

Osiguranje i kontrola kakvoće galenskih pripravaka

Jelaska, Jelena; Nigović, Biljana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2016, 72, 465 - 483**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:528647>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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



Osiguranje i kontrola kakvoće galenskih pripravaka

JELENA JELASKA¹, BILJANA NIGOVIĆ²

¹Laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka i identifikaciju ljekovitih tvari
Ljekarna Splitsko-dalmatinske županije, Kneza Ljudevita Posavskog 12b, 21 000 Split

²Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za analitiku i kontrolu lijekova, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

UVOD

Industrijski lijekovi predstavljaju »zlatni standard« za kakvoću, sigurnost i djelotvornost. No, postoje situacije u kojima nijedan odobreni lijek u potpunosti ne zadovoljava kliničke potrebe bolesnika (1). U takvim slučajevima, umijeće i stručno znanje farmaceuta pri izradi magistralnih i galenskih lijekova uvelike može pridonijeti individualizaciji terapije.

Sustav osiguranja kakvoće nužan je preduvjet da bi izrađeni lijekovi/galenski i magistralni pripravci bili sigurni i djelotvorni. Njime se podrazumijevaju organizirani postupci, vođenje dokumentacije, verifikacija postupka izrade i kontrola kakvoće gotovog pripravka (2). Uspostavom sustava osiguranja kakvoće i dobre prakse izrade, potencijalni rizici u pripremi magistralnih i galenskih pripravaka smanjuju se na najmanju moguću mjeru.

Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care*, EDQM) prepoznalo je potrebu za međusobnom komunikacijom o ovom važnom segmentu zdravstvene skrbi radi unaprjeđenja standarda kakvoće i njihovog usklađivanja. Odbor ministara Vijeća Europe sastavljen od predstavnika država potpisnica Konvencije o izradi Europske farmakopeje, čiji je potpisnik i Republika Hrvatska, usvojio je *Rezoluciju CM/ResAP(2011)1 Osiguranje kakvoće i sigurnosti lijekova izrađenih u ljekarni za posebne potrebe bolesnika* (engl. *Resolution CM/ResAP(2011) on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*) kojom su opisani standardi izrade i osiguranja kakvoće lijekova izrađenih u ljekarni (3). Preporuča se da države potpisnice implementiraju Rezoluciju u obliku smjernica ili podzakonskih propisa u cilju sprječavanja raskoraka između kakvoće i sigurnosti lijekova izrađenih u ljekarnama i industrijski proizvedenih lijekova.

Izrada galenskih i magistralnih lijekova za sada nije pobliže regulirana u Republici Hrvatskoj. Standardi izrade i osiguranje kakvoće dijelom su prepušteni savjesti i umijeću pojedinačnog farmaceuta. Stoga, postoji snažna potreba za postavljanjem jasnih i jednoznačnih standarda izrade, osiguranja i provjere kakvoće pripravaka izrađenih u ljekarnama i galenskim laboratorijima, kao i harmonizacije istih s ostalim članicama Europske unije.

Značaj kontrole magistralnih i galenskih pripravaka

Farmaceuti su jedini zdravstveni stručnjaci koji posjeduju znanja i vještine potrebne za izradu lijekova za posebne potrebe bolesnika. Potreba za propisivanjem magistralnih i galenskih lijekova najčešće nastaje zbog ograničenog izbora doza/jačina djelatnih tvari u odobrenim lijekovima, ograničenog izbora dostupnih farmaceutskih oblika, nepostojanja odgovarajućih kombinacija dvije ili više djelatnih tvari u istom farmaceutskom obliku, potreba specifičnih populacija pacijenata (pedijatrijska, gerijatrijska, pacijenti na bio-identičnoj hormonskoj terapiji i dr.), u slučaju nestašice određenih lijekova na tržištu (privremene ili prestanka proizvodnje zbog komercijalnih razloga) ili dijela populacije bolesnika/korisnika osjetljivih na određene tvari iz odobrenih lijekova (primjerice konzervansi, emulgatori, boje) (4).

Odgovornost za izradu sigurnih i djelotvornih magistralnih i galenskih pripravaka važan je segment ljekarničke djelatnosti. Osim postavljanja zahtjeva kakvoće, nužno je uspostaviti i stroži nadzor nad izradom takvih pripravaka da bi se osigurala provedba istih. Izrada lijekova neproverene kakvoće predstavlja potencijalnu opasnost za zdravlje bolesnika.

Potvrda ovoj hipotezi su događaji ozbiljnih trovanja i smrtnih ishoda prouzročeni lijekovima izrađenim u ljekarnama u Ujedinjenom Kraljevstvu i Francuskoj koji su rezultirali uvođenjem jasnih normi izrade. Zbog pogreške u izradi aromatske vode paprene metvice protiv kolika, pri čemu je pogrešno korišten koncentrirani kloroform umjesto 5 % V/V (engl. *Double strenght chloroform water BP*) beba u dobi od 4 dana izgubila je život u Ujedinjenom Kraljevstvu 1998. godine (5). U Francuskoj su 2006. zabilježeni slučajevi ozbiljne tireotoksikoze za koje je dokazano da su izravno povezani s primjenom magistralnog lijeka za mršavljenje izrađenog u jednoj pariškoj ljekarni. Ukupno je 18 osoba hospitalizirano, a jedna osoba je izgubila život. Nakon provedene istrage ustanovljena je pogreška pri izradi pripravaka (propisanih na liječnički recept) gdje su umjesto praha ekstrakta svinjske štitnjače za izradu lijeka korišteni sintetski hormoni koji su svojom dozom 200–400 puta prelazili ukupne dnevno dopuštene doze (6).

U Sjedinjenim Američkim državama je od rujna 2012. više od 700 osoba oboljelo od gljivičnog meningitisa, a do kolovoza 2013. zabilježena su 63 smrtna slučaja u 20 država (7). Gljivična infekcija bila je posljedica intratekalne primjene steroidnih injekcija proizvedenih u New England Compounding Center (Framingham,

Massachusetts). Tri serije nekonzerviranog metilprednizolon acetata povučeno je iz prometa i u dvije od tri serije je analizama, koje je provela Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) i Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centres for Disease Control and Prevention*), dokazana prisutnost nekoliko gljivičnih vrsta prisutnih kod oboljelih (najčešće *Exserohilum rostratum*) (8).

FDA je 2001. provela ispitivanje kakvoće lijekova izrađenih u ljekarnama (engl. *compounding pharmacies*). U ispitivanju je analizirano 29 lijekova iz 12 različitih ljekarni. Ustanovljeno je da 10 od 29 lijekova (34 %) nije bilo odgovarajuće kakvoće. U 9 od 10 neodgovarajućih uzoraka sadržaj djelatne tvari bio je u rasponu od 59–89 % deklarirane količine (9). Ispitivanje je ponovljeno 2006. kada su osim izrađenih pripravaka analizirane i djelatne tvari. Zahtjevima nije odgovaralo 12 od 36 analiziranih uzoraka. Sadržaj djelatne tvari varirao je od 67,5 % do 268,4 % deklarirane količine. Posebno je zabrinjavajući rezultat neujednačenosti sadržaja koji je bio uočen kod četiri vrste kapsula. Svih 125 uzoraka djelatnih tvari odgovaralo je zahtjevima što upućuje da problemi u kakvoći gotovih pripravaka potječu od samog postupka izrade (10).

U Republici Hrvatskoj do sada nisu provedena i objavljena takva ili slična ispitivanja niti su zabilježeni slučajevi ozbiljnih nuspojava povezanih s pripravcima izrađenim u ljekarnama.

Hrvatsko zakonodavstvo u području izrade galenskih i magistralnih pripravaka

Zakon o lijekovima (11) kojim je u pravni poredak Republike Hrvatske prenesena Direktiva 2001/83/EC, u članku 3. definira galenski pripravak kao *lijek izrađen u laboratoriju ljekarne ili u galenskom laboratoriju prema postupku izrade u važećoj farmakopeji ili prema standardnoj recepturi iz stručnih farmaceutskih priručnika te norma dobre prakse za galenske laboratorije*. Isti Zakon definira i magistralni pripravak kao *lijek izrađen u laboratoriju ljekarne za određenog bolesnika prema receptu liječnika, prema standardnoj recepturi iz stručnih farmaceutskih priručnika ili farmakopeje*. Međutim, norme dobre prakse za galenske laboratorije predviđene Zakonom u trenutku pisanja ovog rada nisu donesene niti u obliku podzakonskog akta, niti u obliku smjernica. U članku 5. Zakona također stoji da se njegove odredbe ne odnose na magistralne i galenske pripravke, osim odredbi o provjeri kakvoće u slučaju galenskih pripravaka. U dijelu odredbe koja se odnosi na redovitu provjeru kakvoće lijeka, galenski pripravci se ne spominju. No, člankom 176. je propisano da Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED, u daljnjem tekstu Agencija) može obaviti provjeru kakvoće galenskog pripravka uzetog iz prometa od farmaceutske inspekcije. Prema članku 177. Agencija može provesti i izvanrednu provjeru kakvoće galenskog pripravka zbog znakova neuobičajenih pojava i sumnji u kakvoću. Zdravstvena ustanova ili ljekarna koja je izradila galenski pripravak obavezna je voditi očevidnik o obavljenoj provjeri kakvoće galenskog pripravka te je iste dužna čuvati godinu dana od isteka roka valjanosti galenskog pripravka, prema članku 180.

Zakon o ljekarništvu (12) člankom 3. propisuje da promet lijekova na malo obuhvaća, između ostalog, izradu i izdavanje magistralnih i galenskih pripravaka provjerenе kakvoće (12). Prema članku 8. galenski laboratoriji i laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka su organizacijski oblici u kojima se obavlja dio ljekarničke djelatnosti. Galenske pripravke za potrebe bolnice izrađuje bolnička ljekarna (članak 10.). Za potrebe javnih ljekarni i ostalih zdravstvenih ustanova izrađuje ih galenski laboratorij prema postupcima izrade propisanim važećim farmakopejama ili magistralnim propisima (članak 11.). Istim člankom propisano je kako će se postupak i način izrade galenskih pripravaka propisati pravilima dobre proizvođačke prakse za galenski laboratorij koje na prijedlog Hrvatske ljekarničke komore donosi ministar nadležan za zdravstvo. U laboratoriju za provjeru kakvoće galenskih pripravaka i identifikaciju djelatnih tvari obavlja se ispitivanje djelatnih tvari i provjera kakvoće galenskih pripravaka za ljekarne i za zdravstvene ustanove, a prema važećim farmakopejskim ili magistralnim propisima sukladno pravilima dobre laboratorijske prakse (članak 12.). Do trenutka pisanja ovog rada spomenuta pravila dobre proizvođačke prakse za galenski laboratorij kao ni dobre laboratorijske prakse za laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka nisu donesena.

Pravilnik o minimalnim uvjetima u pogledu prostora, radnika i medicinsko-tehničke opreme za obavljanje zdravstvene djelatnosti (13) člankom 20. propisuje uvjete za galenski laboratorij, a člankom 21. uvjete za laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka. Pravilnik nalaže da galenski laboratorij mora udovoljavati uvjetima dobre proizvođačke prakse za galenske laboratorije u opsegu poslova koje obavlja. Pravilnik zatim propisuje prostorije i opremu koju galenski laboratorij mora imati, kao i zaposlenike (1 magistar farmacije sa specijalizacijom iz farmaceutске tehnologije i 2 farmaceutska tehničara za 8 sati radnog vremena). Pravilnikom je također propisano da galenski laboratorij mora imati važeću farmakopeju i druge stručne i službene knjige prema zahtjevima dobre proizvođačke prakse za galenske laboratorije. Pravilnik propisuje da laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka i identifikaciju ljekovitih tvari mora udovoljavati načelima dobre laboratorijske prakse za provjeru kakvoće galenskih pripravaka i identifikaciju ljekovitih tvari. Također su propisane prostorije i oprema koju laboratorij mora imati, stručna literatura i osoblje (1 magistar farmacije sa specijalizacijom iz ispitivanja i kontrole lijekova i 1 farmaceutski tehničar za 8 sati radnog vremena).

Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (14) člankom 4. propisuje obvezu provjere kakvoće gotovog lijeka od strane proizvođača, dok se galenski pripravnici ne spominju. U članku 14. stoji da Agencija može izvršiti provjeru kakvoće iz prometa galenskog pripravka na zahtjev farmaceutске inspekcije, prema farmakopejskim i drugim međunarodno prihvaćenim normama (članak 16.). Agencija može izvršiti i izvanrednu provjeru kakvoće galenskog pripravka u slučaju sumnje u kakvoću, odnosno krivotvorinu galenskog pripravka. Izvješće o provjeri kakvoće iz prometa ili izvanrednoj

provjeri kakvoće dostavlja se Ministarstvu zdravlja i zdravstvenoj ustanovi, odnosno ljekarni koja je izradila galenski pripravak.

Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (15) člankom 9. propisuje način izdavanja galenskih i magistralnih pripravaka, kao i njihovo označavanje (članak 46.) i načine pakiranja (članak 45.) prema farmaceutskom obliku. Člankom 43. propisana je obveza magistra farmacije da u slučaju sumnje u neispravnost galenskog pripravka obustavi njegovo izdavanje te o tome obavijesti Agenciju.

Pravila dobre ljekarničke prakse (16) u ograničenom opsegu zahvaćaju ovaj važni segment farmaceutske djelatnosti. Člankom 13. propisuju obveznu dokumentaciju u ljekarni, između ostalog i laboratorijski dnevnik i dnevnik analize. U dodatnu dokumentaciju spadaju i propis o izradi, proizvodni list za galenski pripravak te protokol za analitički postupak. Člankom 19. propisano je da dnevnik analiza sadržava sljedeće podatke: datum prispjeća, naziv i količinu ljekovite supstancije, naziv i broj analize dobavljača, rezultat analize, potpis ljekarnika koji je potvrdio identitet. Prema članku 24. izrada ljekovitih pripravaka (magistralnih ili galenskih) mora biti sukladna s farmakopejskim i drugim stručnim propisima, te smjernicama dobre proizvođačke prakse. Supstancije koje se koriste u izradi ljekovitih pripravaka i ambalaža (spremnici) moraju biti kakvoće propisane farmakopejskim i drugim stručnim propisima. Ljekarnik mora pri prijemu ljekovitih tvari i ambalaže provesti potvrdu identiteta i ispitivanje ispravnosti i kakvoće. Pri izdavanju ljekovitih pripravaka ljekarnik mora utvrditi da li trajanje terapije s pripravkom prelazi rok ispravnosti i stabilnosti magistralnog pripravka.

Stručni priručnici za izradu i osiguranje kakvoće galenskih pripravaka

Priručnik *Formulae magistrales Croaticae* izdan je 2010. godine i prvi je takve vrste u Republici Hrvatskoj (17). Dio je obvezne stručne literature ljekarne (13). U svom općem dijelu sadrži smjernice dobre ljekarničke prakse u izradi magistralnih i galenskih pripravaka, dok se u drugom dijelu nalaze monografije galenskih i magistralnih pripravaka, prema agregatnom stanju i prema vrsti farmaceutskog oblika. Priručnik nalaže da ispitivanju identiteta prema propisima važeće farmakopeje podliježu sve sirovine za izradu pripravaka pri zaprimanju u ljekarnu. One moraju biti farmakopejske kakvoće ili analitičkog stupnja čistoće, iz pouzdanih izvora, koje neizostavno mora pratiti certifikat analize serije. U priručniku su navedene opće smjernice za očuvanje stabilnosti farmaceutskih oblika te načini vizualnog uočavanja znakova nestabilnosti za krute, polukrute i tekuće oblike. No, u monografijama pojedinih magistralnih i galenskih pripravaka kontrola kakvoće obuhvaća samo osobine i identifikaciju uz koju stoji jedino opća uputa: provjera identiteta sastavnica prema farmakopejskim monografijama.

Pravila dobre ljekarničke prakse (16) kao dio obvezne stručne literature u ljekarni propisuju priručnik *Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i ljekoviti pripravci* (18). Priručnik opisuje pojednostavljena ispitivanja za potvrdu identiteta kemijskih tvari, dijelom po uzoru na Europsku farmakopeju, prilagođenih za primjenu u ljekarnama i galenskim laboratorijima. Osnovna ispitivanja, kojima se isključivo potvrđuje identitet, navedena su za ograničen popis tvari i ljekarničkih pripravaka koje se uobičajeno koriste u ljekarničkoj izradi obzirom da ne postoji službena nacionalna lista galenskih pripravaka koji se mogu izrađivati u ljekarni. Pojednostavljena ispitivanja odnose se na ispitivanje osobina tvari (organoleptički), potvrdu identiteta pomoću kemijskih reakcija, određivanje tališta, eutektičke temperature i relativne gustoće te ispitivanje razgradnje na temelju izgleda otopine tvari, boje, mirisa odnosno prisutnosti i odsutnosti nepoželjnih tvari.

Dio obvezne stručne literature u ljekarni je i priručnik *Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće* (19). Njime su obuhvaćeni svi farmaceutski oblici koji se izrađuju ili su se izrađivali u ljekarnama kao i tehnički postupci koji se koriste u ispitivanju njihove kakvoće. U uvodnom dijelu dani su naputci za oblikovanje specifikacija gotovih proizvoda, fizički parametri koji su važni za pojedine farmaceutske oblike, kao i opća ispitivanja krutih, tekućih i polukrutih farmaceutskih oblika.

Europsko zakonodavstvo u području izrade lijekova u ljekarnama

Prema članku 6.1 Direktive 2001/83/EZ nijedan lijek ne može biti stavljen na tržište ako nema izdano odobrenje regulatornog tijela za stavljanje lijeka u promet prema podacima o sigurnosti, kakvoći i djelotvornosti (20). U članku 3. stoji da se odredbe ove Direktive ne odnose na lijekove izrađene u ljekarni prema receptu liječnika za određenog bolesnika (engl. *magistral formula*) kao niti na lijekove izrađene u ljekarni prema propisima farmakopeje koji se izravno izdaju bolesniku u ljekarni (engl. *officinal formula*). Također, u članku 5.1 iste Direktive stoji da zemlja članica može, u skladu s vlastitim zakonodavstvom, izuzeti iz odredbi ove Direktive lijek izrađen prema specifikaciji liječnika za pojedinačnog bolesnika i pod njegovom izravnom odgovornošću. Budući da svaka zemlja članica uređuje područje izrade lijekova u ljekarnama kroz nacionalne zakonske i podzakonske propise te stručne smjernice (21), postoji potreba za zajedničkim standardima i monografijama (22).

U lipnju 2007. u Strasbourgu je održan prvi simpozij pri EDQM pod nazivom *Europska suradnja i sinergija u standardima kakvoće izvan Europske farmakopeje* na kojem se raspravljalo o lijekovima izrađenim u ljekarni (23). Stručnjaci iz europskih zemalja (Ujedinjenog Kraljevstva, Nizozemske, Švicarske, Danske, Francuske, Italije, Njemačke, Švedske, Belgije) iznosili su iskustva iz vlastitih zemalja i davali prijedloge kako smanjiti razlike u kakvoći odobrenog i neodobrenog lijeka. Jasno su istaknuli potrebu i pravo bolesnika da širom Europe bude u mogućnosti nabaviti lijek izrađen u ljekarni čije osobine ne ovise o mjestu gdje je napravljen i izdan. Ukazali su na

potrebe donošenja zajedničkih europskih standarda za izradu i osiguranje kakvoće pripravaka izrađenih u ljekarnama, kao i harmonizaciju magistralnih formula u smislu objave jedinstvenih europskih formula koje bi bile izdane kao poseban svezak Europske farmakopeje.

U 2008., Povjerenstvo stručnjaka za standarde kakvoće i sigurnosti u farmaceutskoj praksi i skrbi (engl. *Committee of Experts on quality and safety standards in pharmaceutical practice and pharmaceutical care*) provelo je anketu pod nazivom *Standardi kakvoće i sigurnosti za pripravke izrađene u ljekarnama* (engl. *Quality and safety standards for pharmacy preparations*) (24). Upitnik za anketu poslan je zemljama potpisnicama Konvencije o izradi Europske farmakopeje, a ispunilo ga je 19 zemalja. Prema objavljenom izvješću oblikovana je tablica s prikazom rezultata ankete za bolju preglednost (tablica 1.). Navedene razlike odnose se prvenstveno na zahtjeve za kontrolom kakvoće ishodnih tvari, procjene terapijskog učinka, zahtjeva farmakovigilancije i nadzora nad kakvoćom i sigurnošću pripravaka izrađenih u ljekarni. Glavni zaključci nakon provedene ankete ukazali su na vrlo širok raspon standarda osiguranja kakvoće i sigurnosti za pripravke izrađene u ljekarnama diljem Europe te velik raskorak između kakvoće i sigurnosti pripravaka izrađenih u ljekarnama i industrijski proizvedenih lijekova kao i razlike u kakvoći pripravaka izrađenih u javnim i bolničkim ljekarnama. Nakon provedene ankete u rujnu 2009., u istoj organizaciji, održana je i stručna radionica pod nazivom *Promicanje standarda osiguranja kakvoće i sigurnosti pripravaka izrađenih u ljekarnama za potrebe bolesnika* na kojoj je sudjelovalo 45 predstavnika 21 države članice Vijeća Europe (25). Cilj radionice bio je izmijeniti spoznaje o postojećim smjernicama kakvoće i postaviti temelje za nove trendove u području izrade i distribucije pripravaka koji nisu u okvirima trenutnog zakonodavstva. Izlagači su bili stručnjaci iz redova regulatornih institucija, inspekcija i zdravstvenih ustanova.

Tablica 1. Rezultati ankete o standardima kakvoće i sigurnosti izrade lijekova u ljekarnama

1. ZAKONSKE ODREDBE I DEFINICIJE			
KRITERIJ	REZULTAT	REZULTAT	ZAKLJUČAK
Zahtjevi za izradu lijekova u ljekarnama i ostalim zdravstvenim ustanovama	16/19 (javne ljekarne) – opći zahtjevi (opća poglavlja i monografije farmakopeje)	8/19 (bolničke ljekarne) – opći zahtjevi (opća poglavlja i monografije farmakopeje)	<i>Raskorak između regulative za javne i bolničke ljekarne</i>
Ograničenja u izradi lijekova u ljekarnama	12/19 ne trebaju posebnu dozvolu za izradu lijekova	U nekim državama potrebna je dozvola za pojedine vrste izrade (npr. sterilne pripravke)	

Definicije pripravaka izrađenih u ljekarnama	14/19 koristi izraze <i>magistralni i galenski (magistral, officinal)</i>	Koriste se još i drugi razni nazivi – <i>hospital preparations, individual preparations and large batch preparations, own formula, extemporaneous or small stock, stock preparations standardised), individually standardised preparations, individually non-standardised preparations, extemporaneous preparations in hospital wards, preparations from raw materials, preparations to modify already marketed medicines, bulk intermediate products, batch production, hospital pharmacies, pharmacy-prepared brand medicines, galenic drugs (stock preparations for own patients), herbal drugs, herbal substances, traditional drugs, extemporaneous compounding</i>	<i>Postoji potreba da se odredi stupanj standardizacije pripravaka (standardizirani prema nestandardiziranima); definira veličina izrađene serije (mala i velika serija); značajne razlike u terminologiji ljekarničkih pripravaka</i>
----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. OPĆI SUSTAVI KAKVOĆE I SIGURNOSTI

KRITERIJ	REZULTAT	REZULTAT	ZAKLJUČAK
Zahtjevi za kakvoću i sigurnost lijekova u ljekarnama i ostalim zdravstvenim ustanovama	17/19 - opći zahtjevi (najčešće opći GMP zahtjevi različitog opsega)		
Kontrola kakvoće	u većini država se provodi, ali je najčešće obavljaju vanjska tijela i ne za sve pripravke		

Dodatni zahtjevi za kakvoću i sigurnost za pripravke većeg rizika	7/19 imaju dodatne zahtjeve za izradu većih serija, ali ta definicija značajno varira među državama		
Definicija »većih serija«	Iznad 300 pakiranja Sve što se radi za zalihu	Više od 10 pakiranja	<i>Značajne razlike u definiciji među državama</i>
Dodatni zahtjevi za kakvoću i sigurnost za isporuku u druge ljekarne	12/19 imaju dodatne zahtjeve za kakvoću u slučaju isporuke u druge ljekarne	U nekim državama isporuka u druge ljekarne je zakonski zabranjena; u nekim je limitirana na posebne slučajeve; u 1 državi treba imati odobrenje za stavljanje u promet za isporuku u druge ljekarne	
Klinički značaj i dodana vrijednost	4/19 trebaju dokumentirati omjer koristi i rizika		
Kontrola izvornih tvari	12/19 obavezne izvršiti identifikaciju U nekim državama dovoljan je certifikat dobavljača/proizvođača	8/19 zahtijevaju dodatne analize	
Farmakovigilancija	9/19 - lijekovi izrađeni u ljekarni podliježu farmakovigilancijskom sustavu za lijekove		<i>Farmakovigilancijski sustav za industrijske lijekove teško je primjenjiv za lijekove izrađene u ljekarnama (prijava generičkog naziva i izvornih tvari je teška ili gotovo nemoguća)</i>
Odobrenje za stavljanje u promet	17/19 - ne treba odobrenje za stavljanje u promet	U 1 državi potrebno je odobrenje ako se proizvodi iznad najveće dozvoljene količine	

3. ISPORUKA U DRUGE LJEKARNE

KRITERIJ	REZULTAT	REZULTAT	ZAKLJUČAK
Isporuca u druge ljekarne	9/19 - postoji isporuka u druge ljekarne	8/19 - isporuka u druge ljekarne dozvoljena je samo pod posebnim uvjetima (uz odobrenje za stavljanje u promet, nedostatak registriranih alternativa, dokumentiran terapijski značaj, GMP)	
Posebna dozvola za isporuke u druge ljekarne	6/19 - treba posebnu dozvolu	2/19 - potrebna potpuna dokumentacija (kemijski, farmaceutski, mikrobiološki podaci) o lijeku koji se isporučuje u druge ljekarne	

4. KAKVOĆA I SIGURNOST LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA

KRITERIJ	REZULTAT	REZULTAT	ZAKLJUČAK
Podaci nacionalnih tijela i/ili neovisnih akademskih institucija o kakvoći i sigurnosti ljekarničkih pripravaka	8/19 - ima takve podatke	U nekim državama postoje službeni analitički laboratoriji zaduženi za nadzor ljekarničkih pripravaka (rade i analize na zahtjev)	

Prvi dokument koji odražava međunarodno dogovorene smjernice za izradu lijekova u zdravstvenim ustanovama za izravnu opskrbu bolesnika je *PIC/S vodič dobre prakse za izradu lijekova u zdravstvenim ustanovama* (26). Takav dokument je izrađen jer se postojeći *Vodič dobre proizvođačke prakse* (27) primjenjiv na industriju nije mogao primijeniti na izradu malih serija u javnim i bolničkim ljekarnama. Da bi se istakla razlika u izradi malih serija prema industrijskoj proizvodnji, u *PIC/S vodiču* koristi se termin izrada (*preparation*) za izradu lijekova u ljekarnama i termin proizvodnja (*manufacture*) koji se odnosi na industrijsku proizvodnju lijekova. Na snazi je od 1. travnja 2008. godine. Sadrži 9 glavnih poglavlja koji se odnose na sustav osiguranja kakvoće i uključuje načela dobre prakse izrade (*Good preparation practice*, GPP), osoblje, prostorije i opremu, dokumentaciju, izradu, kontrolu kakvoće, podugovaranje, pritužbe i povlačenje proizvoda te samoinspekciju. Da bi pripravci bili visoke kakvoće, sigurni i učinkoviti, potreban je cjelovito osmišljen i pravilno proveden sustav osiguranja kakvoće koji uključuje GPP načela opisana u ovom Vodiču. Osiguranje kakvoće pripravaka predstavlja zbir organiziranih radnji u svrhu postizanja

zahtijevane kakvoće lijekova, dok kontrola kakvoće obuhvaća uzorkovanje, postavljanje zahtjeva i analizu, kao i organizaciju, dokumentaciju i postupke puštanja male serije čime se jamči da se izrađeni pripravci izdaju bolesniku jedino ako je njihova kakvoća u skladu s postavljenim zahtjevima. Vodič je još upotpunjen s dva dodatka koja opisuju izradu sterilnih pripravaka te nesterilnih tekućina, krema i masti.

U siječnju 2011. Odbor ministara Vijeća Europe usvojio je *Rezoluciju CM/ResAP(2011)1 Osiguranje kakvoće i sigurnosti lijekova izrađenih u ljekarni za posebne potrebe bolesnika* (3) da bi se smanjio raskorak između izrađenih pripravaka i industrijski proizvedenih lijekova. Rezolucija u tu svrhu i zbog međusobnog usklađivanja zemalja članica donosi osnovna načela koje bi trebalo nadopuniti dodatnim smjernicama u skladu s vlastitim nacionalnim prilikama. Prema Rezoluciji ljekarnik mora preuzeti odgovornost za utvrđivanje dodatne vrijednosti pripravka izrađenog u ljekarni, odnosno procijeniti je li pripravak nužan određenom pacijentu ili specifičnoj populaciji s posebnim potrebama. Ako na tržištu postoji prikladan odobren farmaceutski ekvivalent ne preporuča se izrada takvog pripravka u ljekarni. Zatim, u slučaju da se pripravci koji se izdaju izrađuju u drugoj ljekarni ili galenskom laboratoriju, međusobne odgovornosti trebaju biti određene sporazumom o podugovaranju. Osim uspostave sustava osiguranja kakvoće za sve izrade pripravaka u ljekarni, nužna je i izrada dokumentacije lijeka za galenske pripravke koji se drže na zalihi. Za magistralne pripravke ne zahtijeva se izrada potpune dokumentacije lijeka jer bi se time moglo usporiti izdavanje. Dokumentacija galenskog pripravka trebala bi sadržavati sljedeće podatke: dodanu vrijednost i postupak izrade pripravka, sastav, procesnu kontrolu i kontrolu kakvoće gotovog pripravka, validaciju postupka izrade i korištenih analitičkih metoda, ispitivanje stabilnosti, način primjene pripravka i informacije za bolesnika. Ako se pripravak izrađuje u količinama koje su usporedive s industrijskim mjerilom proizvodnje, morao bi se podnijeti zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka. Ljekarna bi trebala imati odobrenje nadležnih tijela za izradu pripravaka koje bi jamčilo ispunjavanje posebnih uvjeta za osiguranje kakvoće i sigurnosti izrađenih pripravaka. Ljekarne se moraju pridržavati i dobre distribucijske prakse (*Good distribution practice*, GDP). Rekonstitucija bi se trebala obavljati u ljekarnama pod uvjetom da ljekarna zadovoljava zahtjeve za izradu sterilnih pripravaka i općenito pripravaka višeg rizika, dok se pripravci nižeg rizika mogu izrađivati i u bolničkim odjelima. Svakako je nužna primjerena edukacija osoblja uključenih u postupak rekonstitucije. Svi podaci o kakvoći i sigurnosti pripravaka izrađenih u ljekarni moraju biti dokumentirani i proslijeđeni nadležnim državnim tijelima. Preporuča se uvesti službenu nacionalnu listu pripravaka koji se izrađuju u ljekarni za zalihe (galenski pripravci).

Pristupi europskih država: Ujedinjeno Kraljevstvo, Francuska, Italija i Belgija

U Ujedinjenom Kraljevstvu farmaceut smije izraditi ili izdati lijek koji nema odobrenje za stavljanje u promet (engl. *unlicensend medicine*) u slučaju posebnih potreba bolesnika. Britanski zakon dozvoljava izradu takvih lijekova prema receptu

ovlaštenog propisivača. Mogu se izrađivati na dva načina: u ljekarnama, bolnicama, zdravstvenim ustanovama pod nadzorom farmaceuta kao *ex tempore* pripravci ili kao specijaliteti (engl. *specials*) proizvedeni od proizvođača s posebnom proizvodnom dozvolom (engl. *UK Manufacturer's Specials Licence*) koju izdaje Agencija za lijekove (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) i čija je proizvodnja usklađena s načelima Dobre proizvođačke prakse (engl. *Good manufacturing practice*, GMP) i pod nadzorom GMP inspekcije u nadležnosti MHRA-e (28). U Britansku farmakopeju 2007. uvrštena je opća monografija za lijekove koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet (29) koja propisuje minimalne standarde kakvoće koje je potrebno slijediti pri njihovoj izradi. Takvi lijekovi moraju udovoljavati i zahtjevima opće monografije za dozni oblik i individualnoj monografiji, ako postoji. Počevši od 2008. svake se godine objavi 10-tak novih individualnih monografija takvih lijekova. Zbog viših standarda osiguranja kakvoće (proizvodnja u skladu s GMP smjernicama), izdavanje je specijaliteta (umjesto *ex tempore* pripravaka) u porastu u Ujedinjenom Kraljevstvu (30). Još jedan razlog češćem izdavanju specijaliteta je i njihova ekonomska isplativost zbog posebnog vladinog sustava poticaja (22). U bolničkim ljekarnama je izrada *ex tempore* lijekova još uvijek vrlo uobičajena praksa.

U Francuskoj se od veljače 2007. definicija galenskog pripravka izmijenila u »...*lijek izrađen u ljekarni, propisan farmakopejom ili nacionalnim formulama...*«. S takvom definicijom, ljekarnicima je ograničena izrada pripravaka samo na one za koje postoji monografija u farmakopeji ili one koji su uvršteni u nacionalne formule što je izazvalo burnu reakciju francuskih farmaceuta (31). Pravila Dobre prakse izrade (fr. *Bonnes pratiques de préparation*, BPP) objavljena su u studenome 2007. i od tada su obvezujuća za javne i bolničke ljekarne (32). Izdala ih je Francuska agencija za sigurnost zdravstvenih proizvoda (fr. *l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*, ANSM) i čine standarde za sljedivost, sigurnost i kakvoću izrade pripravaka u ljekarnama, a smatraju se najzahtjevnijima u Europi. Nacionalne formule (fr. *Le Formulaire National*) dio su Francuske farmakopeje (33) i čine skup standarda kakvoće i izrade za galenske i bolničke pripravke (definirani kao lijek izrađen prema propisima farmakopeje, u skladu s Pravilima dobre prakse, zbog nedostatka registriranog lijeka... izdani prema liječničkom receptu za jednog ili više bolesnika u bolničkoj ljekarni). Svaka monografija u Nacionalnim formulama sadrži: naziv opće monografije za dozni oblik kojoj pripravak mora odgovarati, sastav pripravka, zahtjev za sadržaj djelatne tvari ($\pm 10\%$), postupak izrade, osobine, identifikaciju, opće ispitivanje prema doznom obliku, određivanje sadržaja djelatne tvari, čuvanje, označavanje i oznaku terapijske skupine. U Francusku farmakopeju je od 2013. uvrštena opća monografija za čajne mješavine (fr. *Mélanges pour tisanes pour préparations officinales*). Nova monografija omogućava izradu čajnih mješavina u obliku galenskog pripravka (34). Izrada čajnih mješavina mora biti u skladu s pravilima Dobre prakse izrade i odnosi se na izradu manjih serija (do 300 komada) u javnim i bolničkim ljekarnama.

Talijanski Zakon o lijekovima definira dvije vrste pripravaka koji se mogu izradivati u javnim i bolničkim ljekarnama (magistralni i galenski) i koji ne trebaju odobrenje za stavljanje u promet (35). Standardi izrade i osiguranja kakvoće propisani su Talijanskom farmakopejom (36) koja sadržava Pravila dobre izrade (tal. *Norme di buona preparazione*, NBP). Farmakopejom su propisani gotovi lijekovi i galenski pripravci (primjerice 3 % otopina vodikovog peroksida, sirup ipekakuane), kemijske tvari koje je ljekarna obavezna imati te oprema i uređaji kojima ljekarna mora biti opremljena. Pravilnikom iz 2003. (37) propisani su alternativni postupci (tal. *Procedura per l'allestimento in farmacia di medicinali non sterili in scala ridotta*) koji se odnose na izradu magistralnih i galenskih nesterilnih pripravaka u malim serijama (do 3000 g ukupne mase) kao pojednostavljena Pravila dobre izrade (tal. *NBP semplificate*). Pravilnikom iz 2005. određeno je da ljekarne mogu odabrati hoće li se uskladiti s NBP iz Farmakopeje, ili će, u slučaju da izrađuju samo nesterilne pripravke u malim serijama, prihvatiti one pojednostavljene (38). Ljekarne koje izrađuju sterilne pripravke, te one koje u izradi koriste opasne tvari, citostatike i radiofarmaceutike obavezno moraju slijediti Pravila dobre izrade iz Farmakopeje. Njima se osigurava kakvoća, učinkovitost i sigurnost izrađenih pripravaka. Osnovna načela na kojima se NBP temelje su: prikladnost opreme, osoblja, organizacije i upravljanja, utvrđivanje odgovornosti, kakvoća izvornih tvari, stalna kontrola i vođenje zapisa u svim fazama izrade, održavanje i umjeravanje opreme te stalna i ciljana izobrazba osoblja.

Kraljevska uredba od 2009. i njeni dodaci u Belgiji reguliraju djelatnost javnog ljekarništva, između ostalog i izradu galenskih i magistralnih pripravaka (39). Uredbom je propisano da svaka izrada galenskog pripravka mora biti dokumentirana izvješćem u kojem je navedena receptura, dozni oblik, potpun kvalitativan i kvantitativan sastav, analitički brojevi ishodnih tvari koje su korištene u izradi, pozivanje na pisane postupke korištene pri izradi, datum i potpis farmaceuta odgovornog za izradu. Dodatak ove Uredbe čini Vodič dobre farmaceutske prakse (40) i popis ishodnih tvari koje svaka ljekarna u svakom trenutku mora imati uskladištene u potrebnoj količini (41). Popis odobrenih ishodnih tvari redovito se ažurira i objavljuje na mrežnim stranicama Agencije za lijekove (*Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé*, AFMPS). Za izradu galenskih pripravaka smiju se koristiti samo ishodne tvari sa spomenutog popisa i isključivo od dobavljača koji se za tu konkretnu tvar autorizirao. Ova odredba se ne odnosi na tvari za izradu magistralnih pripravaka, ali je u tom slučaju certifikat analize nužan prateći dokument. Da bi ishodna tvar mogla biti autorizirana, mora odgovarati Europskoj ili drugoj službenoj farmakopeji ili monografiji koju je na temelju mišljenja Farmakopejske komisije odobrilo Ministarstvo. Dobavljač/proizvođač mora slijediti GMP i GDP smjernice. Uredbom je također propisana dokumentacija ishodnih tvari koju je farmaceut dužan voditi u ljekarni za sve pribavljene ishodne tvari. Terapijske magistralne formule su odobrene 2003. i otada su obvezujuće za sve javne ljekarne (42). Formulacija svakog pripravka razvijena je na

belgijskim sveučilištima. Za nestabilne pripravke provedena su ispitivanja stabilnosti. Za pripravke čija je izrada složenija provedeno je slijepo ispitivanje u kojem je sudjelovalo 10 ljekarni po jednom pripravku i na osnovu čijih rezultata se odlučilo da li će se formulacija odobriti ili ne. Za svaku formulaciju razvijene su analitičke metode za provjeru kakvoće prema farmakopejskim propisima koje je odobrila Farmakopejska komisija. Metode su u posjedu AFMPS-a koje ona može ustupiti inspekciji na zahtjev.

Pilot istraživanje kakvoće galenskih pripravaka izrađenih u hrvatskim ljekarnama

Laboratorij za provjeru kakvoće galenskih pripravaka i identifikaciju ljekovitih tvari (u daljnjem tekstu Laboratorij) Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije organizacijska je jedinica ZU Ljekarne SDŽ koja u svom sastavu ima 30 ljekarni, 3 depoa lijekova, galenski laboratorij i navedeni laboratorij za provjeru kakvoće. Svim pripravcima koji se izrađuju u galenskom laboratoriju Ljekarne SDŽ, kao i svim ishodnim tvarima koje ulaze u njihov sastav provjerava se kakvoća prema monografijama Ph. Eur. i ostalih važećih farmakopeja (USP, BP, Ph. Int., JP).

Pilot istraživanje koje je provedeno u Laboratoriju obuhvatilo je 13 ljekarni na području 5 gradova (Split, Trogir, Omiš, Zadar i Dubrovnik). Uzorci su pribavljeni metodom tajne kupnje i pritom su analizirana dva galenska pripravka (Etanol 70 % V/V i otopina vodikovog peroksida 3 %) i dva kozmetička pripravka (dječja mast i hidratantna krema). Pripravci su analizirani prema farmakopejskim zahtjevima. Namjera istraživanja je bila dobiti uvid u kakvoću pripravaka (galenskih i kozmetičkih) izrađenih u ljekarni. Parametri ispitivanja i neodgovarajući rezultati prikazani su u tablici 2. Istraživanje je pokazalo da 31 od 34 analiziranih uzoraka (91,2 %) ne odgovara zahtjevima zbog nepotpune deklaracije, a 15 od 34 uzoraka (44,1 %) zbog neispravne koncentracije, kvarenja, onečišćenja ili uporabe nedopuštenih sastojaka (boratne kiseline).

Rezultati pilot istraživanja na ograničenom broju uzoraka galenskih i kozmetičkih pripravaka upućuju da su pojedini parametri kakvoće izvan granica zahtjeva kakvoće zbog nepostojanja sustava osiguranja kakvoće i nepoštivanja zakonskih propisa pri izradi istih.

ZAKLJUČAK

Izrada galenskih pripravaka u javnim i bolničkim ljekarnama te galenskim laboratorijima nije pobliže regulirana u Republici Hrvatskoj. Brojne su nedoumice s kojima se farmaceuti dnevno susreću u ovom dijelu ljekarničke djelatnosti. Postojeći stručni priručnici do određene mjere pružaju smjernice za osiguranje kakvoće galenskih pripravaka, ali kako nemaju zakonsku snagu upitno je koliko se slijede u praksi. Inicijative europskih institucija koje preporučuju implementaciju *Rezolucije CM/ ResAP(2011)1 o osiguranju zahtjeva kakvoće i sigurnosti farmaceutskih pripravaka*

Tablica 2. Popis uzoraka, parametara ispitivanja i neodgovarajućih rezultata pilot studije

UZORAK	PARAMETRI ISPITIVANJA	REZULTATI – NE OGOVARA
Etanol 70 % V/V	izgled, deklaracija	7/9 (77,8 %) ne odgovara deklaracija
	sadržaj etanola (denzitometar oscilacijskog tipa)	6/9 (66,7 %) ne odgovara sadržaj etanola
	sadržaj metanola (semikvantitativno)	1/9 (11,1 %) ne odgovara
	apsorbancija (UV-VIS spektrofotometar)	sadržaj onečišćenja
Otopina vodikova peroksida 3 %	izgled, deklaracija	7/9 (77,8 %) ne odgovara deklaracija
	sadržaj vodikovog peroksida (volumetrijski)	1/9 (11,1 %) ne odgovara
	pH-vrijednost (potenciometrijski)	pH vrijednost
Dječja mast	izgled, deklaracija	11/11 (100%) ne odgovara deklaracija
	sadržaj vode (gravimetrijski)	9/11 (81,8%) ne odgovara
	pH-vrijednost (potenciometrijski)	izgled
	peroksidni broj (volumetrijski)	1/11 (9,1%) ne odgovara
	kiselinski broj (volumetrijski)	peroksidni broj
	identifikacija i sadržaj boratne kiseline (volumetrijski)	2/11 (18,2 %) sadrži boratnu kiselinu nedozvoljenu u proizvodima za djecu do 3 godine
	sadržaj žarnog ostatka (gravimetrijski)	
	sadržaj konzervansa (parabena/sorbata/benzoata u nekim uzorcima, HPLC)	
	mikrobiološka ispravnost	
Hidratantna krema	izgled, deklaracija	5/5 (100 %) ne odgovara deklaracija
	sadržaj vode (gravimetrijski)	
	pH-vrijednost (potenciometrijski)	
	peroksidni broj	2/5 (40,0 %) ne odgovara
	kiselinski broj	izgled
	sadržaj žarnog ostatka (gravimetrijski)	2/5 (40,0 %) ne odgovara
	sadržaj konzervansa (parabena/sorbata/benzoata u nekim uzorcima, HPLC)	peroksidni broj
	mikrobiološka ispravnost	

izrađenih u ljekarnama za posebne potrebe bolesnika u nacionalna zakonodavstva put je koji bi trebalo slijediti, u okvirima vlastitih potreba i mogućnosti. O ovim i o mnogim drugim otvorenim pitanjima vezano za ljekarničku izradu galenskih pripravaka valjalo bi pokrenuti dijalog unutar strukovnih udruženja, akademske zajednice i regulatora.

Quality assurance and quality control of pharmacy preparation (official formula)

J. Jelaska, B. Nigović

Abstract

According to the Medicinal Product Act, the official formula in Croatia can be prepared in pharmacies as well as in official formula laboratories and can be placed on the market without marketing authorization. By reviewing Croatian legislation, one can notice the absence of the regulatory framework when referring to the official formula preparation. The ordinances projected by the Medicinal Products Act and the Act on Pharmacy have not been enacted by the time this paper was written. The existing professional guides do not provide enough information concerning their preparation and quality control.

The preparation and quality assurance of pharmacy formulations are subjects of national regulation, therefore there are significant differences concerning the extent and the mode of their regulation on the European level. However, in the majority of the European countries, there is a strong regulatory base for this sphere of pharmacy profession.

On the European level, the need for identifying those differences has been recognized. In order to harmonize the regulations, Committee of Ministers of the Council of Europe adopted the Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. It is recommended to transpose those guidelines into national legislations.

There are no reports on the quality of pharmacy preparations in Croatia so far. In this paper the results of the pilot study on quality control of pharmacy preparations are presented (both official formula and cosmetic products). The preparations were analyzed in the Laboratory of the quality control of the official formula and identification of the medicinal substances of Pharmacy of Split-Dalmatian County. The samples were obtained by mystery shopping. The scope of the present study was to determine the quality of two kinds of official and cosmetic preparations prepared in 13 public pharmacies in 5 Croatian towns. According to the results of the study, on the limited number of samples, one can conclude that efficient and effective quality assurance and quality control system has not been established yet.

1. Lowey A, Jackson M. Handbook of Extemporaneous Formulation – A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press, 2010.
2. United States Pharmacopeia USP 34 – National Formulary 29. Chapter <1163> Quality assurance in pharmaceutical compounding. Baltimore: United States Pharmacopeial Convention, 2011.
3. Resolution CM/ResAP(2011) on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&>, datum pristupa: 21.1.2016.
4. Vuleta G, Pantelić I, Savić S. Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost. Arh. farm. 2013; 63:129–146.
5. Anon. Baby dies after peppermint water prescription for colic. Pharm. J. 1998; 260:768.
6. Haroche A. Epilogue judiciaire de l'affaire des gélules amaigrissantes à base d'extraits thyroïdiens. JIM.fr. objavljeno 6.2.2013. [http://www.jim.fr/medecin/pratique/recherche/e-docs/epilogue judiciaire de laffaire des gelules amaigrissantes a base dextraits thyroïdiens_137082/document actu pro.phtml](http://www.jim.fr/medecin/pratique/recherche/e-docs/epilogue_judiciaire_de_laffaire_des_gelules_amaigrissantes_a_base_dextraits_thyroïdiens_137082/document_actu_pro.phtml), datum pristupa: 22.1.2016.
7. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs *R D*. 2013; 13:1–8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections – Resources for Laboratories. <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/laboratory/index.html>, datum pristupa: 22.1.2016.
9. United States Food and Drug Administration. Report: Limited FDA Survey of Compounded Drug Products. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm155725.htm>, datum pristupa: 25.1.2016.
10. United States Food and Drug Administration. Pharmacy Compounding. 2006 Limited FDA Survey of Compounded Drug Products. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm204237.htm>, datum pristupa: 25.1.2016.
11. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13 i 90/14)
12. Zakon o ljekarništvu (Narodne novine, br. 121/03, 35/08 i 117/08)
13. Pravilnik o minimalnim uvjetima u pogledu prostora, radnika i medicinsko-tehničke opreme za obavljanje zdravstvene djelatnosti (Narodne novine, br. 61/11 i 128/12)
14. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (Narodne novine, br. 56/14)
15. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (Narodne novine, br. 86/13)
16. Hrvatska ljekarnička komora: Pravila dobre ljekarničke prakse (3.1997, 1.2010, 9.2011, 5.2012., 12.2014 i 9.2015). <http://www.hljk.hr>, datum pristupa: 22.1.2016.
17. Bećirević Laćan M, Begović-Dolinić V, Buhač I, Colnago F, Jurišić B, Medić-Šarić M, Nevečeral M, Smolčić-Bubalo A, Šušteršić T, Vrsalović M. Formulae Magistrales Croatiae, Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora, 2010.
18. Grdinić V. Potvrde identiteta: farmaceutske tvari i ljekoviti pripravci. Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora, 2011.
19. Grdinić V. Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće. Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora, 2012.
20. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenog 2001. o Zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi. Official Journal of the European Communities 311, 28.11.2011.

21. Dodds-Smith I, Valverde S. The supply of unlicensed medicines. poglavlje u The Textbook of Pharmaceutical Medicine 6th ed. Griffin JP. ur. New York: Wiley-Blackwell; 2009, 331–346.
22. Carvalho MJ, Tuleu C, Taylor KMG. Current compounding practices in Europe. IJPC 2008; 12:94–97.
23. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM): European cooperation and synergy in quality standards beyond the EU Pharmacopoeia. <http://www.edqm.eu/site/proceedings-international-conference-83.html>, datum pristupa: 15.2.2013.
24. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, Huse J, Kalcher C, Landgraf C, Neerup Handlos V, Walser S. Abridged Survey Report on Quality and Safety Assurance Standards for the Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. Pharmaeuropa. 2010, 22: 405–413.
25. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM): Expert workshop »Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy – prepared medicinal products for the needs of patient«. https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_care.pdf, datum pristupa: 25.1.2016.
26. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in Healthcare establishments. http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf, datum pristupa: 26.1.2016.
27. EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/>, datum pristupa: 26.1.2016.
28. British pharmacopoeia 2012. Volume V Supplementary chapters SC V Unlicensed medicines. London: British Pharmacopoeia Commission, 2011.
29. British pharmacopoeia 2012. Volume III General monographs: Unlicensed medicines. London: British Pharmacopoeia Commission, 2011.
30. Tuleu C, Marques J, Yeung V, Wong ICK. Extemporaneous manipulation of drugs in a paediatric hospital pharmacy: an audit. Int. J. Pharm. Pract. 2003; 11:R78.
31. Code de la santé publique: Médicaments à usage humain. Article L5121-1 (2011) <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&idSectionTA=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131208>, datum pristupa: 27.1.2016.
32. Bonnes pratiques de préparation. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf, datum pristupa: 27.1.2016.
33. Pharmacopée française 11ème édition. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopoe-francaise-Plan-Preambule-index>, datum pristupa: 28.1.2016.
34. Mélanges pour tisanes pour préparations officinales, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf, datum pristupa: 28.1.2016.
35. Decreto legislativo n. 219, Gazzetta Ufficiale 142/2006 suppl.ord. n.153 http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data PubblicazioneGazzetta=2006-06-21&atto.codiceRedazionale=006G0237&elenco30giorni=false, datum pristupa: 29.1.2016.

36. Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, 12 ed. Roma: Poligrafico dello Stato, 2008.
37. Decreto ministeriale 18-11-03, Gazzetta Ufficiale n.11/2004. Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali. http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2004-01-15&atto.codiceRedazionale=04A00260&elenco30giorni=false, datum pristupa: 29.1.2016.
38. Decreto ministeriale 22-06-05, Gazzetta Ufficiale n.210/2005. http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2005-09-09&atto.codiceRedazionale=05A08747, datum pristupa: 2.2.2016.
39. Arrêté royal portant instructions pour les pharmaciens, Moniteur belge, 2009. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2009012132&table_name=loi, datum pristupa: 29.7.2013.
40. Guide des bonnes pratiques pharmaceutiques officinales. Agence Federale des Medicaments et des Produits de Santé (AFMPS). http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2009-01-21-guide-BPO_tcm291-37383.pdf, datum pristupa: 3.2.2016.
41. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS): La liste des matières premières autorisées. http://www.fagg-afmps.be/en/veterinary_use/particular_products/raw_materials/authorised_raw_materials/list_authorised_raw_materials/, datum pristupa: 2.2.2016.
42. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS): Formulaire Thérapeutique Magistral (TMF) Edition 2010. http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/distribution/Formulaire_Therapeutique_Magistral/, datum pristupa: 2.2.2016.

Primljeno 2. ožujka 2016.