjenu, a kod IBD-a je prvenstveno rezerviran za liječenje aktivne ili relapsirajuće Crohnove bolesti. Primjenjuje se kod pacijenata koji ne reagiraju na tiopurine ili ih ne podnose. Kako bi se smanjila pojava neželjenih popratnih pojava (gastrointestinalni simptomi i hepatotoksičnost) primjenjuje se folna kiselina u dozi do čak 5 mg/dan. Lijek je dostupan u obliku tableta, injekcija te otopina za pedijatrijsku upotrebu (7,8,21,22).

Djelovanje ciklosporina se zasniva na preveniranju početka transkripcije citokina u T-stanicama. Prvenstveno se koristi kod teškog oblika UC-a i to kod pacijenata koji ne odgovaraju na drugu terapiju. Zbog izraženih neželjenih popratnih pojava (hipertenzija, neurotoksičnost, dispepsija, metabolički poremećaji...) koristi se samo ograničeno (7,24). Njegova je primjena moguća oralno u obliku kapsula punjenih tekućinom ili uljnih suspenzija te intravenski (7,24,25).

Obzirom na povezanost JAK/STAT (engl. *Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Proteins*) signalizacije s autoimunim bolestima, ne iznenađuje da je ovaj put postao atraktivna terapijska meta za liječenje upalne bolesti crijeva. JAK su intracelularni proteini za koje su poznate 4 izoforme: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. Tijekom 2018. Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicinal Agency, EMA*) i Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) odobrile su tofacitinib za liječenje bolesnika s UC-om. Nakon pozitivnih rezultata s filgotinibom, ovaj JAK1 inhibitor odobren je u 2021. za liječenje odraslih s umjerenim do teškim UC-om u EU, 2022. godine u UK i Japanu. 2022. godine FDA je odobrila još jedan JAK1 inhibitor, upadacitinib. Međutim, najnovija istraživanja pokazuju kako inhibicija Janus kinaza može narušiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcija, kao i modificirati razvoj i funkciju hematopoeze te izazvati kardiovaskularne događaje. Štoviše, FDA je dodijelio JAK inhibitorima odobrenima za liječenje autoimunih bolesti *black box* upozorenje (26,27).

Modulatori sfingozin-1-fosfat (engl. *sphingosine-1-phosphate, S1P*) receptora predstavljaju novu generaciju lijekova koji čine prekretnicu u liječenju IBD-a. Modulacija S1P receptora rezultira degradacijom receptora. Degradacijom S1P receptora onemogućena je migracija limfocita iz limfnih čvorova i na taj način je smanjena koncentracija limfocita u krvi. Poznato je pet subtipova S1P receptora (S1P<sub>1-5</sub>), no aktivacija S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub>, i S1P<sub>5</sub> receptora utječe na ublažavanje upale u crijevima, dok bi modulacija S1P<sub>2</sub> i S1P<sub>3</sub> mogla biti povezana s neželjenim popratnim pojavama (anemija, infekcije, kardiovaskularni događaji...). U 2021. godini FDA i EMA su odobrili ozanimod za kao prvi selektivni modulator S1P<sub>1</sub> i S1P<sub>5</sub> za liječenje umjerenog do jakog UC-a (28-31).

### 1.3. **Predformulacijska ispitivanja**

Svaka aktivna farmaceutska supstancija (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) odnosno djelatna tvar ima intrinzična kemijska i fizikalna svojstva koja je potrebno ispitati prije formiranja gotovog farmaceutskog proizvoda u sklopu predformulacijskih studija (32). Predformulacijske studije pružaju podršku za razvoj formulacije i gotovog farmaceutskog proizvoda u pogledu sastava i oblika lijeka, olakšavaju procjenu farmakokinetičkih i biofarmaceutskih svojstava lijeka. Ove studije uključuju razvoj analitičkih metoda kao podrške u razvoju gotovog farmaceutskog proizvoda.

Organoleptička svojstva u sklopu predformulacijskih studija započinju detaljnim opisom organoleptičkih svojstava djelatne tvari uključujući boju, miris, okus i teksturu.

Fizikalno kemijska karakterizacija lijeka u sklopu predformulacijskih studija obuhvaća širok spektar ispitivanja. U ranim fazama razvoja farmaceutskih proizvoda potrebno je provesti karakterizaciju djelatne tvari kako bi se na temelju dobivenih podataka dobile smjernice za daljnja istraživanja te razvoj formulacije. Ukoliko lijek treba biti u obliku soli provodi se studija odabira vrste soli (engl. *salt-selection/salt screening study*). U sklopu ove studije provodi se ispitivanje odabranih oblika: topljivost u raznovrsnim medijima, polimorfna čistoća, higroskopnost, kemijska stabilnost te stabilnost u čvrstom obliku pri ubrzanim uvjetima (33,34).

Većina djelatnih tvari dostupna je u obliku soli ili su slabe baze odnosno kiseline. Stoga je vrlo važno imati potpuno razumijevanje ponašanja njihova ponašanja pri određenim pH uvjetima. Dakle, tijekom predformulacijskih studija, utjecaj ionizacije lijeka, ionska jakost, pH i temperatura se istovremeno proučavaju kako bi se razumjela stabilnost gotovog proizvoda, topljivost, bioraspoloživost i učinkovitost lijeka. Tijekom predformulacijskih studija na ova ispitivanja nadovezuju se i ispitivanja lipofilnosti lijekova koja se iskazuje kao koeficijent razdjeljenja



odnosno distribucije (engl. *Partition coefficient*, log P; *Distribution coefficient*, log D). Ovi podaci daju vrijedne informacije o djelatnoj tvari korisne u studijama permeabilnosti uključenim u predformulacijske studije: studije permeabilnosti na staničnim kulturama, protokol za ispitivanje permeabilnosti primjenom paralelnih umjetnih membrana (engl. *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) ...

Budući da neki lijekovi pokazuju svojstvo promjene polimorfne forme prilikom pripreme formulacija u ovim ranim predformulacijskim studijama ispituje se kristalna struktura djelatne tvari. Obzirom da se različiti polimorfi mogu razlikovati po svojstvima u čvrstom stanju (topljivost, stupanj oslobađanja, talište, tijek postupka mljevenja, granulacije, sabijanja i sl.) za njihovu karakterizaciju koriste se raznovrsne tehnike poput diferencijalne pretražne kalorimetrije (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC), termogravimetrijske analize (engl. *Thermogravimetric Analysis*, TGA), spektroskopije infracrvenog zračenja (engl. *Infrared Spectroscopy*, IR), rendgenska difrakcije praha (engl. *X-ray powder diffraction*, XRPD), nuklearne magnetske rezonance čvrstog stanja (engl. *Solid-state Nuclear Magnetic Resonance*, SSNMR)... (35-37)

Higroskopnost se prikazuje kao sposobnost lijeka ili njegove soli da zadržava vlagu. Udio prisutne vlage može iznimno utjecati na stabilnost lijeka te svojstva poput protočnosti i kompresivnosti. Stoga je ovo ispitivanje jedno od ključnih u predformulacijskim studijama. Mjerenje udjela vlage provodi se tehnikama poput Karl Fischerove titracije, TGA i plinske kromatografije (engl. *Gas Chromatography*, GC).

Jedno od ključnih svojstava lijeka koje je potrebno evaluirati tijekom predformulacijske studije je veličina čestica koja ima značajan utjecaj na brzinu oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Topljivost je često obrnuto proporcionalna veličini čestica. Naime oblik doziranja s manjom veličinom čestica ima veliku površinu, a veći kontakt između površine i otapala povećava

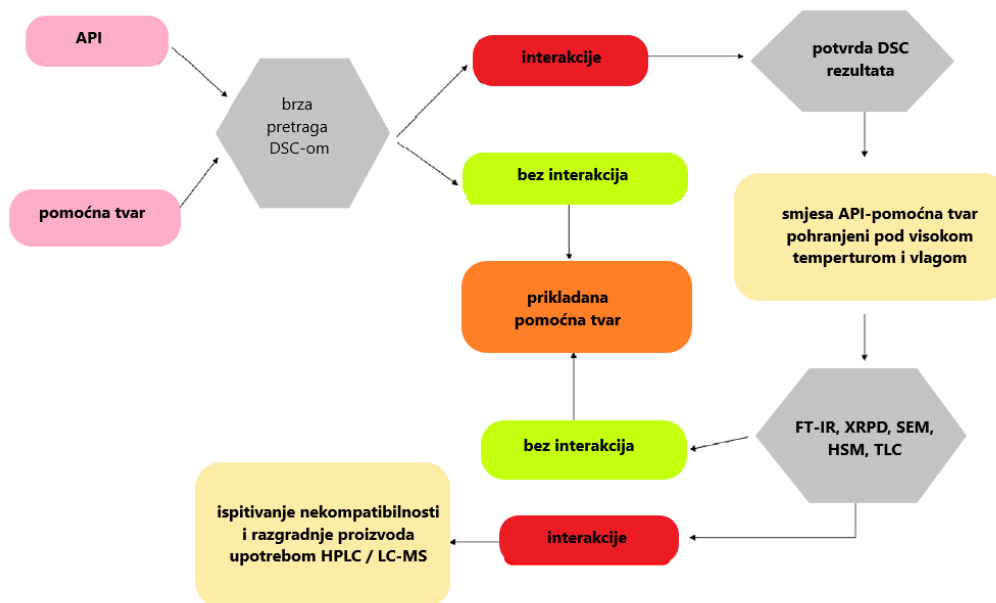
topljivost. Tehnike kojima se smanjuje veličina čestica poput mljevenja često izlažu djelatnu tvar visokim razinama fizičkog stresa, što može dovesti do njene degradacije. Štoviše, mikronizacija je konvencionalna tehnika koja se koristi za smanjenje čestica i povećanje površine lijekova čime se povećava topljivost i otapanje (34).

Također u sklopu predformulacijskih ispitivanja potrebno je procijeniti utjecaj pripreme, proizvodnje i skladištenja lijeka na stabilnosti bilo djelatne tvari bilo dozirnog oblika (32,36). Za provedbu navedenih ispitivanja te prikupljanje podataka o lijeku koriste se napredne analitičke tehnike poput tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti povezane s masenom spektrometrijom (engl. *High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry*, LC/MS) (36,37).

Kako se osiguralo da su gotovi farmaceutski proizvodi prikladni za primjenu, osim fizikalne i kemijske karakterizacije djelatne tvari, u sklopu predformulacijskih ispitivanja potrebno je ispitati svojstva pomoćnih tvari i njihovu kompatibilnost s djelatnom tvari. Ova ispitivanja osiguravaju odabir odgovarajuće pomoćne tvari kompatibilne s djelatnom prilikom formulacije gotovog farmaceutskog proizvoda. Odabrane pomoćne tvari u interakciji s djelatnom tvari ne smiju utjecati na formu polimorfa, jer promjena iz jedne polimorfne forme u drugu dovodi do smanjenja cjelokupne bioraspoloživosti lijeka (32,34,38).

Raznovrsne napredne analitičke tehnike se koriste za ova ispitivanja kako bi se dobio bolji uvid u kompatibilnost djelatne tvari s pomoćnim (Slika 3). Neke od najčešće korištenih su DSC, TGA, izotermalno stres testiranje (engl. *Isothermal Stress Testing*, IST), IR spektroskopija, infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (engl. *Fourier Transform-Infrared Spectroscopy*, FTIR), fluorescentna spektroskopija, osmometrija, LC/MS, tankoslojna kromatografija (engl. *Thin Layer Chromatography*, TLC), skenirajuća elektronska mikroskopija (engl. *Scanning Electron*

Microscopy, SEM), termomikroskopija (engl. *Hot Stage Microscopy*, HSM), rendgenska difrakcija na prahu (engl. *X-ray powder diffraction*, XRPD) ... (33,35,37,39,40)



Slika 3. Shematski prikaz ispitivanja kompatibilnosti djelatne tvari s pomoćnim; API – djelatna tvar; DSC – diferencijalna pretražna kalorimetrija; IR – infracrvena identifikacija; SEM – skenirajuća elektronska mikroskopija; XRPD – rendgenska difrakcija na prahu; TLC – tankoslojna kromatografija (40)

Kvaliteta ugrađena u dizajn (engl. *Quality by Design*, QbD) posljednjih godina implementirana je u sve faze razvoja i proizvodnje lijekova u farmaceutskoj industriji. Ona podrazumijeva sistematični pristup koji počinje definiranim ciljevima i stavlja naglasak na razumijevanje proizvoda te razumijevanje i kontrolu procesa. QbD pristup temelji se na znanstvenim dokazima kao i procjeni rizika kvalitete. Brojne su prednosti implementacije QbD pristupa u predformulacijskim studijama, a uključuju skraćanje vremena razvoja novog proizvoda kao i smanjenje potrebe za resursima (41).

Unazad nekoliko desetljeća umjetna inteligencija (engl. *Artificial intelligence*, AI) pronalazi svoju primjenu u farmaceutskoj industriji prilikom razvoja lijeka. U tu svrhu izrađene su baze podataka u kojima su objedinjena do sada provedena ispitivanja (41,42). Upotreba računalnih programa kao što su to CAMEO<sup>®</sup>, SPARTAN<sup>®</sup>, EPWIN<sup>®</sup> i interne baze podataka pomažu predvidjeti glavne putove razgradnje aktivnih farmaceutskih tvari (40). S druge strane računalni program PharmDE<sup>®</sup> omogućava procjenu rizika nekompatibilnosti djelatne tvari te brojnih pomoćnih tvari u svrhu unapređenja provedbe predformulacijskih studija (41).

### **1.3.1. Predformulacijska ispitivanja lijekova koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva**

Sigurnost, učinkovitost, kvaliteta i stabilnost formulacije temelj su svakog procesa razvoja novog lijeka. Zbog bliskog kontakta djelatne tvari s jednom ili više pomoćnih tvari u formulaciji, postoji mogućnost pojave fizikalnih i kemijskih interakcija. Svaka takva interakcija može rezultirati negativnim utjecajem na fizikalna svojstva, stabilnost lijeka ili njegovu djelotvornost prilikom upotrebe (40,43). Prema smjernicama FDA dobre proizvođačke prakse i Međunarodnog vijeća za harmonizaciju (engl. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH), farmaceutske industrije se potiče da se prilikom razvoja novog lijeka vode QbD principima koji uključuju jasno razumijevanje svih interakcija sastavnica formulacije (44,45). Navedene interakcije mogu se općenito klasificirati kao fizikalne ili kemijske interakcije (43). Fizikalne interakcije ne uključuju stvaranje ili pucanje kemijskih veza u lijeku na molekularnoj razini već mogu dovesti do promjene u organoleptičkim svojstvima, polimorfnim formama, procesu kristalizacije ili mogu dovesti do promijene u otpuštanju lijeka i njegove stabilnosti (46). Međutim kod kemijskih reakcija dolazi do promjene u molekularnoj strukturi djelatne tvari što dovodi do njene razgradnje odnosno nastanka nove molekule. Upravo stoga

kemijske nekompatibilnosti dovode do smanjenja količine djelatne tvari u gotovom proizvodu, a samim time i smanjenja njegove učinkovitosti (40,43,47).

Kako bi se dobio uvid u ove raznovrsne i složene procese studija kompatibilnosti provodi se primjenom nekoliko tehnika. Na ovaj način prikuplja se veća količina podataka koja omogućava donošenje valjanih zaključaka. Među najzastupljenijim tehnikama ubrajaju se termoanalitičke i spektroskopske tehnike kao što su to TGA (metoda toplinske analize pomoću koje se mjeri količina i brzina promjene mase ispitivanog uzorka kao funkcija temperature i/ili vremena u kontroliranoj atmosferi), DSC (toplinska metoda kojom se mjeri razlika toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala tijekom izlaganja materijala kontroliranom temperaturnom programu i atmosferi), HSM (tehnika toplinske analize koja kombinira svojstva toplinske analize i mikroskopije) i FTIR (spektroskopska tehnika kod koje se koriste infracrvene zrake koje ili uzorak apsorbira ili prolaze kroz uzorak, a rezultirajući spektar predstavlja molekularnu apsorpciju i transmisiju odnosno prijenos, stvarajući molekularni otisak uzorka) te XRPD (nedestruktivna analitička tehnika koja otkriva informacije o kristalnoj strukturi, kemijskom sastavu i fizičkim osobinama materijala). Napredak tehnologije omogućio je primjenu i spregnutih analitičkih tehnika kao što je to DSC-FTIR koja istovremeno omogućava dostupnost termodinamičkih i spektroskopskih informacija. Osim DSC-FTIR, dostupne su i DSC-MS te DSC-X-ray spregnute tehnike (40,48,49).

#### **1.3.1.1. Mesalazin**

Mesalazin se koristi u liječenju upalne bolesti crijeva već duži niz godina. Stoga nije iznenađujuće da za ovu djelatnu tvar postoji niz studija ispitivanja kompatibilnosti s pomoćnim tvarima koje su opisane u znanstvenoj literaturi.

Chiş i suradnici (50) proveli su studiju ispitivanja kompatibilnosti između mesalazina i pomoćnih tvari (škrob, magnezijev stearat i karboksimetilceluloza) koje se koriste za pripremu gastro-rezistentnih tableta primjenom DSC tehnike. Uvidom u DSC termograme zaključeno je kako nema značajnijih promjena u endotermnom piku mesalazina niti interakcija sa škrobom, međutim uvidom u termogram smjese mesalazina i magnezij stearata uočen je pomak endoternog pika mesalazina.

Alam i suradnici (51) proveli su iznimno zanimljivu studiju u kojoj su ispitivali kompatibilnost mesalazina i lijekova poput metronidazola, paracetamola i vitamina D<sub>3</sub> provedbom DSC i FTIR analiza. FTIR spektri smjese mesalazina s drugim lijekovima ukazuju da nema interakcija između metronidazola i vitamina D<sub>3</sub>, međutim postoji mogućnost interakcija između paracetamola i mesalazina. DSC tehnika također upozorava na moguće interakcije. Također je ispitana i kompatibilnost između mesalazina i uzoraka hrane (sojino i biljno ulje, pileći temeljac, voćni sok i mlijeko). Obje tehnike upozorile su na pojavu interakcija zbog čega istraživači savjetuju uzimanje mesalazina prije jela.

Guarana kao pomoćna tvar zanimljiva je za ciljanu dostavu lijeka u kolon. Stoga je ispitana kompatibilnost ove pomoćne tvari s mesalazinom primjenom DSC tehnike. Rezultati istraživanja dobiveni termalnom analizom nisu ukazivali na interakcije između mesalazina i pomoćne tvari, štoviše rezultati dobiveni skladištenjem uzoraka 12 tjedana se nisu razlikovali od onih dobivenih analizom uzorka neposredno nakon pripreme (52). Rezultati ovih istraživanja potvrđeni su i FTIR tehnikom (53).

Predložene su i tablete s produljenim oslobađanjem mesalazina koje sadrže sljedeće pomoćne tvari: hidroksipropilmetilcelulozu (engl. *hydroxypropyl methylcellulose*, HPMC), mikrokristaličnu celulozu, talk i magnezijev stearat. Kako bi se postiglo prikladno oslobađanje lijeka tablete su

obložene smjesom Eudragit® S 100 i dibutil ftalata. FTIR tehnikom utvrđeno je kako su sve navedene pomoćne tvari kompatibilne s mesalazinom (54).

Nadalje, DSC tehnika pokazala je kako je mesalazin kompatibilan i s nizom drugih pomoćnih tvari: škrob, karbopol, hidroksipropilmetilceluloza, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, etilceluloza, polivinilpirolidon, magnezijev stearat i talk (55).

Nadalje predložen je i pulsirajući sustav za dostavu mesalazina (engl. *pulsatile drug delivery system*) koji se aplicira tijekom noći. Izrađen je pH osjetljiv i vremenski ovisan sustav za dostavu mesalazina koji se sastoji od kapsule napunjene mikrokapsulama (mesalazin i Eudragit) te obložene celulozaacetatftalatom. FTIR tehnikom utvrđena je kompatibilnost svih sastavnica ovog naprednog sustava (56).

Najnovija studija Pathan i suradnika (57) uključivala je ispitivanje kompatibilnosti mesalazina te prirodnih guma *Moringa oleifera Lam* i *Cyamopsis tetragonolobus Taub*. Prirodne gume korištene su za izradu granula za ciljanu dostavu mesalazina u kolon. Nakon granuliranja provedeno je njihovo oblaganje s Eudragit® S 100. DSC i FTIR tehnike pokazale su da nema interakcije između mesalazina i prirodne gume *Moringa oleifera Lam*, dok je DSC tehnika pokazala da dolazi do promjena u kristalnoj strukturi mesalazina tijekom granulacije s *Cyamopsis tetragonolobus Taub*. Rathnam i suradnici (58) predložili su fiksnu kombinaciju lijekova mesalazina i kortikosteroida prednizolona. Kao pomoćnu tvar za pripremu tableta predložili su pektin te su ispitali kompatibilnost ovih tvari primjenom DSC i FTIR tehnika. Prisutnost potencijalnih interakcija ispitana je analizom sljedećih uzoraka: mesalazin, prednizolon, smjesa mesalazin-prednizolon i smjesa mesalazin-prednizolon-pektin. Uvidom u FTIR spektre uočavaju se karakteristične vrpce svih funkcionalnih skupina. Temeljem svih prikupljenih podataka zaključeno je kako su mesalazin, prednizolon i pektin međusobno kompatibilni.

Kar i suradnici (59) priredili su mikrosfere tehnikom emulsifikacije (engl. *emulsification solvent diffusion technique*, QESD) za ciljanu dostavu mesalazina pri čemu su kao pomoćne tvari korišteni Eudragit® RS 100, Eudragit® ES 100, kitozan i ksantanska guma. FTIR spektar priređene formulacije sadržavao je karakteristične vrpce svih funkcionalnih skupina mesalazina čime je pokazano da ne dolazi do interakcija između mesalazina i navedenih pomoćnih tvari. Uvidom u difraktograme dobivene XRPD tehnikom uočeno je da su mesalazin i pomoćne tvari u formulaciji prisutni u istom kristalnome stanju u kojem su se nalazili prije pripreme formulacije. Temeljem rezultata prikupljenih FTIR, XRPD i DSC tehnikama zaključeno je kako je mesalazin kompatibilan s Eudragit® RS 100, Eudragit® ES 100, kitozansom i ksantanskom gumom.

Nadalje mesalazin je ugrađen i u mikrosfere alginata kojima su se u kasnijim fazama pripreme punile HPMC kapsule potom obložene Eudragit® FS 30 polimerom. Kompatibilnost između mesalazina i alginata ispitana je primjenom DSC tehnike. Termogrami nisu pokazali promjene s obzirom na položaj, izgled ni intenzitet pikova alginata i mesalazina čime je potvrđena kompatibilnost ovih tvari (60).

Osim mikrosfera mesalazin inkorporiran je i u nanosferne sustave čija veličina iznosi od 10 nm do 200 nm. Nanosfere mesalazina pripremljene su korištenjem nanoprecipitacijske metode. Priređene tablete obložene su Eudragit® S 100 i celulozaacetatftalatom. FTIR tehnikom potvrđena je kompatibilnost ovih tvari, štoviše uzorci su se pokazali stabilni tijekom 6 mjeseci (61).

Fosforilirani škrob dobiven iz prosa korišten je kao pomoćna tvar za pripremu tableta mesalazina. Njegova kompatibilnost s mesalazinom ispitana provedbom FTIR, XRPD i DSC analiza. Na FTIR spektrima uočene su karakteristične vrpce funkcionalnih skupina mesalazina čime je potvrđeno kako nije došlo do značajnijih promjena prilikom pripreme formulacije. Evaluacijom difraktograma zaključeno je da je mesalazin prisutan u istom kristalnom stanju čime je također



potvrđeno da ne dolazi do interakcija između mesalazina i pomoćne tvari. Usporedbom snimljenih DSC termograma potvrđeno je da nije došlo do promijene endotermnog pika mesalazina (62).

Pomoćne tvari koje se razgrađuju pod utjecajem crijevnih enzima koriste se u pripremi inovativnih sustava za dostavu lijeka u kolon. Singh i suradnici (63) pripremili su granule mesalazina sa sljedećim pomoćnim tvarima: probiotik *Saccharomyces boulardii*, pektin i mikrokristalična celuloza. Priređene granule obložene su celulozaacetatftalatom. Ispitivanje kompatibilnosti provedeno je FTIR, DSC i XRPD tehnikama. FTIR spektri i DSC termogrami pokazali su da nema interakcija između ispitanih sastavnica uzoraka. Nadalje, XRPD tehnika pokazala je da je mesalazin zadržao amorfnu strukturu i nakon oblaganja granula.

Nedostatak folne kiseline (vitamin B<sub>9</sub>) povezuje s progresijom upalne bolesti crijeva. Naime, smanjena koncentracija folata u organizmu može dovesti do razvoja raka debelog crijeva. Kako bi se otvorio put razvoja fiksne kombinacije mesalazina i folne kiseline provedena je studija kompatibilnosti. Studija je uključivala DSC i IST tehnike kao i studiju prisilne razgradnje. DSC termogrami pripremljenih smjesa mesalazin-folna kiselina ukazali su na pomak endotermnog pika mesalazina i folne kiseline prema višim odnosno nižim vrijednostima što bi moglo upućivati na potencijalnu nekompatibilnost. Međutim daljnja istraživanja primjenom IST i kromatografskih tehnika upućuju na kompatibilnost ove dvije tvari (64).

Sahoo i suradnici (65) pripremili su tablete mesalazina primjenom tehnike potiskivanja pri povišenoj temperaturi (engl. *hot-melt extrusion*, HME). Uzorci su uz mesalazin sadržavali i različite omjere pomoćnih tvari: Kollidon VA-64, PEG 6000 i Eudragit<sup>®</sup> EPO. Studija kompatibilnosti je pokazala kako su na DSC termograma vidljivi manji pomaci i odsustvo endotermnih pikova. Nadalje, FTIR spektri prikazuju sve karakteristične vrpce funkcionalnih

skupina mesalazina, ali smanjenog intenziteta i oštine što upućuje na interakciju između pomoćnih tvari i mesalazina kao posljedica nastanka ionskih, vodikovih ili van der Waalsovih veza.

U svrhu pripreme rektalnih supozitorija Dawadi i suradnici (66) potvrdili su kompatibilnost mesalazina s kakao maslacem, parafinom i PEG 6000, dok su Padavala Swamy i suradnici (67) potvrdili njegovu kompatibilnost s ksantanskom gumom i guaranom u svrhu pripreme klizmi.

### **1.3.1.2. Sulfasalazin**

Premda je sulfasalazin jedan od najstarijih lijekova koji se koristi u terapiji upalne bolesti crijeva njegova slaba topljivost i bioraspoloživost predstavlja izazov razvoju novih farmaceutskih oblika.

Jedno od mogućih rješenja predstavljaju micelle priređene od biokompatibilnih polimera Soluplus i Pluronic F 127 u koji se inkorporira sulfasalazin. Studija kompatibilnosti provedena FTIR i DSC tehnikama pokazala je kompatibilnost sulfasalazina i priređenih micela. Nadalje, pregledom snimljenih spektara formulacija vidljiv je gubitak aromatskih vrpca sulfasalazina koje su zamijenjene karakterističnim vrpcama funkcionalnih skupina polimera kao i pomak pojedinih vrpca. Upravo ovi rezultati upućuju na inkorporiranost sulfasalazina u priređene micelle (68).

Yasir Mehmood i suradnici (69) priredili su tablete s prilagođenim oslobađanjem direktnim komprimiranjem sulfasalazina i pomoćnih tvari (hidroksipropilmetilceluloza, guarana i pektin).

Pripremljene tablete obložili su polimerom Eudragit® S 100 te su proveli studiju kompatibilnosti sulfasalazina s navedenim pomoćnim tvarima primjenom DSC, FTIR i XRPD tehnika. Sve tri tehnike upućuju na komatibilnost sastavnica predloženih tableta.

Kako bi se povećala bioraspoloživost i ciljana dostava sulfasalazina u kolon, priređene su mikrosfere emulgiranjem otopine kitozana i sulfasalazina. Pripremljene mikrosfere su bile stabilne, sfernog oblika te su pokazale povoljan profil oslobađanja sulfasalazina u simuliranoj crijevnoj tekućini (70).

Inovativan pristup razvoju farmaceutskih oblika s prilagođenim oslobađanjem lijeka predstavljaju mikrosfere koje se sastoje od polimera poli(E-kaprolaktona) (71) te mikročestice koje se sastoje od amidiranog pektina (72) u koje je inkorporiran sulfasalazin. DSC tehnika upućuje na kompatibilnost sulfasalazina i ovih pomoćnih tvari.

#### **1.3.1.3. Olsalazin**

S ciljem razvoja fiksne kombinacije olsalazina i folne kiseline provedena je studija kompatibilnosti. Kompatibilnost ove dvije tvari ispitana je primjenom raznovrsnih tehnika (izotermalno stres testiranje (engl. *isothermal stress testing*, IST), DSC, FTIR i XRPD) kako bi se dobio bolji uvid u moguće interakcije ovih tvari. Temeljem svih prikupljenih podataka zaključeno je da je folna kiselina kompatibilna s olsalazinom (73).

#### **1.3.1.4. Basalazid**

Basalazid se ubraja među novije derivate 5-aminosalicilne kiseline koji je kompatibilan s pomoćnim tvarima poput etilceluloze, Eudragit<sup>®</sup> RL PO i Eudragit<sup>®</sup> S 100 što predstavlja temelj za razvoj tableta s prilagođenim oslobađanjem djelatne tvari (74).

#### **1.3.1.5. Prednizolon**

Glukokortikosteroid prednizolon apsorbira se u svim dijelovima gastrointestinalnog trakta. Međutim u terapiji upalne bolesti crijeva od posebnog su značaja farmaceutski oblici s odgođenim opuštanjem djelatne tvari. U tu svrhu ispitana je kompatibilnost prednizolona i derivata guarane kao i polimera Eudragit<sup>®</sup> L 100 i Eudragit<sup>®</sup> S 100 primjenom DSC tehnike. Njihova kompatibilnost je potvrđena i na uzorcima pohranjenima 3 mjeseca na 40°C pri relativnoj vlažnosti od 75 % (75).

Packiaraj i suradnici (76) priredili su tablete s pulsним oslobađanjem prednizolona. Kao pomoćne tvari za pripremu tableta koristili su: laktozu hidrat, mikrokristaličnu celulozu, koloidni silicijev

dioksid, magnezijev stearat, polivinilpirolidon i natrijev škroboglikolat. Ovako priređene tablete obložili su etilcelulozom i hipromelozom kako bi postigli pulsno oslobađanje djelatne tvari. Uzorci tableta pohranjeni su 4 tjedna na  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  pri relativnoj vlažnosti od  $75 \pm 5\%$ . Tijekom skladištenja nije došlo do promjena na uzorcima u smislu gubitka sadržaja djelatne tvari odnosno pojave produkata razgradnje.

Prirodni polimer tamarind guma i pH osjetljivi polimer Eudragit<sup>®</sup> S 100 korišteni su za pripremu mikrosfera u koje je inkorporiran prednizolon. Ispitivanje kompatibilnosti između prednizolona i navedenih pomoćnih tvari provedeno je snimanjem FTIR spektara sastavnica i pripremljenih smjesa. Uvidom u zabilježene spektre nisu uočene promijene u karakterističnim vrpčama što upućuje na kompatibilnost ovih tvari (77).

U novijoj studiji tamarind guma zajedno s pektinom kao prirodni biorazgradivi polisaharidi korišteni su za pripremu tableta prednizolona. Ovako priređene tablete obložene su polimerom Eudragit<sup>®</sup> S 100. FTIR tehnikom pokazano je kako su navedene sastavnice tableta komatibilne te stabilne tijekom 3 mjeseca (78).

Saharan i suradnici (79) ispitivali su mogućnost pripreme tableta prednizolona s prekrivenim okusom (engl. *taste-masked orally disintegrating tablets*) koje bi se koristile u liječenju djece, starijih osoba i bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem. U tu svrhu priređene su mikrosfere primjenom polimera Eudragit<sup>®</sup> E 100 te tekućeg parafina kao pomoćnih tvari čija je kompatibilnost s prednizolonom ispitana DSC tehnikom. Usporedbom termograma prednizolona i pomoćnih tvari s termogramima priređenih formulacija vidljive su blage promijene u oštini pika i pomak prema nižoj temperaturi. Istraživačka skupina smatra se da je to posljedica miješanja tijekom kojeg dolazi do smanjenja čistoće pojedine tvari, a ne pokazatelj nekompatibilnosti ispitivanih tvari.

Santhanamariammal i suradnici (80) su predložili „raspadljive“ tablete prednizolona koje se nakon otapanja primjenjuju rektalnim putem. Kao pomoćne tvari koristili su mikrokristaličnu celulozu, krosповidon, koloidni silicijev dioksid, škrob, laktozu, magnezijev stearat i talk. Ispitivanje kompatibilnosti prednizolona i pomoćnih tvari provedeno je primjenom FTIR tehnike. Spektralna analiza pokazala je prisutnost svih karakterističnih vrpca prednizolona u uzorku predložene formulacije što je pokazatelj kompatibilnosti njenih sastavnica.

Još jedna studija bavila se razvojem „raspadljivih“ tablete prednizolona, ali su u ovom istraživanju kao pomoćne tvari korišteni D-manitol, PEG 4000, Kollicoat IR te polimer Eudragit® S 100. Kompatibilnost sastavnica potvrđena je primjenom triju tehnika FTIR, DSC te XRPD (81).

#### **1.3.1.6. Hidrokortizon**

Hidrokortizon je učinkovit kod akutnog relapsa bolesti te je dostupan u obliku hidrokortizonskih klizmi ili pjena koje se koriste kod proktitisa. Primjenjuje se i parentalno kod akutnih pogoršanja bolesti. U novije vrijeme su razvijene i kapsule s prilagođenim oslobađanjem (82).

Ren i suradnici (83) osmislili su sustav s dvostrukom ovojnicom pri čemu se vanjska ovojnica sastojala od polimera Eudragit, a unutarnja od filma kitozan/želatina. Tehnike DSC, FTIR i SEM nisu pokazale pojavu interakcija hidrokortizona i pomoćnih tvari.

Primjenom XRPD tehnike, interakcija nije uočena niti za nanočestice hidrokortizon-kolofonij što otvara mogućnost daljnjih istraživanja u području njihove primjene za prilagođeno oslobađanje lijeka (84).

Rojek i suradnici (85) proveli su opsežno istraživanje tijekom kojeg su ispitali kompatibilnost hidrokortizlona i niza pomoćnih tvari: škrob, manitol, metilceluloza, laktoza, kitozan, meglumin, β-ciklodekstrin, polivinilpirolidon i magnezijev stearat. U studiji korištene su brojne tehnike: TGA, DSC, DTG, FTIR i XRPD. Istraživanje upućuje na kompatibilnost hidrokortizona sa škrobom,

manitolom, metilcelulozom, laktozom, kitozanom, megluminom i polivinilpirolidonom dok nije kompatibilan s magnezijevim stearatom i  $\beta$ -ciklodekstrinom.

### 1.3.1.7. Deksametazon

Deksametazon je sintetski glukokortikoid koji se ubraja u skupinu steroidnih lijekova koji imaju protuupalno i imunosupresivno djelovanje. Visoka hidrofobnost lijeka te njegov kratki poluživot predstavljaju izazove prilikom razvoja prikladnih dozirnih oblika (86,87).

Nanokompozitini sustavi montmorilonit-PLGA (engl. *poly(lactic-co-glycolic acid)*) u koji je ugrađen deksametazon priređeni su za ciljanu dostavu te produženo djelovanje lijeka. Ovakav sustav osigurao bi produženje vremenskog intervala uzimanja lijeka te bi pozitivno utjecao na suradljivost pacijenata. Rezultati prikupljenim XRPD, SEM i TGA tehnikama upućuju na kompatibilnost deksametazona, montmorilonita i PLGA. Nadalje, utvrđena je interkalacija kompleksa PLGA-deksametazon u slojeve montmorilonita. Također test oslobađanja djelatne tvari upućuje kako je ovakve nanokompozitne sustave moguće koristiti u svrhu produženog oslobađanja deksametazona (87). Nadalje, u svrhu ciljane dostave lijeka do crijeva priređeni su osmotskih sustavi koji kombiniraju više mehanizama dostave i oslobađanja lijeka. FTIR spektri pokazali su kako nisu zabilježene značajne promijene u izgledu spektara deksametazona i smjesa deksametazon-pomoćna tvar. Na temelju ovih podataka zaključeno je da je deksametazon kompatibilan s polimerima kao što su to: pektin, kitozan, SMCC (engl. *Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate*), Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 i celulozaacetat (88).

Prilikom osmišljavanja sustava za ciljanu dostavu lijeka u crijeva, posebice kod bolesnika oboljelih od upalne bolesti crijeva, posebna pažnja posvećuje se polisaharidima budući da se razgrađuju na mjestu upale crijevnim bakterijama. Kao primjer ističe se formulacija deksametazona i guarane (engl. *guar gum*). Rezultati *in-vitro* ispitivanja oslobađanja deksametazona pokazali su kako

formulacije koje sadrže 50 % guarane omogućavaju ciljanu dostavu deksametazona u crijeva. Nadalje, FTIR analiza pokazala je kako su deksametazon i guarana kompatibilni budući da nema promjena u spektrima ispitanih uzoraka (89).

Nanokompozitni sustavi mikrospužve uvrštavaju se u sustave za ciljanu dostavu lijeka. Kako bi se ispitala učinkovitost dostave i djelovanja deksametazona na upaljena područja u crijevima, sintetizirane su mikrospužve od polimera metilceluloze (engl. *methylcellulose*, MC) u koji je kasnije ugrađen deksametazon. Ispitivanje kompatibilnosti deksametazona i MC provedeno je upotrebom DSC i FTIR tehnika. Obje tehnike analizom uzoraka pokazale su da ne dolazi do interakcije deksametazona i pomoćne tvari. Dodatno je pregledom DSC termograma utvrđeno kako je deksametazon prisutan u kristaliničnoj formi te da nije došlo do promijene forme prilikom pripreme formulacije. Sve navedeno upućuje kako su ispitivane tvari kompatibilne. Štoviše, navedeni sustavi prikladni za peroralnu i rektalnu primjenu (91).

Ispitana je i kompatibilnost deksametazona s polimernim sustavom Pektin-g-poli(AA)/PVP (engl. *Pectin-g-poly(Acrylic acid)/polyvinyl pyrrolidone*) te su za potvrdu njihove kompatibilnosti korištene raznovrsne tehnike FTIR, TGA, DSC i XRPD (90).

Santos i suradnici (92) proveli su sustavno istraživanje u kojem su ispitali kompatibilnost deksametazona i brojnih pomoćnih tvari: silicijev dioksid, magnezijev stearat, manitol, mikrokristalična celuloza 101, mikrokristalična celuloza 102, škrob prethodno geliran, natrijev škroboglikolat, polivinilpirolidon, laktoza hidrat i talk. Tijekom studije kompatibilnosti korištene su tehnike: TGA, FTIR i XRPD. Uočene su razlike u temperaturi taljenja deksametazona u prisutnosti manitola, mikrokristalične celuloze 101 i 102, polivinilpirolidona i magnezijeva stearata. S druge strane, FTIR i XRPD analize upućuju na kompatibilnost navedenih tvari. Na

temelju svih prikupljenih rezultata istraživačka skupina je zaključila kako je potreban oprez ukoliko se u daljnjim koracima razvoja farmaceutskog proizvoda upotrebi postupak vlažne granulacije.

#### **1.3.1.8. Budezonid**

Kao što je ranije navedeno kortikosteroid budezonid koristi se u liječenju upalne bolesti crijeva prvenstveno zbog niske biorasploživosti te posljedično i niske toksičnosti. Razvoj novih naprednih farmaceutskih oblika ove djelatne tvari je u središtu brojnih istraživanja.

Asha i suradnici (93) ispitali su kompatibilnost budezonida s pomoćnim tvarima poput polimera Eudragit<sup>®</sup> L 30 D i polivinilpirolidon K30 (PVP K30) primjenom FTIR i DSC tehnika. Dobiveni rezultati upućuju na njihovu kompatibilnost te otvaraju mogućnost daljnjeg razvoja tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Njegova kompatibilnost primjenom FTIR tehnike potvrđena je i s raznovrsnim pomoćnim tvarima čije otapanje je pod utjecajem različitih mehanizama: pektin, guarana, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksietilceluloza, Eudragit<sup>®</sup> S 100 i celulozaacetatftalat (94). FTIR i DSC tehnike pokazale su da je kompatibilan i s hidroksietilcelulozom kao i polimerom Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 (95) te mikrokristaličnom celulozom, talkom, magnezijevim stearatom te karaya gumom (96).

U svrhu pripreme granula s prilagođenim oslobađanjem budezonida ispitana je njegova kompatibilnost nizom pomoćnih tvari: polivinilpirolidon (PVP K30), polietilenglikol (PEG 400), mikrokristalična celuloza Avicel<sup>®</sup> i laktoza hidrat. XRPD i DSC tehnikama uočeno je kako dolazi do smanjenja njegove kristalne forme tijekom pripreme granula (97).

Razvijene su i nanočestice primjenom biorazgradivog kopolimera dviju  $\alpha$ -hidroksilnih kiselina (laktatne i glikolne kiseline) (engl. *poly(lactic-co-glycolic acid)*, PLGA) u koje je inkorporiran budezonid. Fizikalno-kemijska karakterizacija nanočestica pokazala je kako su njene sastavnice kompatibilne (98). Nanočestice u koje je inkorporiran budezonid priređene su i uz primjenu polimera



Eudragit®S-100 dok je kao surfaktant korišten kopolimer polietilenoksida i polipropilenoksida Poloxamer. Njihova kompatibilnost s budezonidom ispitana je primjenom FTIR tehnike. Uočeno je kako su kompatibilni te su priređene nanočestice bile stabilne 14 dana skladištene na 40°C (99). Eudragit® S 100 polimer također je korišten za pripremu nanospužvi u koje je inkorporiran budezonid. Kompatibilnost ovih tvari potvrđena je DSC tehnikom (100). Ista tehnika korištena je i za studiju kompatibilnosti budezonida i kitozana te celuloze. Nadalje, prisutnost karakterističnih vrpei funkcionalnih skupina budezonida u FTIR spektrima potvrdila je njegovu uspješnu ugradnju u mikrosfere (101).

Pachau i suradnici (102) kao pomoćne tvari za pripremu mikrosfera budezonida koristili su etilcelulozu te *Albizia procera* prirodnu gumu koja se razgrađuje u prisutnosti crijevnih bakterija. I ova istraživačka skupina je za potvrdu kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari koristila DSC i FTIR tehniku.

Škrob je često korištena pomoćna tvar za pripremu formulacija u farmaceutskoj tehnologiji. Stoga su Gangopadhyay i suradnici (103) ispitali kompatibilnost budezonida s prirodnim škrobom te kemijski modificiranim škrobom. Primjenom pomoćnih tvari priređene su tablete tehnikom direktnog komprimiranja te su pohranjene 2 mjeseca na temperaturi od 25 °C te pri relativnoj vlažnosti od 75 %. FTIR tehnika primijenjena je za analizu uzoraka neposredno nakon pripreme formulacije, tabletiranja te nakon skladištenja. Analiza FTIR spektara pokazala je kako su sastavnice formulacija kompatibilne s budezonidom te je uočena stabilnost uzoraka tijekom razdoblja skladištenja.

#### **1.3.1.9. Azatioprin**

Azatioprin je prolijek 6-merkaptopurina koji se metabolizira u aktivne oblike pomoću enzima prisutnih u jetri i crijevima (104,105).

Silva i suradnici (105) proveli su opsežnu studiju ispitivanja kompatibilnosti azatioprina i niza pomoćnih tvari: škrob prethodno gelirani, koloidni silicijev dioksid, talk, magnezijev stearat, stearinska kiselina i manitol. U tu svrhu primijenjene su raznovrsne analitičke tehnike: DTA, TGA, DSC, FTIR i XRPD. Dok rezultati dobiveni tehnikama FTIR i XRPD upućuju na kompatibilnost azatioprina sa svim gore navedenim pomoćnim tvarima, rezultati dobiveni DSC tehnikom upućuju na moguću nekompatibilnost s pomoćnim tvarima manitol, stearinska kiselina i magnezijev stearat.

Analitičke tehnike XRPD te spregnuta tehnika TGA/DSC i FTIR korištene su za ispitivanje kompatibilnosti pomoćnih tvari (laktoza, manitol, hidroksipropilceluloza, škrob i mikrokristalična celuloza) i dviju forma azatioprina forme I odnosno II. Pripremljene su smjese uz i bez prisustva otapala (npr. etilacetat). Uvidom u XRPD rezultate uočeno je da kod uzoraka koji su sadržavali azatioprin formu II u prisutnosti otapala dolazi do promjena koje imaju utjecaj na stabilnost lijeka. Nadalje, kod uzoraka koji su sadržavali laktozu (bezvodnu) uočeno je da je prešla u oblik laktoze hidrata (106).

Guarana i ksantanska guma se ubrajaju u pomoćne tvari namijenjene ciljanoj dostavi lijeka u kolon. Stoga su priređene formulacije koje uz azatioprin sadrže i ove pomoćne tvari. Kompatibilnost pripremljenih formulacija provedena je evaluacijom fizikalnih karakteristika te FTIR tehnikom. Zaključeno je kako su ispitane tvari kompatibilne. Dobiveni podaci potvrđeni su i kromatografskim tehnikama, a testom oslobađanja djelatne tvari utvrđeno je kako ono ovisi o udjelu polimera u uzorku (104).

U sklopu daljnjih istraživanja formulacija s ciljanom dostavom lijeka u debelo crijevo priređene su formulacije koje su se sastojale od više sastavnica (engl. *multiparticulate formulation*) uključujući azatioprin, deaciliranu gelan gumu (DGG),  $\text{Ca}^{2+}$  ione i polimer Eudragit® S 100. Budući da interakcije između aktivne farmaceutske tvari, polimera te prisutnih kationa mogu imati utjecaja

na stabilnost lijeka ispitana je kompatibilnost pripremljenih formulacija nizom analitičkih tehnika: IST, FTIR, XRPD, DSC i  $^1\text{H-NMR}$ . Rezultati dobiveni IST tehnikom ukazuju da nema značajnih interakcija između azatioprina s DGG i Eudragit<sup>®</sup> S 100. S druge strane, pregledom rezultata dobivenih FTIR, DSC i XRPD tehnikama znanstvenici su pretpostavili kako bi mogle postojati interakcije između sastavnica formulacije. Štoviše, interakcije između azatioprina i  $\text{Ca}^{2+}$  iona potvrđene su  $^1\text{H-NMR}$  tehnikom (107).

Kao pomoćne tvari za ciljanu dostavu azatioprina ispitane su mikročestice natrijevog alginata prekrivene etilcelulozom i polimerom Eudragit<sup>®</sup> S 100. Njihova kompatibilnost utvrđena je FTIR i DSC tehnikama (108).

Eudragit<sup>®</sup> S 100 također je upotrijebljena za prekrivanje kuglica pektina uz prisustvo  $\text{Ca}^{2+}$  iona za ciljanju dostavu azatioprina u kolon. Ispitivanje kompatibilnosti provedeno je korištenjem FTIR i DSC analitičkih tehnika. Dobiveni spektri i termogrami upućuju na kompatibilnost navedenih spojeva (109).

Kao jedan od potencijalnih nosača za ciljanu dostavu lijekova u debelo crijevo mogla bi se koristiti *Sterculia urens* guma zbog razgradnje u mikrobiološkom okruženju debelog crijeva. Nath i suradnici (110) osmislili su tablete s jezgrom koja se sastoji od azatioprina i *Sterculia* gume kao pomoćne tvari. IST, DSC i FTIR analizama potvrdili su kompatibilnost ovih tvari, no istraživanje je dovelo do zaključka kako za ciljanu dostavu lijeka u debelo crijevo potrebno je tablete obložiti sa smjesom polimera kitozan/Eudragit.

Brusač i suradnici (111) pokazali su kako je azatioprin kompatibilan s folnom kiselinom. Premda su rezultati DSC analize pokazali na mogućnost potencijalne interakcije zbog gubitka pika azatioprina te pomaka pika folne kiseline u termogramima smjesa, ostalim tehnikama nije uočena

pojava interakcije ove dvije tvari. Naime, studija prisilne razgradnje pokrepljuje tvrdnju o njihovoj kompatibilnosti.

#### **1.3.1.10. 6-merkaptopurin**

Niska topljivost 6-merkaptopurina zahtjeva sveobuhvatni razvoj dozirnih oblika koji će omogućiti dolazak lijeka do mjesta djelovanja (112,113).

Kao jedno od mogućih rješenja Marapur i suradnici (113) predložili su formulaciju koja sadrži 6-merkaptopurin te hidroksipropilmetilcelulozu K4M (HPMC K4M) i pektina kao polimera. FTIR, XRPD i DSC tehnike pokazale su kako su ove tvari kompatibilne.

6-merkaptopurin se pokazao i kompatibilnim s folnom kiselinom. Premda je termogram dobiven DSC tehnikom pokazao na širenje i pomak pikova, napredne FTIR i kromatografske tehnike potvrdile su kompatibilnost ovih tvari (114).

Kako bi se postigla ciljana dostava lijeka razvijaju se raznovrsni nanosustavi. Primjer takvih sustava su mezoporne nanočestice silicija (MSN) koje imaju ulogu nosača. Kompatibilnost između MSN-a i 6-merkaptopurina ispitana je korištenjem FTIR tehnike, a upotrebom XRPD tehnike potvrđena je kristalna struktura i čistoća ispitanih uzorka (115).

#### **1.3.1.11. Metotreksat**

Kako bi se postigla ciljana dostava metotreksata do mjesta upale predložen je sustav priređen metodom precipitacije koji se sastojao od glukanskih čestica kvasca u koje je ugrađen metotreksat. Formirane glukanske čestice kvasca i metotreksata sadržavale su u svojem sastavu i alginat. Kompatibilnost navedenih tvari ispitana je XRPD i FTIR tehnikama. XRPD difraktogrami ukazuju na uspješnu ugradnju metotreksata u glukanske čestice kvasca dok je evaluacijom FTIR spektara zaključeno da dolazi do interakcija na temelju smanjenja intenziteta te pomaka karakterističnih

vrpca. Međutim navedene interakcije nemaju utjecaja na kompatibilnost metotreksata i ispitanih pomoćnih tvari (116).

U novije vrijeme se intenzivno ispituju mukoadhezivne mikročestice kao obećavajući nosači lijekova u kolon. Deshmukh i suradnici (117) pokazali su kako su mukoadhezivne mikročestice sastavljene od polimera guarane i alginata kompatibilne s metotreksatom primjenom FTIR tehnologije, dok su Neha i suradnici (118) utvrdili isto za mukoadhezivne mikročestice sastavljene od Eudragit® S 100 i natrij lauril sulfata primjenom DSC i XRPD tehnike.

Zanimljiv pristup ciljanoj dostavi lijeka u kolon predstavljaju i nanočestice metotreksat-guarana-folna kiselina. Kompatibilnost ovih tvari potvrđena je sljedećim tehnikama: FTIR, NMR i DSC (119).

FTIR tehnikom potvrđena je i kompatibilnost metotreksata, kitozana te alginata. Priređene nanočestice pokazale su izvrsna svojstva za odgođeno otpuštanje lijeka (120).

U hidrogel s magnetskim svojstvima koji sadrži karboksimetilcelulozu,  $\beta$ -ciklodekstrin i kitozan inkorporiran je metotreksat. Pregledom FTIR spektara vidljiva je prisutnost pomaka karakterističnih pikova što ukazuje da je ugradnja metotreksata u hidrogel bila potpuna. Ovako priređen sustav mogao bi se koristiti za ispitivanje utjecaja vanjskog magnetskog polja na oslobađanje lijeka (121).

#### **1.3.1.12. Ciklosporin**

Ciklosporin A (CsA) je ciklički polipeptid koji ubrajamo u skupinu inhibitora kalcineurina. Poznat je po svojim imunomodulirajućim svojstvima koja sprječavaju odbacivanje tkiva donora nakon transplantacije organa, a koristi se i u liječenju autoimunih i upalnih bolesti, primjerice upalne bolesti crijeva (122).

Zbog slabe topljivosti u vodenome okruženju priređene su nanosuspenzije ciklosporina A uz prisustvo polimera i površinskih stabilizatora upotrebom metode mokrog mljevenja uz prisustvo polimera (hidroksipropilmetilceluloze) i površinskih stabilizatora (natrijev dodecil sulfat). DSC i XRPD tehnikama potvrđena je kompatibilnost djelatne tvari s korištenim pomoćnim tvarima kao i uspješnost oblaganja ciklosporina A (123).

Nadalje, u svrhu povećanja topljivosti ciklosporina A predloženi su disperzni sustavi ciklosporina i tetrapolimernog ciklodekstrina (P- $\alpha\beta\gamma$ -CD). Karakterizacija priređenih disperznih sustava provedena je upotrebom XRPD, NMR i DSC tehnika čime je pokazano da je dolazi do promijene u polimorfnoj formi ciklosporina A i prisutnosti interakcija između P- $\alpha\beta\gamma$ -CD i ciklosporina A (124). Kako je gore navedeno slaba topljivost ciklosporina A smanjuje njegovu bioraspoloživost. Stoga je poboljšanje njegove topljivosti u centru brojnih istraživanja. Predložen je sustav koji čini bezvodna smjesa koja se sastoji od ulja, surfaktanta, aktivne supstancije i koemulgatora ili solubilizatora, u kojoj spontano dolazi do formiranja nanoemulzije ulje-voda (engl. *Self-nanoemulsifying drug delivery systems*, SNEDDS). U svrhu formiranja SNEDDS ciklosporina mogu se koristiti razne vrste ulja poput narančinog ulja, Campul MCM, Campul MCM C8, Captex 200, ricinusovog ulja, Maisine itd. (125,126). FTIR tehnikom uočena je kompatibilnost ciklosporina A i navedenih tvari (125). Osim navedenih sastavnica unutar SNEDDS-a moguće je ugraditi i vitamine poput vitamina E (126).

#### **1.3.1.13. Tofacitinib**

Tofacitinib je inhibitor Janus-kinaze, a svoju primjenu pronalazi u liječenju umjerenog do teškog ulceroznog kolitisa. Jedno od ograničenja upotrebe ovog lijeka su izražene nuspojave među kojima se ističu kardiovaskularni događaji posebice kod bolesnika starijih od 65 godina. Jedno od mogućih rješenja kojima bi se smanjile nuspojave je farmaceutski oblik lijeka koji bi ga dostavio ciljano do

samog mjesta upale. U tu svrhu predložene su tablete kod kojih je tofacitinib smješten u jezgri od mikrokristalične celuloze i karboksimetil celuloze obloženoj pH osjetljivim polimerom Eudragit® S 100. FTIR analiza pokazala je kako je tofacitinib kompatibilan s navedenim pomoćnim tvarima te da su priređene tablete stabilne 4 tjedna (127). Još jedan takav primjer tableta s jezgrom predložili su Barik i suradnici (128), no kao pomoćne tvari korišteni su polietilenoksid, hipromeloza, etilceluloza te hidroksipropilceluloza.

#### **1.3.1.14. Ozanimod**

Budući da je ozanimod jedan od najnovijih lijekova razvijen za liječenje umjerenog do teškog ulceroznog kolitisa nije iznenađujuće da pretragom bibliografskih baza podataka nisu pronađeni radovi koji se bave ispitivanjem kompatibilnosti ove aktivne farmaceutske tvari te pomoćnih tvari.

## **2. Cilj istraživanja**

Ispitivanje kompatibilnosti između djelatne tvari i pomoćnih tvari od ključne su važnosti u predformulacijskim ispitivanjima. Pod pojmom inkompatibilnosti obuhvaćene su promijene fizikalnih, kemijskih i djelotvornih svojstava djelatne tvari kao posljedica njene interakcije s pomoćnim tvarima. Za provedbu ovih zahtjevnih ispitivanja nužna je implementacija QbD pristupa kako bi se dobio kvalitetan farmaceutski proizvod uz uštedu vremena i resursa.

Cilj specijalističkog rada je dati literaturni pregled provedenih predformulacijskih ispitivanja za lijekove koji se koriste u liječenju upalne bolesti crijeva. Nadalje, računalnim programom PharmDE<sup>®</sup> provest će se procjena rizika odabrane skupine lijekova te raznovrsnih pomoćnih tvari. Dobivene procjene usporedit će se s literaturno prikupljenim podacima.



### 3. Materijal i metode

Kako bi se ispitala kompatibilnost lijekova s pomoćnim tvarima koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva korišten je *in silico* pristup. Primijenjen je računalni program PharmDE<sup>®</sup> koji je dostupan na mrežnoj stranici: <https://pharmde.computpharm.org/>. Ispitivanje je provedeno za sljedeće lijekove: mesalazin, sulfasalazin, olsalazin, basalazid, prednizolon, hidrokortizon, deksametazon, budezonid, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, tofacitinib i ozanimod.

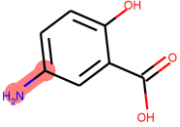
Kao ulazni podatak o ispitanom spoju korištena je njegova SMILES (engl. *Simplified Molecular Input Line Entry System*) oznaka. Pretraživanje je provedeno za svaku kombinaciju lijek-pomoćna tvar..

## 4.       **Rezultati**

Računalni program PharmDE<sup>®</sup> primijenjen je za analizu rizika nekompatibilnosti djelatnih tvari koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva te pomoćnih tvari. Za svaku pojedinu djelatnu tvar program simulira vrste interakcija koje mogu nastati, daje pojašnjenje svake od nje, odnosno u strukturi ispitane djelatne tvari te pomoćne tvari ističe funkcionalne skupine koja stupaju u interakciju. Konačno program iz svoje baze podataka izlistava popis pomoćnih tvari s kojima bi ispitana djelatna tvar mogla stupiti u interakciju.

Dobiveni rezultati prikazani su u Tablicama 1-13. Kao nedostatak računalnog programa ističe se da za djelatnu tvar 6-merkaptopurin nije mogao provesti simulaciju neovisno o načinu njenog unosa.

Tablica 1. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti mesalazina i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

	
<b>primarni ili sekundarni amini</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Maillardova reakcija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri prilikom interakcije s amino skupinom u lijekovima dovode od razgradnje djelatne tvari, stvarajući onečišćenja što može rezultirati promjenom boje gotovog lijeka u crnu ili smeđu</li> <li>2. nereducirajući šećeri mogu sadržavati reducirajući šećer kao onečišćenje što može dovesti do reakcije s amino skupinom djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1./2. ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture / R-CHO; RC(=O)R'
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri, ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže reducirajući šećer kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, dekstrati, dekstroza, glukoza, laktoza</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetaakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Acilacija</b>
Opis	djelatna tvar s amino skupinom podliježe reakciji aciliranja s pomoćnim tvarima koje sadrže acilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidi / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže acilnu skupinu (aldehidi)
Pomoćne tvari	dekstrati, dekstroza, glukoza, vanilin
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. u prisustvu slobodnih radikala, peroksidi mogu dovesti do oksidacije tercijarnih amina u N-oksidi i primarnih amina u hidroksilamine</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži primarne amino skupine</li> </ol>

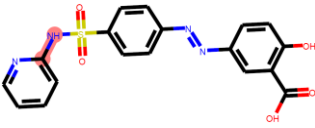
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina / -NO <sub>2</sub> , RC=OR', -O-O- 2. peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, atapulgut, kalcijev oksid 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, poliakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Michaelova adicija</b>
Opis	zbog prisutnosti slobodnog elektronskog para atoma dušika u amino grupi dolazi do Michaelove adicije primarnih i sekundarnih amina s pomoćnim tvarima koje sadrže C=C vezu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	ugljik-ugljik dvostruka veza / C=C
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže C=C vezu
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, kolesterol, kalijev sorbat, natrijev askorbat, natrijev stearyl fumarat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	1. prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži primarnu i sekundarnu amino skupinu s kiselim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka te njegovu učinkovitost 2. hidroksilna ili amino skupina može reagirati s onečišćenjima organskim kiselinama prisutnim pomoćnim tvarima u tragovima što dovodi do značajne razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / -COOH, ArOH, -SO <sub>3</sub> H 2. onečišćenja - organske kiseline / npr. HCOOH
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline
Pomoćne tvari	1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vanilin 2. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>N-metilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja dovode do nastanka <i>N</i> -metil derivata kod djelatne tvari koja sadrži primarne i/ili sekundarne amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisobat 20–80, PVP, PVPP, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Amino-transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži primarne i/ili sekundarne amino skupine u prisustvu pomoćnih tvari koje u strukturi sadrže estersku skupinu podliježu transesterifikaciji uz nastanak amidne skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	Esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>karboksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži karboksilnu skupinu može reagirati s pomoćnim tvarima koje sadrže hidroksilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	hidroksilna skupina / -OH
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, kalcijev alginat, celuloza, celulozaacetat, kitozan, klorkrezol, krezol, umrežena natrijeva karboksimetilceluloza, ciklodekstrin, dekstrati, dekstroza, glukoza, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMC, HPMCAS, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hipromeloza ftalat, laktitol, laktoza, maltoza, manitol, meglumin, metilparaben, mikrokristalična celuloza, fenol, PEG, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polivinil acetat ftalat, propilen glikol, propilparaben, natrijev propilparaben, šelak, natrijev askorbat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev škroboglikolat, sorbitol, škrob, sukroza, vinska kiselina, timol, vanilin, ksilitol

<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži karboksilnu skupinu s alkalnim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka te njegovu učinkovitost
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-NH_2$ , $-CN_3H_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat, natrijev karbonat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Želatinizacija škroba</b>
Opis	jako kisela djelatna tvar može želatinizirati škrob
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/
Rizične vrste pomoćnih tvari	Škrob
Pomoćne tvari	Škrob
<b>fenolna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu je slaba kiselina te može reagirati s alkalnim pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-NH_2$ , $-CN_3H_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu može kompleksirati s metalnim ionima, stoga je potrebno kontrolirati prisutnost metala kao onečišćenja u pomoćnim tvarima te izbjegavati kontakt s metalnim ionima tijekom proizvodnog procesa

Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. $Fe^{2+}$ ; $Mg^{2+}$ ; $Ca^{2+}$ ...
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgit, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev dokuzat, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat, polakrilin kalij, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škroboglikolat, natrijev stearat, natrijev stearyl fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu ne bi trebala miješati s oksidirajućim pomoćnim tvarima</li> <li>pomoćne tvari koje mogu sadržavati peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kod djelatne tvari koja podliježu oksidaciji</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina / <math>-NO_2</math>, <math>RC=OR'</math>, <math>-O-O-</math></li> <li>peroksidna veza / <math>-O-O-</math></li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>akacija, atapulgit, kalcijev oksid</li> <li>hidroksiipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik u strukturi može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / $-NO_2$ , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

Tablica 2. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti sulfasalazina i pomoćnih tvari dobivene PharmDE<sup>®</sup> računalnim programom

	
<b>primarni ili sekundarni amini</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Maillardova reakcija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri prilikom interakcije s amino skupinom u lijekovima dovode od razgradnje djelatne tvari, stvarajući onečišćenja što može rezultirati promjenom boje gotovog lijeka u crnu ili smeđu</li> <li>2. nereducirajući šećeri mogu sadržavati reducirajući šećer kao onečišćenje što može dovesti do reakcije s amino skupinom djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1./2. ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture / R-CHO; RC(=O)R'
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri, ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže reducirajući šećer kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, dekstrati, dekstroza, glukoza, laktoza</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija aciliranja</b>
Opis	djelatna tvar s amino skupinom podliježe reakciji aciliranja s pomoćnim tvarima koje sadrže acilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidi / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže acilnu skupinu (aldehidi)
Pomoćne tvari	dekstrati, dekstroza, glukoza, vanilin
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. u prisustvu slobodnih radikala, peroksidi mogu dovesti do oksidacije tercijarnih amina u N-oksidi i primarnih amina u hidrosilamine</li> </ol>



	2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži primarne amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina / $-\text{NO}_2$ , $\text{RC}=\text{OR}'$ , $-\text{O}-\text{O}-$ 2. peroksidna veza / $-\text{O}-\text{O}-$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, atapulgīt, kalcijev oksid 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Michaelova adicija</b>
Opis	zbog prisutnosti slobodnog elektronskog para atoma dušika u amino grupi, dolazi do Michaelove adicije primarnih i sekundarnih amina s pomoćnim tvarima koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	ugljik-ugljik dvostruka veza / $\text{C}=\text{C}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, kolesterol, kalijev sorbat, natrijev askorbat, natrijev stearil fumarat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	1. prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži primarnu i/ili sekundarnu amino skupinu s kiselim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka i njegovu učinkovitost 2. hidroksilna ili amino skupina može reagirati s onečišćenjima organskim kiselinama prisutnim u pomoćnim tvarima u tragovima što dovodi do značajne razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / $-\text{COOH}$ , $\text{ArOH}$ , $-\text{SO}_3\text{H}$ 2. onečišćenja - organske kiseline / npr. $\text{HCOOH}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenja
Pomoćne tvari	1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vanilin

	2. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b><i>N</i>-metilacija</b>
Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja dovode do nastanka <i>N</i> -metil derivata kod djelatne tvari koja sadrži primarnu i/ili sekundarnu amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, PVP, PVPP, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Amino-transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvari koja sadrži primarnu i/ili sekundarnu amino skupinu u prisustvu pomoćnih tvari koje u strukturi sadrže estersku skupinu podliježu transesterifikaciji uz nastanak amidne skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	Esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozni acetat, kitozan, natrijev dokuzat, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev askorbat, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>karboksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži karboksilnu skupinu može reagirati s pomoćnim tvarima koje sadrže hidroksilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	hidroksilna skupina / -OH
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, kalcijev alginat, celuloza, celulozaacetat, klorkrezol, krezol, umrežena karmelozanatrij, ciklodekstrin, dekstrati, dekstroza, glukoza, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMC, HPMCAS, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hipromeloza ftalat, laktitol, laktoza, maltoza, manitol, meglumin, metilparaben, mikrokristalična celuloza, fenol, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polivinil acetat ftalat, propilen glikol, propilparaben, natrijev propilparaben, šelak, natrijev askorbat, natrijeva

	karboksimetilceluloza, natrijev škroboglikolat, sorbitol, škrob, sukroza, vinska kiselina, timol, vanilin, ksilitol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži karboksilnu skupinu s alkalnim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka i njegovu učinkovitost
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-\text{NH}_2$ , $-\text{CN}_3\text{H}_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat, natrijev karbonat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Želatinizacija škroba</b>
Opis	jako kisela djelatna tvar može želatinizirati škrob
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/
Rizične vrste pomoćnih tvari	Škrob
Pomoćne tvari	Škrob
<b>fenolna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu je slaba kiselina te može reagirati s alkalnim pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-\text{NH}_2$ , $-\text{CN}_3\text{H}_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu može kompleksirati s metalnim ionima, stoga je potrebno kontrolirati prisutnost metala kao onečišćenja u pomoćnim tvarima te izbjegavati kontakt s metalnim ionima tijekom proizvodnog procesa
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. $\text{Fe}^{2+}$ ; $\text{Mg}^{2+}$ ; $\text{Ca}^{2+}$ ...

Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgit, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev dokuzat, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat, kalijev polakrilin, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škroboglikolat, natrijev stearat, natrijev stearil fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu ne bi se trebala miješati s oksidirajućim pomoćnim tvarima</li> <li>pomoćne tvari koje mogu sadržavati peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kod djelatne tvari koja podliježe oksidaciji</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina/ <math>-\text{NO}_2</math>, <math>\text{RC}=\text{OR}'</math>, <math>-\text{O}-\text{O}-</math></li> <li>peroksidna veza / <math>-\text{O}-\text{O}-</math></li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>akacija, atapulgit, kalcijev oksid</li> <li>hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>amidi (sulfonamid, fosforamid, C-amid)</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Hidroliza</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1./2./3. pri kiselim ili alkalnim uvjetima i u prisutnosti vlage, djelatna tvar s amidnom skupinom podliježe reakciji hidrolize čak i pri niskim temperaturama</li> <li>4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline koje prisutne u pomoćnim tvarima u tragovima mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / <math>-\text{COOH}</math>, <math>\text{ArOH}</math>, <math>-\text{SO}_3\text{H}</math></li> <li>gvanidinska, amino skupina / <math>\text{RNC}=\text{NNR}'</math>, <math>-\text{NH}_2</math></li> <li>polarne skupine npr. hidroksilna skupina/ <math>\text{R}-\text{OH}</math></li> <li>onečišćenja - organske kiseline / <math>\text{HCOOH}</math></li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>kisele pomoćne tvari</li> <li>alkalne pomoćne tvari</li> </ol>

	<p>3. vrlo higroskopne pomoćne tvari</p> <p>4. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje</p>
Pomoćne tvari	<p>1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vinil</p> <p>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škrob glikolat, cinkov stearat</p> <p>3. akacija, atapulgit, bentonit, kalcijev oksid, kalcijev sulfat, kitozan, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, HPMCAS, HPMC, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, hipromeloza ftalat, lanolin, magnezijev oksid, mikrokristalična celuloza, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, kalijev karbonat, PVP, PVPP, silicijev dioksid, natrijev karbonat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev klorid, natrijev fosfat, sorbitol, škrob</p> <p>4. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</p>
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik u strukturi može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

Tablica 3. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti olsalazina i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

karboksilna skupina	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži karboksilnu skupinu može reagirati s pomoćnim tvarima koje sadrže hidroksilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	hidroksilna skupina / -OH
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, kalcijev alginat, celuloza, celulozni acetat, kitozan, klorkrezol, krezol, umrežena karmelozanatrij, ciklodekstrin, dekstrati, dekstroza, glukoza, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMC, HPMCAS, hidroksietilceluloza, hidroksiipropilceluloza, hipromeloza ftalat, laktitol, laktoza, maltoza, manitol, meglumin, metilparaben, mikrokristalična celuloza, fenol, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polivinil acetat ftalat, propilen glikol, propilparaben, natrijev propilparaben, šelak, natrijev askorbat, natrijev karboksimetilceluloza, natrijev škroboglikolat, sorbitol, škrob, sukroza, vinska kiselina, timol, vanilin, ksilitol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	prilikom miješanja djelatne tvari koje sadrži karboksilnu skupinu s alkalnim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka i njegovu učinkovitost
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / -NH <sub>2</sub> , -CN <sub>3</sub> H <sub>4</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat, natrijev karbonat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Želatinizacija škroba</b>

Opis	jako kisela djelatna tvar može želatinizirati škrob
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/
Rizične vrste pomoćnih tvari	škrob
Pomoćne tvari	škrob
<b>fenolna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu je slaba kiselina te može reagirati s alkalnim pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-NH_2$ , $-CN_3H_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu može kompleksirati s metalnim ionima, stoga je potrebno kontrolirati prisutnost metala kao onečišćenja u pomoćnim tvarima te izbjegavati kontakt s metalnim ionima tijekom proizvodnog procesa
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. $Fe^{2+}$ ; $Mg^{2+}$ ; $Ca^{2+}$ ...
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgit, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev dokuzat, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat, polakrilin kalij, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škroboglikolat, natrijev stearat, natrijev stearil fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	1. djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu ne bi se trebala miješati s oksidirajućim pomoćnim tvarima

	2. pomoćne tvari koje mogu sadržavati peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kod djelatnih tvari koje podliježu oksidaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina/ -NO <sub>2</sub> , RC=OR', -O-O- 2. peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, atapulgit, kalcijev oksid 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik u strukturi može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob



Tablica 4. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti basalazida i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

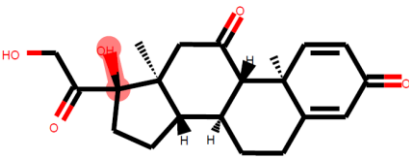
<b>karboksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži karboksilnu skupinu može reagirati s pomoćnim tvarima koje sadrže hidroksilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	hidroksilna skupina / -OH
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, kalcijev alginat, celuloza, celulozni acetat, kitozan, klorkrezol, krezol, umrežena karmelozanatrij, ciklodekstrin, dekstrati, dekstroza, glukoza, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMC, HPMCAS, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hipromeloza ftalat, laktitol, laktoza, maltoza, manitol, meglumin, metilparaben, mikrokristalična celuloza, fenol, PEG, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polivinil acetat ftalat, propilen glikol, propilparaben, natrijev propilparaben, šelak, natrijev askorbat, karboksimetilceluloza natrij, natrijev škroboglikolat, sorbitol, škrob, sukroza, vinska kiselina, timol, vanilin, ksilitol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	prilikom miješanja djelatne tvari koji sadrži karboksilnu skupinu s alkalnim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka i njegovu učinkovitost
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / -NH <sub>2</sub> , -CN <sub>3</sub> H <sub>4</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat, natrijev karbonat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Želatinizacija škroba</b>
Opis	jako kisela djelatna tvar može želatinizirati škrob

Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/
Rizične vrste pomoćnih tvari	Škrob
Pomoćne tvari	Škrob
<b>fenolna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu je slaba kiselina te može reagirati s alkalnim pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-NH_2$ , $-CN_3H_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, škrob glikolat, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu može kompleksirati s metalnim ionima, stoga je potrebno kontrolirati prisutnost metala kao onečišćenja u pomoćnim tvarima te izbjegavati kontakt s metalnim ionima tijekom proizvodnog procesa
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. $Fe^{2+}$ ; $Mg^{2+}$ ; $Ca^{2+}$ ...
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgit, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev dokuzat, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škroboglikolat, natrijev stearat, natrijev stearil fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar koja sadrži fenolnu skupinu ne bi se trebala miješati s oksidirajućim pomoćnim tvarima</li> <li>pomoćne tvari koje mogu sadržavati peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kod djelatnih tvari koje podliježu oksidaciji</li> </ol>

Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina/ <math>-\text{NO}_2</math>, <math>\text{RC}=\text{OR}'</math>, <math>-\text{O}-\text{O}-</math></li> <li>2. peroksidna veza / <math>-\text{O}-\text{O}-</math></li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, atapulgit, kalcijev oksid</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik u strukturi može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / $-\text{NO}_2$ , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob
<b>amidi (sulfonamid, fosforamid, C-amid)</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Hidroliza</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1./2./3. pri kiselim ili alkalnim uvjetima i u prisutnosti vlage, djelatna tvar s amidnom skupinom podliježe reakciji hidrolize čak i pri niskim temperaturama</li> <li>4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / <math>-\text{COOH}</math>, <math>\text{ArOH}</math>, <math>-\text{SO}_3\text{H}</math></li> <li>2. gvanidinska, amino skupina / <math>\text{RNC}=\text{NNR}'</math>, <math>-\text{NH}_2</math></li> <li>3. polarne skupine npr. hidroksilna skupina/ <math>\text{R}-\text{OH}</math></li> <li>4. onečišćenja - organske kiseline / <math>\text{HCOOH}</math></li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. kisele pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. vrlo higroskopne pomoćne tvari</li> <li>4. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje</li> </ol>

Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vinil</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. akacija, atapulgit, bentonit, kalcijev oksid, kalcijev sulfat, kitozan, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, HPMCAS, HPMC, hidroksipropilceluloza, hidroksietil celuloza, hipromeloza ftalat, lanolin, magnezijev oksid, mikrokristalična celuloza, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, kalijev karbonat, PVP, PVPP, silicijev dioksid, natrijev karbonat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev klorid, natrijev fosfat, sorbitol, škrob</li> <li>4. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
Vrsta reakcije	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfuralna onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / $C_5H_4O_2$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob

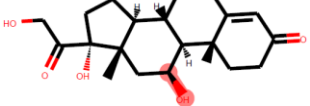
Tablica 5. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti prednizolona i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

<b>hidroksilna skupina</b>	
	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenja organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna skupina / -COOH</li> <li>onečišćenja - organske kiseline / npr. HCOOH</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>aspartam, karbomer, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcininska kiselina, vinska kiselina</li> <li>umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže ester podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozni acetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živin acetat, polimetakrilat, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>

Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u reakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro i peroksidna skupina / -NO<sub>2</sub>, -O-O-</li> <li>2. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>ugljik-ugljik dvostruka veza</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Oksidacija</b></li> <li>2. <b>Oksidacija – katalizirana bazičnim spojevima</b></li> <li>3. <b>Oksidacija</b></li> </ol>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1./2. djelatna tvar koja sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu podliježe autooksidaciji pri čemu nastaje glikol koji može dalje biti oksidiran što dovodi do pucanja veze ili dolazi do nastanka epoksi spojeva koji lako podliježu oksidaciji</li> <li>3. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro, keto-karbonil, peroksidna, ... / -NO<sub>2</sub>, RC=OR', -O-O-</li> <li>2. npr. amino, gvanidin skupina / -NH<sub>2</sub>, -CN<sub>3</sub>H<sub>4</sub></li> <li>3. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Hidroksimetilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja mogu dovesti do pucanja C=C veze djelatne tvari pri čemu nastaju hidroksimetil derivati
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfuralna onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob

Tablica 6. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti hidrokortizona i pomoćnih tvari dobivene PharmDE<sup>®</sup> računalnim programom.

<b>hidroksilna skupina</b>	
	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna skupina / -COOH</li> <li>onečišćenja - organske kiseline / npr. HCOOH</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>aspartam, karbomer, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcininska kiselina, vinska kiselina</li> <li>umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže ester podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozni acetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živin acetat, polimetakrilat, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>



Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro i peroksi skupine / -NO<sub>2</sub>, -O-O-</li> <li>2. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>ugljik-ugljik dvostruka veza</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Oksidacija</b></li> <li>2. <b>Oksidacija – katalizirana bazičnim spojevima</b></li> <li>3. <b>Oksidacija</b></li> </ol>
Opis	<p>1./2. djelatna tvar koja sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu podliježe autooksidaciji pri čemu nastaje glikol koji može dalje biti oksidiran, što dovodi do pucanja veze ili dolazi do nastanka epoksi spojeva koji lako podliježu oksidaciji</p> <p>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kako ne bi došlo do oksidacije djelatne tvari</p>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro, keto-karbonil, peroksi, ... / -NO<sub>2</sub>, RC=OR', -O-O-</li> <li>2. npr. amino, gvanidin skupina / -NH<sub>2</sub>, -CN<sub>3</sub>H<sub>4</sub></li> <li>3. peroksidna skupina / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev bikarbonat, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Hidroksimetilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja mogu dovesti do pucanja C=C veze djelatne tvari pri čemu nastaju hidroksimetil derivati
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfural onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob

Tablica 7. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti deksametazona i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom.

<b>hidroksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenja organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna skupina / -COOH</li> <li>onečišćenja - organske kiseline / npr. HCOOH</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>aspartam, karbomer, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcininska kiselina, vinska kiselina</li> <li>umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrij škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže ester podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>

Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro i peroksi skupine / -NO<sub>2</sub>, -O-O-</li> <li>2. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>ugljik-ugljik dvostruka veza</b>	
Vrsta reakcije	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oksidacija</li> <li>2. Okidacija – katalizirana bazičnim spojevima</li> <li>3. Oksidacija</li> </ol>
Opis	<p>1./2. djelatna tvar koja sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu podliježe autooksidaciji pri čemu nastaje glikol koji može dalje biti oksidiran, što dovodi do pucanja veze ili dolazi do nastanka epoksi spojeva koji lako podliježu oksidaciji</p> <p>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kako ne bi došlo do oksidacije djelatne tvari</p>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro, ketokarbonil, peroksi, ... / -NO<sub>2</sub>, RC=OR', -O-O-</li> <li>2. npr. amino, gvanidin skupina / -NH<sub>2</sub>, -CN<sub>3</sub>H<sub>4</sub></li> <li>3. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oskid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škrob glikolat, cinkov stearat</li> <li>3. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
Vrsta reakcije	<b>Hidroksimetilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja mogu dovesti do pucanja C=C veze djelatne tvari pri čemu nastaju hidroksimetil derivati
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfural onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob

Tablica 8. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti budezonida i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

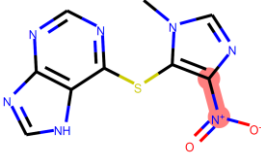
<b>hidroksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenja organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna skupina / -COOH</li> <li>onečišćenja - organske kiseline / npr. HCOOH</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>aspartam, karbomer, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcininska kiselina, vinska kiselina</li> <li>umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, propilen glikol, natrij škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže ester podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>

Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro i peroksi skupine / -NO<sub>2</sub>, -O-O-</li> <li>2. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>ugljik-ugljik dvostruka veza</b>	
Vrsta reakcije	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oksidacija</li> <li>2. Okidacija – katalizirana bazičnim spojevima</li> <li>3. Oksidacija</li> </ol>
Opis	<p>1./2. djelatna tvar koja sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu podliježe autooksidaciji pri čemu nastaje glikol koji može dalje biti oksidiran, što dovodi do pucanja veze ili dolazi do nastanka epoksi spojeva koji lako podliježu oksidaciji</p> <p>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kako ne bi došlo do oksidacije djelatne tvari</p>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro, keto-karbonil, peroksi, ... / -NO<sub>2</sub>, RC=OR', -O-O-</li> <li>2. npr. amino, gvanidin skupina / -NH<sub>2</sub>, -CN<sub>3</sub>H<sub>4</sub></li> <li>3. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oskid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
Vrsta reakcije	<b>Hidroksimetilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja mogu dovesti do pucanja C=C veze djelatne tvari pri čemu nastaju hidroksimetil derivati
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfural onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob

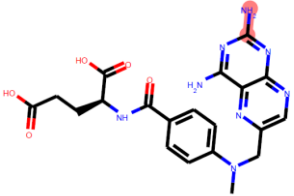


Tablica 9. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti azatioprina i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

	
<b>nitro skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži nitro skupinu ima jaka oksidirajuća svojstva što može dovesti do reakcije s lako oksidirajućim pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	ugljik-ugljik dvostruka veza, tercijarni amini, tiolna skupina / C=C, -NR <sub>2</sub> , -SH
Rizične vrste pomoćnih tvari	reducirajuće pomoćne tvari
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, butilirani hidroksianizol, butilirani hidroksitoluen, kalcij dinatrijev edetat, ketostearil alkohol, cetilni alkohol, klorokrezol, dekstrat, dekstroza, dinatrijev edetat, etilceluloza, glukoza, maltoza, metilparaben, fenol, PEG, propilen glikol, natrijev bisulfit, natrijev metabisulfit, stearilni alkohol, timol, vanilin, ksilitol
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatne tvari koji sadrže dušik u strukturi mogu stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob
<b>kvaterni dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Interakcije u čvrstom stanju</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži kvaterni amonijev atom nije kompatibilna s talkom
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/

Rizične vrste pomočnih tvari	Talk
Pomočne tvari	Talk

Tablica 10. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti metotreksata i pomoćnih tvari dobivene PharmDE<sup>®</sup> računalnim programom

<b>primarni ili sekundarni amini</b>	
	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Maillardova reakcija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri prilikom interakcije s amino skupinom u lijekovima dovode od razgradnje djelatne tvari, stvarajući onečišćenja što može rezultirati promjenom boje gotovog lijeka u crnu ili smeđu</li> <li>2. nereducirajući šećeri mogu sadržavati reducirajući šećer kao onečišćenje što može dovesti do reakcije s amino skupinom djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1./2. ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture / R-CHO; RC(=O)R'
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri, ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže reducirajući šećer kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, dekstrati, dekstroza, glukoza, laktoza</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija aciliranja</b>
Opis	djelatna tvar s amino skupinom podliježe reakciji aciliranja s pomoćnim tvarima koje sadrže acilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidi / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže acilnu skupinu (aldehidi)
Pomoćne tvari	dekstrati, dekstroza, glukoza, vanilin
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. u prisustvu slobodnih radikala, peroksidi mogu dovesti do oksidacije tercijarnih amina u N-oksidi i primarnih amina u hidrosilamine</li> </ol>

	2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u interakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži primarne amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina / $-\text{NO}_2$ , $\text{RC}=\text{OR}'$ , $-\text{O}-\text{O}-$ 2. peroksidna veza / $-\text{O}-\text{O}-$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, atapulgut, kalcijev oksid 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Michaelova adicija</b>
Opis	zbog prisutnosti slobodnog elektronskog para atoma dušika u amino grupi dolazi do Michaelove adicije primarnih i sekundarnih amina s pomoćnim tvarima koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	ugljik-ugljik dvostruka veza / $\text{C}=\text{C}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, kolesterol, kalijev sorbat, natrijev askorbat, natrijev stearil fumarat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	1. prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži primarnu i/ili sekundarnu amino skupinu s kiselim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka i njegovu učinkovitost 2. hidroksilna ili amino skupina može reagirati s onečišćenjima organskim kiselinama prisutnim u tragovima što dovodi do značajne razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / $-\text{COOH}$ , $\text{ArOH}$ , $-\text{SO}_3\text{H}$ 2. onečišćenje - organske kiseline / npr. $\text{HCOOH}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje
Pomoćne tvari	1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vanilin 2. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, propilen glikol, natrijev škrobglikolat, škrob

<b>Vrsta reakcije</b>	<b><i>N</i>-metilacija</b>
Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja dovode do nastanka <i>N</i> -metil derivata kod djelatne tvari koja sadrži primarne i/ili sekundarne amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Amino-transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži primarne i/ili sekundarne amino skupine u prisustvu pomoćnih tvari koje u strukturi sadrže estersku skupinu podliježe transesterifikaciji uz nastanak amidne skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	Esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearyl fumarat, vitamin E tokoferol
<b>karboksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži karboksilnu skupinu podliježe esterifikaciji u prisustvu pomoćnih tvari s hidroksilnom skupinom
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	hidroksilna skupina / R-OH
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina
Pomoćne tvari	akacija, askorbinska kiselina, kalcijev alginat, celuloza, celulozaacetat, kitozan, klorkrezol, krezol, umrežena natrijeva karboksimetil celuloza, ciklodekstrin, dekstrati, dekstroza, glukoza, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, HPMC, HPMCAS, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hipromeloza ftalat, laktitol, laktoza, maltoza, manitol, meglumin, metilparaben, mikrokristalična celuloza, fenol, PEG, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polivinil acetat ftalat, propilen glikol, propilparaben, natrij propilparaben, šelak, natrijev askorbat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev škrob glikolat, sorbitol, škrob, sukroza, vinska kiselina, timol, vanilin, ksilitol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>

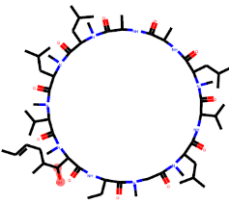
Opis	prilikom miješanja djelatne tvari koja sadrži karboksilnu skupinu s alkalnim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka te njegovu učinkovitost
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	amino, gvanidinska skupina / $-NH_2$ , $-CN_3H_4$
Rizične vrste pomoćnih tvari	alkalne pomoćne tvari
Pomoćne tvari	bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat, natrijev karbonat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>želatinizacija škroba</b>
Opis	jako kisela djelatna tvar može želatinizirati škrob
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	/
Rizične vrste pomoćnih tvari	Škrob
Pomoćne tvari	Škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfuralna onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / $C_5H_4O_2$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik može prelaziti u nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / $-NO_2$ , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

tercijarni amini	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži tercijarni amin u prisustvu peroksida stvara <i>N</i> -oksid
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
amidi (sulfonamid, fosforamid, C-amid)	
<b>vrsta reakcije</b>	<b>Hidroliza</b>
Opis	1./2./3. pri kiselim ili alkalnim uvjetima i u prisutnosti vlage, djelatna tvar s amidnom skupinom podliježe reakciji hidrolize čak i pri niskim temperaturama 4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna, fenolna, sulfonske kiseline / -COOH, ArOH, -SO <sub>3</sub> H 2. gvanidinska, amino skupina / RNC=NNR', -NH <sub>2</sub> 3. polarne skupine npr. hidroksilna skupina/ R-OH 4. onečišćenja - organske kiseline / HCOOH
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. alkalne pomoćne tvari 3. vrlo higroskopne pomoćne tvari 4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline
Pomoćne tvari	1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vinil 2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat 3. akacija, atapulgit, bentonit, kalcijev oksid, kalcijev sulfat, kitozan, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, HPMCAS, HPMC, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, hipromeloza ftalat, lanolin, magnezijev oksid, mikrokristalična celuloza, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80,

	<p>kalijev karbonat, PVP, PVPP, silicijev dioksid, natrijev karbonat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev klorid, natrijev fosfat, sorbitol, škrob</p> <p>4. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</p>
--	---



Tablica 11. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti ciklosporina i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom.

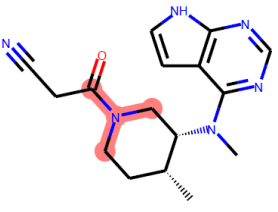
	
<b>hidroksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>karboksilna skupina / -COOH</li> <li>onečišćenja organskih kiselina / npr. HCOOH</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu</li> <li>pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>aspartam, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcinatna kiselina, vinska kiselina</li> <li>umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbit 20, polisorbit 40, polisorbit 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu estera podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbit 20, polisorbit 40,

	polisorbata 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev askorbat, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja mogu oksidirati djelatnu tvar
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro i peroksi skupine / -NO <sub>2</sub> , -O-O- 2. peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>tercijarni amini</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži tercijarni amin u prisustvu peroksida stvara <i>N</i> -oksid
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>amidi (sulfonamid, fosforamid, C-amid)</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Hidroliza</b>
Opis	1./2./3. pri kiselim ili alkalnim uvjetima i u prisutnosti vlage, djelatna tvar s amidnom skupinom podliježe reakciji hidrolize čak i pri niskim temperaturama 4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonske kiseline / -COOH, ArOH, -SO <sub>3</sub> H 2. gvanidinska, amino skupina / RNC=NNR', -NH <sub>2</sub> 3. polarne skupine npr. hidroksilna skupina/ R-OH 4. onečišćenja - organske kiseline / HCOOH

Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. kisele pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. vrlo higroskopne pomoćne tvari</li> <li>4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vinil</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. akacija, atapulgit, bentonit, kalcijev oksid, kalcijev sulfat, kitozan, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, HPMCAS, HPMC, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, hipromeloza ftalat, lanolin, magnezijev oksid, mikrokristalična celuloza, PEG, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, kalijev karbonat, PVP, PVPP, silicijev dioksid, natrijev karbonat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev klorid, natrijev fosfat, sorbitol, škrob</li> <li>4. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>ugljik-ugljik dvostruka veza</b>	
Vrsta reakcije	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oksidacija</li> <li>2. Okidacija – katalizirana bazičnim spojevima</li> <li>3. Oksidacija</li> </ol>
Opis	<p>1./2. djelatna tvar koja sadrži ugljik-ugljik dvostruku vezu podliježe autooksidaciji pri čemu nastaje glikol koji može dalje biti oksidiran, što dovodi do pucanja veze ili dolazi do nastanka epoksi spojeva koji lako podliježu oksidaciji</p> <p>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja treba izbjegavati kako ne bi došlo do oksidacije djelatne tvari</p>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. npr. nitro, keto-karbonil, peroksi, ... / -NO<sub>2</sub>, RC=OR', -O-O-</li> <li>2. npr. amino, gvanidin skupina / -NH<sub>2</sub>, -CN<sub>3</sub>H<sub>4</sub></li> <li>3. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. alkalne pomoćne tvari</li> <li>3. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, kalcijev oksid, atapulgit</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat,</li> </ol>

	<p>magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</p> <p>3. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</p>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>hidroksimetilacija</b>
Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja mogu dovesti do pucanja C=C veze djelatne tvari pri čemu nastaju hidroksimetil derivati
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, PVP, PVPP, škrob
<b>karbonilna skupina s vodikom na α položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfural onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

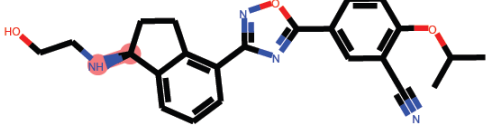
Tablica 12. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti tofacitiniba i pomoćnih tvari dobivene PharmDE® računalnim programom

<b>tercijarni amin</b>	
	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži tercijarni amin u prisustvu peroksida stvara <i>N</i> -oksid
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	peroksidna veza / -O-O-
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koji sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>amidi (sulfonamid, fosforamid, C-amid)</b>	
<b>vrsta reakcije</b>	<b>Hidroliza</b>
Opis	1./2./3. pri kiselim ili alkalnim uvjetima i u prisutnosti vlage, djelatna tvar s amidnom skupinom podliježe reakciji hidrolize čak i pri niskim temperaturama 4. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu dovesti do razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonska kiselina / -COOH, ArOH, -SO <sub>3</sub> H 2. gvanidinska, amino skupina / RNC=NNR', -NH <sub>2</sub> 3. polarne skupine npr. hidroksilna skupina/ R-OH 4. onečišćenja - organske kiseline / HCOOH
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. alkalne pomoćne tvari 3. vrlo higroskopne pomoćne tvari 4. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje

Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vinil</li> <li>2. bentonit, kalcijev karbonat, kalcijev oksid, kalcijev fosfat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev oksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, kalijev karbonat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev škroboglikolat, cinkov stearat</li> <li>3. akacija, atapulgit, bentonit, kalcijev oksid, kalcijev sulfat, kitozan, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, HPMCAS, HPMC, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, hipromeloza ftalat, lanolin, magnezijev oksid, mikrokristalična celuloza, PEG, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, kalijev karbonat, PVP, PVPP, silicijev dioksid, natrijev karbonat, natrijeva karboksimetilceluloza, natrijev klorid, natrijev fosfat, sorbitol, škrob</li> <li>4. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob</li> </ol>
<b>cijano skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži cijano skupinu kompleksirat će s metalnim ionima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. $Fe^{2+}$ ; $Mg^{2+}$ ; $Ca^{2+}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgit, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev dinatrijev edetat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat, kalijev polakrilin, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škrob glikolat, natrijev stearat, natrijev stearil fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>karbonilna skupina s vodikom na <math>\alpha</math> položaju</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Aldolna kondenzacija</b>
Opis	pomoćne tvari koja sadrže furfural onečišćenja mogu uzrokovati aldolnu kondenzaciju djelatne tvari koja sadrži aromatsku aldehidnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	furfural onečišćenja / $C_5H_4O_2$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja

Pomoćne tvari	hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, škrob
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

Tablica 13. Rezultati *in silico* studije kompatibilnosti ozanimoda i pomoćnih tvari dobivene PharmDE<sup>®</sup> računalnim programom

	
primarni i sekundarni amini	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Maillardova reakcija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri prilikom interakcije s amino skupinom u lijekovima dovode od razgradnje djelatne tvari, stvarajući onečišćenja što može rezultirati promjenom boje gotovog lijeka u crnu ili smeđu</li> <li>2. nereducirajući šećeri mogu sadržavati reducirajući šećer kao onečišćenje što može dovesti do reakcije s amino skupinom djelatne tvari</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1./2. ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture / R-CHO; RC(=O)R'
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. reducirajući šećeri, ugljikohidrati koji sadrže slobodne aldehidne ili ketonske skupine, ili poluacetalne strukture</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže reducirajući šećer kao onečišćenje</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, dekstrati, dekstroza, glukoza, laktoza</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija aciliranja</b>
Opis	djelatna tvar s amino skupinom podliježe reakciji aciliranja s pomoćnim tvarima koje sadrže acilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidi / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže acilnu skupinu (aldehidi)
Pomoćne tvari	dekstrati, dekstroza, glukoza, vanilin
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. u prisustvu slobodnih radikala, peroksidi mogu dovesti do oksidacije tercijarnih amina u N-oksidi i primarnih amina u hidroksilamine</li> <li>2. peroksidna onečišćenja u pomoćnoj tvari mogu stupiti u reakciju s djelatnom tvari koja u strukturi sadrži primarne amino skupine</li> </ol>



Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. nitro, keto-karbonilna, peroksidna skupina / $-\text{NO}_2$ , $\text{RC}=\text{OR}'$ , $-\text{O}-\text{O}-$ 2. peroksidna veza / $-\text{O}-\text{O}-$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. oksidirajuće pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja
Pomoćne tvari	1. akacija, atapulgut, kalcijev oksid 2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Michaelova adicija</b>
Opis	zbog prisutnosti slobodnog elektronskog para dušika dolazi do Michaelove adicije primarnih i sekundarnih amina s pomoćnim tvarima koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	ugljik-ugljik dvostruka veza / $\text{C}=\text{C}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže $\text{C}=\text{C}$ vezu
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, kolesterol, kalijev sorbat, natrijev askorbat, natrijev stearyl fumarat
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Kiselo-bazna reakcija</b>
Opis	1. prilikom miješanja djelatnih tvari koji sadrže primarnu i sekundarnu amino skupinu s kiselim pomoćnim tvarima, može doći do kiselo-bazne reakcije pri čemu nastaje sol, ova reakcija može utjecati na stabilnost lijeka te na njegovu učinkovitost 2. hidroksilna ili amino skupina može reagirati s onečišćenjima organskim kiselinama prisutnim u tragovima što dovodi do značajne razgradnje djelatne tvari
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna i fenolna skupina, sulfonske kiseline / $-\text{COOH}$ , $\text{ArOH}$ , $-\text{SO}_3\text{H}$ 2. onečišćenja organske kiseline / npr. $\text{HCOOH}$
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. kisele pomoćne tvari 2. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline
Pomoćne tvari	1. askorbinska kiselina, borna kiselina, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, želatina, HPMCAS, natrijev fostat, palmitinska kiselina, fenol, polimetakrilat, šelak, stearinska kiselina, vinska kiselina, timol, vanilin 2. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>N-metilacija</b>

Opis	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja dovode do nastanka <i>N</i> -metil derivata kod djelatne tvari koja sadrži primarne i/ili sekundarne amino skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	aldehidna onečišćenja / R-CHO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže aldehidna onečišćenja
Pomoćne tvari	HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, PEG, mikrokristalična celuloza, polisobat 20–80, PVP, PVPP, škrob
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Amino-transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži primarnu i/ili sekundarno amino skupinu u prisustvu pomoćnih tvari koje u strukturi sadrže estersku skupinu podliježe transesterifikaciji uz nastanak amidne skupine
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	Esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozni acetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>hidroksilna skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Esterifikacija</b>
Opis	1. djelatna tvar s hidroksilnom skupinom podliježe esterifikaciji s pomoćnim tvarima koje sadržavaju karboksilnu skupinu 2. pomoćne tvari koje sadrže kao onečišćenje organske kiseline mogu stvarati estere s djelatnom tvari koja sadrži hidroksilnu skupinu
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	1. karboksilna skupina / -COOH 2. onečišćenje organske kiseline / npr. HCOOH
Rizične vrste pomoćnih tvari	1. pomoćne tvari koje sadrže karboksilnu skupinu 2. pomoćne tvari koje sadrže organske kiseline kao onečišćenje
Pomoćne tvari	1. aspartam, karbomer, citratna kiselina, dinatrijev edetat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, palmitinska kiselina, polimetakrilat, polivinil acetat ftalat, stearinska kiselina, sukcinčna kiselina, vinska kiselina 2. umrežena karmelozanatrij, HPMC, hidroksipropilceluloza, laktoza, mikrokristalična celuloza, PEG, PVP, PVPP, polisorbitat 20, polisorbitat 40, polisorbitat 80, propilen glikol, natrijev škroboglikolat, škrob

<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Transesterifikacija</b>
Opis	djelatna tvar s hidroksilnom skupinom u prisustvu estera podliježe transesterifikaciji
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	esterska skupina / RCOOR'
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari esteri
Pomoćne tvari	askorbinska kiselina, aspartam, celulozaacetat, kitozan, natrijev dokuzat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, HPMCAS, hipromeloza ftalat, lanolin, metilparaben, fenil-živa acetat, polimetakrilat, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, polivinil acetat ftalat, propilparaben, natrijev askorbat, natrijev propilparaben, natrijev stearil fumarat, vitamin E tokoferol
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Oksidacija</b>
Opis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. primarni i sekundarni alkoholi lako podliježu reakcijama oksidacije, dok tercijarni alkoholi teško podliježu oksidaciji</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja mogu oksidirati djelatnu tvar</li> </ol>
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nitro i peroksi skupine / -NO<sub>2</sub>, -O-O-</li> <li>2. peroksidna veza / -O-O-</li> </ol>
Rizične vrste pomoćnih tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oksidirajuće pomoćne tvari</li> <li>2. pomoćne tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja</li> </ol>
Pomoćne tvari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. akacija, atapulgite, kalcijev oksid</li> <li>2. hidroksipropilceluloza, lanolin, PEG, polimetakrilat, polioksietilen alkil eteri, polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 80, polioksietilen stearat, PVP, PVPP, polivinil acetat ftalat</li> </ol>
<b>cijano skupina</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Reakcija kompleksiranja</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži cijano skupinu kompleksirat će s metalnim ionima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	npr. Fe <sup>2+</sup> ; Mg <sup>2+</sup> ; Ca <sup>2+</sup>
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže ione metala ili su u njima prisutni kao onečišćenja
Pomoćne tvari	atapulgite, kalcijev alginat, kalcijev karbonat, kalcijev citrat, kalcijev dinatrijev edetat, kalcijev fosfat, kalcijev stearat, kalcijev sulfat, umrežena karmelozanatrij, natrijev dokuzat, dinatrijev edetat, magnezijev karbonat, magnezijev hidroksid, magnezijev silikat, magnezijev stearat, natrijev fosfat,

	kalijev polakrilin, kalijev karbonat, kalijev sorbat, natrijev benzoat, natrijev bikarbonat, natrijev bisulfit, natrijev karbonat, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev lauril sulfat, natrijev metabisulfit, natrijev škroboglikolat, natrijev stearat, natrijev stearil fumarat, tiomersal, cinkov stearat
<b>dušikov atom</b>	
<b>Vrsta reakcije</b>	<b>Nitrozo reakcija</b>
Opis	djelatna tvar koja sadrži dušik može stvarati nitrozo spojeve zbog reakcije s nitritnim i nitratnim onečišćenjima prisutnim u pomoćnim tvarima
Rizična skupina u pomoćnoj tvari / formula	nitritna i nitratna onečišćenja / -NO <sub>2</sub> , RNO
Rizične vrste pomoćnih tvari	pomoćne tvari koje sadrže nitritna i nitratna onečišćenja
Pomoćne tvari	laktoza, umrežena karmolazanatrij, mikrokristalična celuloza, PVP, PVPP, natrijev škroboglikolat, škrob

## 5. Rasprava

Ispitivanje kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari od velike je važnosti kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost farmaceutskog proizvoda. Tijekom pregleda znanstvene literature za lijekove koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva pronađeno je da se ispitivanje kompatibilnosti provodilo upotrebom termoanalitičkih metoda poput DSC, TGA i DTA, spektroskopskih metoda primjerice FTIR i NMR, tehnike karakterizacije površine poput SEM te rendgenske difrakcije poput XRPD. Neke od studija koristile su i kromatografske tehnike od kojih je najčešće primjenjivana tekućinska kromatografija. Navedene tehnike razlikuju se s obzirom na način rada, mehaničko i toplinsko opterećenje koje se primjenjuje na uzorak odnosno analit, vrijeme analize i potrebnu količinu uzorka. Kod pojedinih tehnika potrebna je upotreba unutarnjih odnosno vanjskih standarada. Ono što je bitno naglasiti da pojedine tehnike imaju veću, a druge manju sposobnost predviđanja interakcija te se stoga kod studija kompatibilnosti preporučuje sveobuhvatni pristup te uporaba raznovrsnih tehnika.

Termoanalitičke tehnike su instrumentalne tehnike kod kojih se određena fizikalna svojstva nekog kemijskog spoja izloženog temperaturi mjere kao funkcija temperature. Postupak analize započinje stavljanjem uzorka u termički vodljivu posudicu koja ne smije reagirati s uzorkom. Ispitivani uzorak se izlaže temperaturi te se promjene koje nastanu u uzorku detektiraju. Dobiva se grafički prikaz ovisnosti promatranog fizikalnog svojstva o temperaturi kojeg nazivamo termoanalitička krivulja ili termogram. Pretpostavka je da su toplinska svojstva (primjerice temperatura taljenja, promjena entalpije itd.), ukoliko su sastavnice smjese kompatibilne, zbroj individualnih sastavnica. Promjene u termogramima smjese (primjerice izostanak, značajan pomak temperature taljenja sastavnica ili pojava novog egzotermnog/endotermnog pika i/ili promjena odgovarajućih reakcijskih entalpija) u odnosu na sastavnice (djelatnu i pomoćnu tvar) upućuju na moguću

nekompatibilnost ispitanih tvari. Prilikom tumačenja rezultata potrebna je kritička procjena iskusnog analitičara budući da male promjene u obliku, visini i širini pika su očekivane zbog mogućih razlika u geometriji mješavine. Pregledom literature utvrđeno je kako je veliki broj studija kompatibilnosti lijekova koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva koristilo termoanalitičke tehnike (50,55,60,72,90,123).

Spektroskopske tehnike zasnivaju se na interakciji elektromagnetskog zračenja i uzorka. Kao rezultat spektroskopskog istraživanja dobiva se spektar na temelju kojeg dobivamo informacije o kemijskoj strukturi i sastavu ispitivanog spoja. IR spektroskopija instrumentalna je metoda za identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u analitu. Tijekom snimanja spektra apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli analita. IR spektar prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Primjena IR tehnike u studijama kompatibilnosti temelji se na pretpostavci da ukoliko postoje interakcije između djelatne i pomoćne tvari u spektru smjese u odnosu na spektar sastavnica, vidljiv je pomak apsorpcijskih vrpce specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji. Ovom tehnikom vidljive su interakcije djelatne i pomoćne tvari koje dovode do odstranjivanja, stvaranja hidrata, dehidracije, polimorfnih promjena ili transformacije kristaliničnih do amorfnih oblika i obrnuto te nije iznenađujuće da je se koristila u većem broju studija kompatibilnosti lijekova koje se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva. Štoviše, u kombinaciji s drugim tehnikama, FTIR tehnika se koristila kao pokazatelj ugradnje djelatne tvari u formulaciju (51,77,88,105,121,127).

XRPD tehnika nedestruktivna je analitička tehnika koja se koristi za karakterizaciju kristalnih tvari budući da nam pruža brojne informacije o fizikalnim svojstvima analita poput veličine jedinične ćelije, položaja atoma u ćeliji... Nekompatibilnosti između djelatne i pomoćne tvari vidljive su na

temelju položaja i intenziteta difrakcijskih maksimuma u difraktogramima sastavnica i smjese (59,63,85,97,116).

SEM tehnika omogućava karakterizaciju površinske morfologije uzorka te u studijama kompatibilnosti nadopunjava informacije dobivene drugim tehnikama (83,87).

Kromatografske tehnike daju iznimno informativne rezultate u studijama kompatibilnosti. Često se koriste kao podrška IST studiji. Na temelju pregledane literature moguće je utvrditi kako su ove tehnike korištene samo u dijelu studija kompatibilnosti (64,73,107,110).

Pregledom dostupne literature uočeno je kako je ispitivanje kompatibilnosti u eksperimentalnim studijama provedena za poprilično mali broj pomoćnih tvari što je i očekivano obzirom na trajanje i troškove pojedinih analiza. Stoga je cilj ovog istraživanja bio ispitati mogućnost *in silico* pristupa.

Upotrebom programa PharmDE<sup>®</sup> provedena je simulacija kompatibilnosti za djelatne tvari koje se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva. Program omogućava u vrlo kratkome vremenu, unutar svega nekoliko sekundi, uvid u moguće interakcije između unesene djelatne tvari te preko 200 pomoćnih tvari. Programom PharmDE<sup>®</sup> provedena je simulacija kompatibilnosti za spojeve iz skupine 5-aminosalicilata (mesalazin, sulfasalazin, osalazin i basalazid), steroida (prednizolon, hidrokortizon, deksametazon i budezonid) i imunomodulatora (azatioprin, metotreksat, tofacitinib i ozanimod). Najveći broj upozorenja odnosno njih 22 istaknuta su za sulfasalazin. Nakon njega po broju istaknutih upozorenja slijedi metotreksat s 20 upozorenja. Najmanji broj upozorenja, svega 3, program je dao za azatioprin.

Program PharmDE<sup>®</sup> upozorio je kako spojevi iz skupine 5-aminosalicilata (mesalazin, sulfasalazin, olsalazin, basalazid) zbog prisustva karboksilne skupine u strukturi mogu se esterificirati u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže više hidroksilnih skupina. Nadalje, mogu stvarati soli u

prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže amino ili gvanidinsku skupinu. Također se ne smiju koristiti sa škrobom budući da mogu uzrokovati njegovu želatinizaciju. Fenolna skupina u njihovoj strukturi može kompleksirati s metalnim ionima te program ističe kako treba izbjegavati pomoćne tvari koje sadrže metalni ion odnosno ukoliko ih sadrže kao onečišćenje. Fenolna skupina može stvarati soli, ali se i oksidirati u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže peroksidna onečišćenja. Sve djelatne tvari iz skupine 5-aminosalicilata sadrže dušikov atom koji u prisustvu pomoćnih tvari koje sadrže nitratna i nitritna onečišćenja prelazi u nitrozo skupinu. Program je istaknuo kako dvije djelatne tvari iz ove skupine, mesalazin i sulfasalazin, sadrže primarnu odnosno sekundarnu amino skupinu te može doći do Maillardove reakcije s pomoćnim tvarima koje su reducirajući šećeri odnosno iste sadrže kao onečišćenje. Program ističe kako ove amino skupine mogu stupiti i u reakciju aciliranja s pomoćnim tvarima koje sadrže acilnu skupinu; može doći do Michaelove adicije s pomoćnim tvarima koje sadrže ugljik-ugljik dvostruku vezu; a podložna je i oksidaciji. Program upozorava da je potreban oprez i kod upotrebe kiselih pomoćnih tvari ili onih koja sadrže organske kiseline kao onečišćenja budući da s njima mogu stvarati soli. Amino skupina prisutna u strukturi mesalazina i sulfasalazina može se metilirati s pomoćnim tvarima koja sadrže aldehide kao onečišćenja. Među djelatnim tvarima iz skupine 5-aminosalicilata amidna skupina se nalazi u strukturi sulfasalazina i basalazida. Stoga program upozorava da može doći do njene hidrolize pod utjecajem kiselih, alkalnih, higroskopskih pomoćnih tvari kao i onih koja sadrže organske kiseline kao onečišćenje.

Djelatne tvari koje ubrajamo u skupinu steroida (prednizolon, hidrokortizon, deksametazon i budezonid) sadrže nekoliko funkcionalnih skupina za koje program upozorava da mogu stupiti u interakciju s pomoćnim tvarima. Za sve djelatne tvari iz ove skupine program je dao istih 10 upozorenja. Njih 5 se odnosi na hidroksilnu skupinu prisutnu u njihovoj strukturi. Ona se povezuje reakcijom esterifikacije s pomoćnim tvarima koje sadrže karboksilnu skupinu ili sadrže organske



kiseline kao onečišćenja, transesterifikacijom s pomoćnim tvarima koja sadrže estersku skupinu te oksidacijom s oksidirajućim pomoćnim tvarima ili onima koja sadrže peroksidna onečišćenja. Ispitani steroidi u strukturi sadrže ugljik-ugljik dvostruku vezu koja se može oksidirati s alkalnim, oksidirajućim pomoćnim tvarima i onima koja sadrže peroksidna onečišćenja. Podložna je i hidrosimetilaciji s pomoćnim tvarima koja sadrže aldehidna onečišćenja. Program upozorava i na moguću aldolnu kondenzaciju s pomoćnim tvarima koje sadrže furfural onečišćenja budući da svi ispitani steroidi u strukturi sadrže karbonilnu skupinu s vodikom na  $\alpha$  položaju.

Provedenim *in silico* ispitivanjem za sve spojevi koje ubrajamo u imunomodulatore (azatioprin, metotreksat, ciklosporin, tofacitinib, ozanimod) pokazano je kako dušikov atom u njihovoj strukturi podliježe nitrozo reakciji s pomoćnim tvarima koje sadrže nitratna ili nitritna onečišćenja.

Metotreksat, ciklosporin i tofacitinib poput sulfasalazina i basalazida sadrže amidnu skupinu te program ističe ista upozorenja. Budući da kao i steroidi, ovi imunomodulatori sadrže karbonilnu skupinu s vodikom na  $\alpha$  položaju, izlistana su im ista upozorenja s obzirom na pomoćne tvari koje sadrže furfural onečišćenja. Zbog prisutnosti hidroksilne skupine u strukturi ciklosporina i ozanimoda program za ove djelatne tvari kao i kod steroida ističe moguće interakcije zbog reakcija esterifikacije, transesterifikacije te oksidacije. Metotreksat i ozanimod mogli bi biti nekompatibilni s istim pomoćnim tvarima kao i mesalazin i sulfasalazin zbog amino skupine u njihovoj strukturi. Budući da tercijalni amini pod utjecajem peroksida mogu preći u *N*-okside program ističe kako bi metotreksat, ciklosporin i tofacitinib mogli biti nekompatibilni s pomoćnim tvarima koja sadrže peroksidna onečišćenja. Obzirom da tofacitinib i ozanimod u svojoj strukturi sadrže cijano skupinu program upozorava kako može nastupiti reakcija kompleksacije s pomoćnim tvarima koje sadrže ione metala ili su u njima prisutna kao onečišćenja. Za azatioprin su istaknuta samo tri upozorenja. Prvo se odnosi na nitro skupinu koja ima oksidirajuća svojstva te može reagirati s pomoćnim

tvarima koja se lako oksidiraju poput onih koja u strukturi imaju ugljik-ugljik dvostruku vezu, tiolnu skupinu... Azatioprin se ne bi trebao koristiti s talkom budući da u strukturi sadrži  $\text{NH}_4^+$  skupinu.

*In silico* dobiveni podaci uspoređeni su s eksperimentalno dobivenim podacima opisanim u znanstvenoj literaturi.

Programa PharmDE® upućuje kako može potencijalno doći do kiselo-bazne reakcije između primarne ili sekundarne amino skupine prisutne u strukturi mesalazina s pomoćnim tvarima (škrob, umrežena natrijeva karboksimetilceluloza), ali Chiş i suradnici (50) korištenjem DSC tehnike nisu uočili značajnije promjene u endotermnom piknu mesalazina što bi upućivalo na nekompatibilnosti. Nadalje, FTIR tehnikom potvrđena je kompatibilnost između mesalazina i pomoćnih tvari celuloza i magnezijev stearata dok program upozorava na kiselo-baznu reakciju između mesalazina i navedenih pomoćnih tvari. Također kompatibilnost između mesalazina, škroba, mikrokristalične celuloze, magnezijeva stearata potvrđena je DSC analizom iako program PharmDE® upućuje na oprez tijekom formuliranja.

Packiaraj i suradnici (76) koristili su kao pomoćne tvari mikrokristaličnu celulozu, polivinilpirolidon i natrijev škroboglikolat za pripremu tableta s pulsanim oslobađanjem prednizolona. Iako program upozorava na nekompatibilnost ovih pomoćnih tvari s ispitanim steroidom istraživačka skupina ih nije potvrdila.

Santhanamariammal i suradnici (80) korištenjem FTIR tehnike potvrdili su kompatibilnost prednizolona i mikrokristalične celuloze, škroba, laktoze te magnezijevog stearata. S druge strane, program PharmDE® uputio nas je njihovu nekompatibilnost zbog reakcija hidrosimetilacije (laktoza), oksidacije (magnezijev stearat) i esterifikacije (mikrokristalična celuloza, škrob).

Rojek i suradnici (85) korištenjem raznovrsnih tehnika pokazali su da je hidrokortizon kompatibilan s pomoćnim tvarima poput škroba, laktoze i polivinilpirolidon. Program PharmDE<sup>®</sup> upozorava da hidrokortizon može podležiti reakciji oksidacije u prisustvu ovih pomoćnih tvari.

*In silico* pristupom dobilo se upozorenje o reakciji transesterifikacije između deksametazona i pomoćnih tvari poput kitozana i celulozaacetata, međutim snimanjem FTIR spektra nisu zabilježene značajne promijene u izgledu spektara što ukazuje da je deksametazon kompatibilan s ovim polimerima (88).

Iako su Gangopadhyay i suradnici (103) FTIR analizama pokazali kompatibilnost između škroba i budezonida, isto nije dobiveno *in silico* pristupom.

Literaturni izvor potvrđuje kompatibilnost između metotreksata i kitozana FTIR tehnikom, ali program PharmDE<sup>®</sup> izlistava nekoliko upozorenja: amino-transesterifikacija između amino skupine metotreksata i kitozana, reakcija hidrolize između amidne skupine metotreksata i kitozana te reakcija esterifikacije između karboksilne skupine metotreksata i kitozana.

U završnoj fazi istraživanja uspoređeni su podaci o pomoćnim tvarima koje se nalaze u registriranim farmaceutskim oblicima lijekova koji se koriste u terapiji upalne bolesti crijeva te *in silico* dobiveni podaci studije kompatibilnosti.

U navedenu svrhu pretražena je baza podataka lijekova *Meditely* (129). Nadalje uvidom u pomoćne tvari koje se koriste za izradu farmaceutskih oblika, uočeno je upotreba određenih pomoćnih tvari prilikom izrade gotovog lijeka iako je program PharmDE<sup>®</sup> pokazao kako bi moglo doći do potencijalnih nekompatibilnosti između djelatne i pomoćne tvari. Usporedba korištenih pomoćnih tvari i potencijalna nekompatibilnost predviđena programom PharmDE<sup>®</sup> prikazana je u tablici 14.

Na temelju provedenog istraživanja evidentno je kako je *in silico* pristup ekološki prihvatljiv, vrlo jednostavan za korištenje i u kratkome vremenu generira veliki broj podataka. S druge strane,

uočeno je kako neka od upozorenja koja je program istaknuo nisu eksperimentalno potvrđena, štoviše pomoćne tvari za koja su izdana upozorenja korištena su za izradu registriranih farmaceutskih oblika. Na temelju prikupljenih podataka uočava se i važnost korištenja visoko kvalitetnih pomoćnih tvari koja ne sadrže onečišćenja. Dobiveni podaci zasigurno se mogu koristiti za planiranje studije kompatibilnosti uz kritičku evaluaciju svih prikupljenih podataka od strane analitičara.

Tablica 14. Usporedba pomoćnih tvari korištenih u registriranim lijekovima i nekompatibilnih pomoćnih tvari dobivenih *in silico* pristupom

Djelatna tvar	Trgovačko ime	Proizvođač	Farmaceutski oblik	Pomoćne tvari	Nekompatibilnost - <i>in silico</i> studije
mesalazin	Pentasa 1 g	Ferring GmbH	rektalna suspenzija	dinatrijev edetat, natrijev metabisulfit, natrijev acetat, kloridna kiselina, pročišćena voda	dinatrijev edetat
	Pentasa 500 mg, 1 g	Ferring GmbH	tablete s produljenim oslobađanjem	povidon, etilceluloza, magnezijev stearat, talk, mikrokristalična celuloza	magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza
	Pentasa 1 g	Ferring GmbH	Čepići	povidon, makrogol 6000, magnezijev stearat, talk	magnezijev stearat
	Salofalk 250 mg, 500 mg, 1 g	Dr. Falk Pharma GmbH	Čepići	tvrdna mast	tvrdna mast
	Salofalk 500 mg, 1000 mg	Dr. Falk Pharma GmbH	želučanootporne granule	aspartam (E951), karmelozanatrij, citratna kiselina, kolidni, bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat, metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1 (Eudragit® L 100) metilceluloza, mikrokristalična celuloza, poliakrilat, 40 %-tna raspršina (sadrži 2% nonoksinola 100) (Eudragit NE 40 D), povidon (K25), simetikon sorbatna kiselina, talk, titanijev dioksid (E171), trietilcitrat, aroma vanilije (sadrži saharozu)	aspartam (E951), magnezijev stearat, citratna kiselina
	Salofalk 4 g/60 ml	Dr. Falk Pharma GmbH	rektalna suspenzija	karbomer 974P, kalijev acetat, kalijev metabisulfit (E 224), natrijev benzoat (E 211), dinatrijev edetat pročišćena, voda, ksantanska guma	dinatrijev edetat
	Salofalk 250 mg, 500 mg	Dr. Falk Pharma GmbH	želučanootporne tablete	kopoli(butadien/metakrilat), lužnati (Eudragit® E), kalcijev stearat, željezov oksid (E 172), glicin, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 6000, metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1 [Eudragit® L 100], mikrokristalična celuloza, natrijev karbonat, povidon [K 25], talk, titanijev dioksid (E 171)	kalcijev stearat, natrijev karbonat, mikrokristalična celuloza

sulfasalazin	Sulfasalazin Krka EN	Krka - farma d.o.o	želučanootporne tablete	Jezgra: povidon, prethodno gelirani škrob, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid Film ovojnica: metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30%-tna raspršina, talk, titanijev dioksid (E171), željezov oksid (E172), trietilcitrat, karmelozanatrij, makrogol 6000	magnezijev stearat
	Salazopyrin EN	Pfizer Croatia d.o.o.	želučanootporne tablete	polividon, kukuruzni škrob, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, celulozaacetatftalat, propilenglikol (E1520), talk, makrogol, karnauba vosak, glicerolmonostearat, pčelinji vosak	kukuruzni škrob, magnezijev stearat
prednizolon	Decortin 5 mg, 20 mg	Merck d.o.o	tablete	magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, natrijev škroboglikolat (vrst C), hipromeloza, talk, laktoza hidrat, kukuruzni škrob	magnezijev stearat, kukuruzni škrob
hidrokortizon	Cortef 10 mg	Pfizer Croatia d.o.o.	tablete	laktoza hidrat, pročišćena voda, kukuruzni škrob, saharoza, kalcijev stearat, parafin, tekući, sorbatna kiselina	kukuruzni škrob
	Solu-Cortef 100 mg	Pfizer Croatia d.o.o.	prašak	natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, bezvodni, natrijev hidroksid 10%-tna otopina, voda za injekcije	/
deksametazon	Deksametazon Krka 0,5 mg, 4 mg, 8mg, 20 mg, 40 mg	Krka - farma d.o.o.	tablete	laktoza hidrat, kukuruzni škrob, prethodno geliran, magnezijev stearat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid,	/
	Dexeto 4 mg/ml, 8 mg/2 ml	Krka d.d.	otopina za infuziju/injekciju	dinatrijev edetat, kreatinin, bezvodni natrijev citrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije	dinatrijev edetat
	Deksametazon Pliva 4 mg, 8 mg	Pliva Hrvatska d.o.o.	tablete	kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat	kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat
budezonid	Budosan 2 mg	Dr. Falk Pharma GmbH	rektalna pjena	propilenglikol, pročišćena voda, emulgirajući vosak, makrogolstearileter, cetilni alkohol, citratna kiselina hidrat,	dinatrijev edetat

				dinatrijev edetat, Propelenti: propan, <i>N</i> -butan, izobutan	
	Budosan 3 mg	Dr. Falk Pharma GmbH	želučanootporne kapsule	Kapsula: saharoza, kukuruzni škrob, laktoza hidrat, povidon K25, metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer (1:1) (Eudragit® L 100), metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer (1:2) (Eudragit® S 100), amonio-metakrilat kopolimer (vrsta B) (Eudragit® RS), amonio-metakrilat kopolimer (vrst A) (Eudragit® RL) i (vrst B) (Eudragit® RS), trietil-citrat, talk, pročišćena voda Ovojnica: želatina, titanijev dioksid (E171), eritrozin (E127), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), natrijev lauril sulfat	kukuruzni škrob
	Cortiment MMX 9 mg	Ferring GmbH	tableta s produljenim oslobađanjem	Jezgra tablete: stearatna kiselina (E570), lecitin (soja) (E322), mikrokristalična celuloza, (E460), hidroksipropilceluloza (E463), laktoza hidrat, koloidni, hidratizirani silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b) Filmska ovojnica tablete: metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1, metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:2, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), trietilcitrat	mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat (E470b)
azatioprin	Imuran 50 mg	Aspen Pharma Trading Limited	filmom obložena tableta	laktoza hidrat, prethodno gelirani škrob, kukuruzni škrob, stearatna kiselina magnezijev stearat, voda, pročišćena, hipromeloza, makrogol 400	kukuruzni škrob
	Jayempi 10 mg/ml	Nova Laboratories Ireland Limited	oralna suspenzija	natrijev benzoat (E211), sukraloza (E955), aroma banane, citratna kiselina hidrat, mikrokristalična celuloza, karmelozanatrij, ksantanska guma, pročišćena voda	mikrokristalična celuloza

metotreksat	Kazak 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg	Viartis Limited	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije	natrijev klorid
	Namaxir 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg	Teva B.V.	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki	natrijev klorid, natrijev hidroksid, voda za injekcije	natrijev klorid
	Nordimet 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg	Nordic Group B.V.	otopina za injekciju (injekcija)	natrijev klorid, natrijev hidroksid, voda za injekcije	natrijev klorid
tofacitinib	Xeljanz 5 mg, 10 mg	Pfizer Europe MA EEIG	filmom obložena tableta	Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, Film-ovojnica: hipromeloza 6cP (E464), titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, makrogol 3350, triacetin, boja FD&C plava #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) (samo jačina od 10 mg), boja FD&C plava #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133) (samo jačina od 10 mg)	mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat



## **6. Zaključak**

Eksperimentalno ispitivanje kompatibilnosti je dugotrajan i skup proces tijekom kojeg je iznimno zahtjevno uključiti u istraživanje velik broj pomoćnih tvari kako bi se utvrdilo stupa li u interakciju s njima djelatna tvar. Posljednjih godina umjetna inteligencija pronalazi svoju primjenu u farmaceutskoj industriji, a jedan od takvih primjera je korištenje računalnog programa PharmDE<sup>®</sup> za provedbu simulacije studije kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari. Osim što je upotreba programa PharmDE<sup>®</sup> prilikom predviđanja nekompatibilnosti ekološki prihvatljiva, program je vrlo jednostavan za korištenje i u kratkome vremenu generira veliki broj podataka. Ipak, dobivene podatke potrebno kritički sagledati kako bi se donijeli valjani zaključci.

## 7. Literatura

1. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007;117:514–521.
2. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627–1640.
3. Campregher C, Gasche C. Aminosalicylates. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:535–546.
4. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011;63:629–642.
5. Wiggins JB, Rajapakse R. Balsalazide: A novel 5-aminosalicylate prodrug for the treatment of active ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:1279–1284.
6. Eter P, Arnes JB, Arin K. Nuclear factor- $\kappa$ b - a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-1071.
7. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb Medicinska naklada; 2017, str. 630-690.
8. Sands BE. Inflammatory bowel disease: Past, present, and future. *J Gastroenterol* 2007;42:16–25.
9. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Treatment of ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:84–96.
10. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103–110.

11. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1549–1559.
12. Schat KA, Skinner MA. Avian Immunosuppressive Diseases and Immune Evasion. U: Davison F, Kaspers B, Schat KA. ur. *Avian Immunology*. Elsevier; 2008, str. 299–322.
13. Hussain Y, Khan H. *Encyclopaedia of Infection and Immunity*. Elsevier; 2022, str. 726-740.
14. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacol* 2000;47:63-83.
15. Van Laar JM. Immunosuppressive Drugs. U: Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. ur. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier; 2017, str. 983-998
16. Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. Pharmacologic immunosuppression. *Front Biosci* 2004;9:411–420.
17. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: Immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 2004;77:354–62.
18. *Encyclopedia Britannica: antimetabolite* 2017.  
*Available at: <https://www.britannica.com/science/antimetabolite>. Accessed May 10, 2023.*
19. Lu CY, Sicher SC, Vazquez MA, Vazquez MA. Prevention and Treatment of Renal Allograft Rejection: New Therapeutic Approaches and New Insights Into Established Therapies. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1239-1256.
20. *Stat Pearls: Azathioprine*  
*Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/> Accessed May 15, 2023.*

21. Stat Pearls: Methotrexate

*Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/> Accessed May 17, 2023.*

22. Kremer JM. Toward a Better Understanding of Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1370–1382.

23. Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: Monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:307–319.

24. Sellon RK, Immunosuppressive Drugs. U: Washabau RJ, Day MJ. ur. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Health Sciences; 2012, str. 517–521.

25. Italia JL, Bhardwaj V, Ravi Kumar MNV. Disease, destination, dose and delivery aspects of ciclosporin: the state of the art. *Drug Discov Today* 2006;11:846–854.

26. Cada DJ, Demaris K, Levien TL, Baker DE. Tofacitinib. *Hosp Pharm* 2013;48:413–424.

27. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311–328.

28. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC i sur. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754–1762.

29. Rowan C, Ungaro R, Mehandru S, Colombel JF. An overview of ozanimod as a therapeutic option for adults with moderate-to-severe active ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:893–904.

30. Paik J. Ozanimod: A Review in Ulcerative Colitis. *Drugs* 2022;82:1303–1313.

31. Scott FL, Clemons B, Brooks J i sur. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016;173:1778–1792.

32. Kulkarni S, Sharma SB, Agrawal A. Preformulation- a foundation for formulation development. *Int J Pharm Chem Biol Sci* 2015;5:403–406.
33. Jones TM, Preformulation studies. U: Tovey GD. ur. *Pharmaceutical Formulation*. Royal Society of Chemistry; 2018, str. 1-20.
34. Bynum KC, Preformulation and early phase method development. U: Ahuja S, Scypinski S. ur. *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*. Elsevier Science; 2011, str. 361–396.
35. Chaurasia G. A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *Int J Pharm Sci Res* 2016;7:2313-2320
36. Gopinath R, Naidu RAS. *Pharmaceutical Preformulation Studies-Current Review*. *Int J Pharm Biol* 2011;2:1391-1400.
37. Heidemann DR, Jarosz PJ. Preformulation studies Involving Moisture Uptake in Solid Dosage Forms. *Pharm Res* 1991;8:292–297.
38. Mishra MK, Verma G. *Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form: A review*. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2016;5:12-20.
39. Vilegave K, Vidyasagar G, Chandankar P. *Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Overview*. *Am J Pharm Health Res* 2013;1:1-20.
40. Chadha R, Bhandari S. *Drug-excipient compatibility screening- Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques*. *J Pharm Biomed Anal* 2014;87:82–97.
41. Wang N, Sun H, Dong J, Ouyang D. *PharmDE: A new expert system for drug-excipient compatibility evaluation*. *Int J Pharm* 2021;607:1-9.

42. Jiang J, Ma X, Ouyang D, Williams RO. Emerging Artificial Intelligence (AI) Technologies Used in the Development of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics* 2022;14:1-26.
43. Dave VS, Haware RV, Sangave NA, Sayles M, Popielarczyk M. Drug-Excipient Compatibility Studies in Formulation Development: Current Trends and Techniques. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Formulation Design and Development (FDD) Section Newsletter; 2015, str. 9-15.
44. United States Food and Drug Administration (USFDA): Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach 2004.  
*Available at: <https://www.fda.gov/media/77391/download>. Accessed May 20, 2023.*
45. United States Food and Drug Administration (USFDA): Guidance for Industry - ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development 2009.  
*Available at: <https://www.fda.gov/media/71535/download>. Accessed May 20, 2023.*
46. Narang AS, Desai D, Badawy S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability. *Pharm Res* 2012;29:2660–2683.
47. Narang AS, Rao VM, Raghavan KS, Excipient compatibility. U: Qiu Y, Chen Y, Zhang GZ, Liu L, Porter W. ur. *Developing Solid Oral dosage Forms*. Elsevier Science; 2009, str. 125–145.
48. Lin SY. Current and potential applications of simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy for pharmaceutical analysis. *J Food Drug Anal* 2021;29:182–202.
49. Leyva-Porras C, Cruz-Alcantar P, Espinosa-Solís V i sur. Application of differential scanning calorimetry (DSC) and modulated differential scanning calorimetry (MDSC) in food and drug industries. *Polymers* 2019;12:1-21.

50. Chis AA, Craciun I, Dobrea CM, Gligor FG, Barbat A, Rus LL. Preformulation and preliminary formulation studies of mesalazine gastro-resistant tablets. *Ro J Pharm Prac* 2020;13:207–213.
51. Alam MM, Tasneem F, Kabir AL, Rouf ASS. Study of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Mesalazine Through FTIR and DSC. *J Pharm Sci* 2019;18: 257–269.
52. Krishnaiah YSR, Satyanarayana S, Rama Prasad YV. Studies of guar gum compression-coated 5-aminosalicylic acid tablets for colon-specific drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:651–657.
53. Chourey N, Chouksey K. Formulation and Evaluation of Enteric Coated Matrix Tablets of Mesalamine for Inflammatory Bowel Disease. *J Drug Deliv Ther* 2022;12:56–61.
54. Sen S, Das M, Ghosh B, Ghosh LK. Design, development and in vitro evaluation of sequentially optimized mesalamine tablets for optimum colonic delivery. *Futur J Pharm Sci* 2018;4:8–13.
55. Donea C, Ciobanu AM, Cristian DA i sur. Determination of the impact of the compression force by evaluating the mechanical and release properties of mesalazine tablets. *Farmacia* 2022;70:964–975.
56. Pawar P, Varsha G. Formulation and Evaluation of Mesalamine Loaded pH Dependent Colon Specific Pulsatile Drug Delivery System. *Curr Res Pharm Sci* 2018;8:244–253.
57. Pathan RR, Siddiqui AR. Preparation, Optimization, and Evaluation of Pellets Containing Mesalamine with Natural Gums for Colon Drug Delivery System. *Fabad J Pharm Sci* 2022;47:35–56.

58. Rathnam G, Bhadane R. Formulation and Evaluation of Colon Targeted Compression Coated Tablet of Mesalamine and Prednisolone for Ulcerative Colitis. *Asian J Pharm* 2017;11:230-238.
59. Kar NR, Dinda SC. Formulation Design and Characterization of Colon-targeted Mesalamine Microspheres and their Biodistribution Potential Study in Mice. *Asian J Pharm* 2018;12:230-238.
60. Patole VC, Pandit AP. Mesalamine-loaded alginate microspheres filled in enteric coated HPMC capsules for local treatment of ulcerative colitis: in vitro and in vivo characterization. *J Pharm Investig* 2018;48:257–267.
61. Pachpute T, Dwivedi J, Shelke T, Jeyabalan G, Tejas M. Formulation and Evaluation of Mesalamine Nanosphere Tablet. *J Drug Deliv Ther* 2019;9:1045–1053.
62. Malik MK, Kumar V, Singh J, Kumar P. Efficiency of phosphorylated mandua starch in matrix tablet for targeted release of mesalamine in colon. *J Drug Deliv Sci Technol* 2023;81:1-11.
63. Singh A, Mandal UK, Narang RK. Development and characterization of enteric coated pectin pellets containing mesalamine and *Saccharomyces boulardii* for specific inflamed colon: In vitro and in vivo evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;62:1-11
64. Jeličić ML, Brusač E, Klarić DA, Nigović B, Keser S, Mornar A. Physicochemical compatibility investigation of mesalazine and folic acid using chromatographic and thermoanalytical techniques. *Pharmaceuticals* 2020;13:1–15.
65. Sahoo RN, De A, Kataria V, Mallick S. Solvent-free hot melt extrusion technique in improving mesalamine release for better management of inflammatory bowel disease. *Indian J Pharm Educ Res* 2019;53:554–562.



66. Dawadi S, Pradhananga E, Chaudhary K i sur. Formulation and In-vitro Evaluation of Mesalamine Rectal Suppositories for Ulcerative Colitis. *North American Acad Res* 2021;4:275–286.
67. Padavala SV, Somanchi RL, Marikanti R, Korada A. Formulation and Evaluation of Mesalamine Retention Enema. *J Pharm Sci Tech* 2016;6:45-50.
68. Madgulkar AR, Bhalekar MR, Thool SA. Study of Polymeric Mixed Micelle System of Sulphasalazine for Improvement of Oral Bioavailability. *Der Pharm Lett* 2018;10:81-94.
69. Mehmood Y, Hammad Y, Umer F i sur. Formulation development using different natural and semi synthetic polymers, in vitro evaluation of colon targeted Sulfasalazine tablets for ulcerative colitis. *Int J Biosci* 2019;15:42-55.
70. Tiwari T, Jain V, Jain SK, Khangar PK. Formation development and evaluation of microsphere of sulfasalazine for the treatment inflammatory bowel diseases. *J Drug Deliv Ther* 2021;11:124–127.
71. Dwivedi A, Patel A, Patel S, Dwivedi N. Formulation and evaluation of floating microspheres containing sulfasalazine. *World J Pharm Res* 2020;9:1128-1138.
72. Deshmukh R, Harwansh RK, Paul SD, Shukla R. Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022;55:1-8.
73. Jeličić ML, Brusač E, Kurajica S i sur. Thermoanalytical, spectroscopic and chromatographic approach to physicochemical compatibility investigation of 5-aminosalicylates and folic acid. *Croat Chem Acta* 2021;94:25-33.
74. Karnakar N, Middha A, Sunil R. Formulation and evaluation of balsalazide colon targeted sustained release matrix tablets. *World J Pharm Res* 2018;7:1998-2008.

75. Dasankoppa FS, Patwa S, Sholapur H, Arunkumar GR. Formulation and characterization of colon specific drug delivery system of prednisolone. *Saudi J Health Sci* 2012;1:143-150.
76. Packiaraj JM, Venkateswaran CS, Janakiraman K. Formulation and evaluation of modified-release tablets of corticosteroid. *Indo Am J Pharm Res* 2013;3:1513-1530.
77. Kunjwani HK, Sakarkar DM. Prednisolone Loaded Tamarind Gum Microspheres for Colonic Delivery. *J Pharm Res Int* 2021;14:324–32.
78. Arun RR. Formulation and evaluation of prednisolone tablets using bio-degradable natural polisaccharides as a carrier in colon targeted drug delivery. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013;4:2274-2279.
79. Saharan VA, Anand V, Kandarapu R, Garg S. Taste-masked orally disintegrating tablets of prednisolone. *J Pharm Sci* 200;2:227-238.
80. Santhanamariammal C, Sekharan TR, Lydia B, Ramkumar P. Formulation and evaluation of Prednisolone retention enema as dispersible tablet and vehicle for the treatment of ulcerative colitis. *Lett Appl NanoBioScience* 2019;8:545–552.
81. Alkazzaz SZHM, Ali WK. Design and In-Vitro Evaluation of Colon Targeted Prednisolone Solid Dispersion Tablets. *J Pharm Biol Sci* 2015;3:30–41.
82. Hindmarsh PC, Geertsma K. Congenital Adrenal Hyperplasia. Elsevier; 2017, str. 231–249.
83. Ren Y, Jiang L, Yang S i sur. Design and preparation of a novel colon-targeted tablet of hydrocortisone. *Braz J Pharm Sci* 2017;53:1-11.

84. Lee CM, Lim S, Kim GY, Kim DW, Joon HR, Lee KY. Rosin nanoparticles as a drug delivery carrier for the controlled release of hydrocortisone. *Biotechnol Lett* 2005;27:1487–1490.
85. Rojek B, Wesolowski M. Compatibility studies of hydrocortisone with excipients using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis. *J Therm Anal Calorim* 2017;127:543–553.
86. StatPearls: Dexamethasone  
*Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/> Accessed May 22, 2023.*
87. Jain S, Datta M. Oral extended release of dexamethasone: Montmorillonite-PLGA nanocomposites as a delivery vehicle. *Appl Clay Sci* 2015;104:182–188.
88. Kumar R, Rai AK. Development & evaluation of pectin-based controlled porosity osmotic pump for colonspecific delivery system. *World J Pharm Res* 2017;6:1501–1530.
89. Rawat S, Jain S, Jain A. Design and development of oral colon targeted drug delivery system of dexamethasone. *World J Pharm Res* 2013;2:331-344.
90. Ozdemir S, Uner B, Baranauskaite J, Sumer E, Yildirim E, Yaba A. Design and characterization of dexamethasone loaded microsponges for the management of ulcerative colitis. *Eur J Pharm Biopharm* 2023;187:34–45.
91. Ijaz N, Khan IU, Khalid I i sur. In vitro and toxicological assessment of dexamethasone sodium phosphate loaded pH sensitive Pectin-g-poly(AA)/PVP semi interpenetrating network. *Mater Today Commun* 2020;25:1-10.
92. Santos WM, Nobrega FP, Andrade JC i sur. Pharmaceutical compatibility of dexamethasone with excipients commonly used in solid oral dosage forms. *J Therm Anal Calorim* 2021;145:361–378.

93. Asha D, Bupesh G, Jeganath S, Sahoo U, Bhaskar M, Pandian K. Controlled drug release for inflammatory bowel disease (IBD). *Bioinformation* 2020;16:513–524.
94. Saleem MA, Pawar PS. Formulation and evaluation of oral colon targeted tablet of budesonide. *Der Pharm Lett* 2013;5:1-12.
95. Pasupathi A, Palanisamy P, Jaykar B, Chandira RM, Venkateswarlu BS. Formulation and Evaluation of Gastro Resistant Extended Release Formulation for Colon Targeted Drug Delivery System. *Int J Health Sci* 2013;1:20-35.
96. Surya S, Ch P, Dakshayani G i sur. Formulation and evaluation of budesonide controlled release tablets by using natural gum. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2021;5: 199-208.
97. Soltani F, Kamali H, Akhgari A, Garekani HA, Nokhodchi A, Sadeghi F. Different trends for preparation of budesonide pellets with enhanced dissolution rate. *Adv Powder Technol* 2022;33:1-11.
98. Ravichandiran V, Senthilnathan B, Masilamani K i sur. Formulation and evaluation of budesonide loaded PLGA nanoparticles. *Drug Invent Today* 2018;10:310-314.
99. Gite SD, Salunkhe KS, Chintamani RB, Shubhangi SG. Development and evaluation of colon targeted delivery of budesonide polymeric nanoparticles for colitis therapy. *Int J Res Pharm Sci* 2020;11:2265–2277.
100. Salunke A, Upmanyu N. Formulation, development and evaluation of budesonide oral nanosponges using DOE approach: In vivo evidences. *Adv Pharm Bull* 2021;11:286–294.
101. Ramgonda P, Masareddy RS, Patil A, Bolmal U. Development of budesonide oral colon specific drug delivery system using interpolymer Complexation method. *Indian J Pharm Educ Res* 2021;55:164–175.

102. Pachuau L, Mazumder B. In vitro/in vivo evaluation of procera gum-ethylcellulose microspheres for colonic delivery of budesonide. *J Excip Food Chem* 2014;5:161-172.
103. Gangopadhyay A, Bose A, Rout SS, Mohapatra R. Application of dual modified corn starch as a polymer for the colon targeted direct compressible budesonide tablet. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022;74:1-8.
104. Priya MR, Ajay S, Govind B, Pooja M. Formulation and evaluation of microbial triggered colon specific delivery of azathioprine. *World J Pharm Res* 2015;4:1597–1615.
105. Silva CRG, Fialho SL, Barbosa J i sur. Compatibility by a Nonisothermal Kinetic Study of Azathioprine Associated with Usual Excipients in the Product Quality Review Process. *J Braz Chem Soc* 2021;32:638–651.
106. Barbatu A, Lungan MA, Toulbe N i sur. Physico-chemical properties of two anhydrous azathioprine forms and their interaction with typical pharmaceutical excipients: highlighting new findings in drug formulation development. *Drug Dev Ind Pharm* 2021;47:1598–1606.
107. Singh BN, Kim KH. Characterization and relevance of physicochemical interactions among components of a novel multiparticulate formulation for colonic delivery. *Int J Pharm.* 2007;341:143–151.
108. Abhishek SB, Parthiban A, Senthil KGP, Tamizh MT. Study of enteric coated sodium alginate microsphere of azathioprine for colon targeting. *World J Pharm Res* 2018;7:1767–1781.
109. Atara SA, Soniwala M. Formulation and evaluation of pectin-calcium chloride beads of azathioprine for colon targeted drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci* 2018;10:172-177.

110. Nath B, Kanta Nath L. Evaluation Of Sterculia Urens Gum As Novel Carrier For Oral Colon Targeted Drug Delivery System. *J Adv Pharm Technol Res* 2013;1:1–15.
111. Brusač E, Jeličić ML, Amidžić Klarić D, Nigović B, Keser S, Mornar A. Development of a HPLC-DAD stability-indicating method and compatibility study of azathioprine and folic acid as a prerequisite for a monolayer fixed-dose combination. *Anal Methods* 2021;13:1422–1431.
112. Gilissen LP. Therapeutic drug monitoring of thiopurine therapy in IBD patients. Lennard Gilissen Maastricht; 2008.
113. Marapur SC, Pattanshetty DS, Jorapur P, Chetan M, Biradar SM. Formulation Development and Evaluation of Sustained Release Tablets of Mercaptopurine. *J Pharm Sci* 2020;10:32-38.
114. Brusač E, Jeličić ML, Cvetnić M, Klarić DA, Nigović B, Mornar A. A comprehensive approach to compatibility testing using chromatographic, thermal and spectroscopic techniques: Evaluation of potential for a monolayer fixed-dose combination of 6-mercaptopurine and folic acid. *Pharmaceuticals* 2021;14:1-16.
115. Kushwaha SKS, Rai AK. 6-Mercaptopurine Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles as Sustained Drug Delivery for Cancer. *Bionanosci* 2020;10:672–682.
116. Sun Y, Duan B, Chen H, Xu X. A Novel Strategy for Treating Inflammatory Bowel Disease by Targeting Delivery of Methotrexate through Glucan Particles. *Adv Healthc Mater* 2020;9:1-13.
117. Deshmukh R, Harwansh RK, Rahman MA. Sodium alginate-guar gum and carbopol based methotrexate loaded mucoadhesive microparticles for colon delivery: An in vitro evaluation. *Braz J Pharm Sci* 2021;57:1-13.

118. Neha B, Venu DR, Katla M. Design and characterization of Methotrexate Mucoadhesive Microspheres. *Int J Pharm Technol* 2023;2:35-45.
119. Sharma M, Malik R, Verma A i sur. Folic acid conjugated guar gum nanoparticles for targeting methotrexate to colon cancer. *J Biomed Nanotechnol.* 2013;9:96–106.
120. Sagar S, Mandalaju S, Srivani M i sur. Formulation and evaluation of methotrexate polymeric nanoparticles. *World J Pharm Pharm Sci* 2018;7:647-655.
121. Naderi Z, Azizian J, Moniri E, Farhadyar N. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Cellulose/ $\beta$ -Cyclodextrin/Chitosan Hydrogels and Investigating the Effect of Magnetic Nanoparticles ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) on a Novel Carrier for a Controlled Release of Methotrexate as Drug Delivery. *J Inorg Organomet Polym Mater* 2020;30:1339–1351.
122. Ghosh I, Schenck D, Bose S, Ruegger C. Optimization of formulation and process parameters for the production of nanosuspension by wet media milling technique: Effect of Vitamin e TPGS and nanocrystal particle size on oral absorption. *Eur J Pharm Sci* 2012;47:718–728.
123. Pinar SG, Canpinar H, Tan Ç, Çelebi N. A new nanosuspension prepared with wet milling method for oral delivery of highly variable drug Cyclosporine A: development, optimization and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci* 2022;171:1-16.
124. Skiba M, Boukhris T, Lahiani-Skiba M, Bounoure F, Skiba M. New approach for pre-formulation of an oral cyclosporine, *Dig J Nanomater* 2012;7:155-1164.
125. Zidan AS, Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA, Habib MJ, Khan MA. Quality by design: Understanding the product variability of a self-nanoemulsified drug delivery system of cyclosporine. *A J Pharm Sci* 2007;96:2409–2423.

126. Jain S, Kambam S, Thanki K, Jain AK. Cyclosporine A loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): Implication of a functional excipient based co-encapsulation strategy on oral bioavailability and nephrotoxicity. *RSC Adv* 2015;5:49633–49642.
127. Vakar, Mazumder R, Padhi S, Tiwari KS, Kinjal P. Development of colon targeting tablet of a jak inhibitor to combat chronic ulcerative colitis: A novel approach for local drug delivery. *Indian J Pharm Educ Res* 2021;55:414–427.
128. Barik S, Soni P, Kharia AA. Controlled Release Formulation of Tofacitinib Citrate Tablets Evaluated Using Quality by Design (QBD) Approach. *J Pharm Res Int.* 2021;33:290–306.
129. Mediatelly baza lijekova  
*Available at: <https://mediatelly.co/hr> Accessed July 3, 2023.*