

# Izazovi u formulaciji multivitaminsko-mineralnih pripravaka

---

**Vidović, Lorena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**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:163:414428>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Lorena Vidović**

**Izazovi u formulaciji multivitaminsko-mineralnih  
preparata**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom dr.sc. Kristine Radić.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Kristini Radić na stručnoj pomoći pruženoj tijekom izrade ovog Diplomskog rada.

Posebnu zahvalu upućujem roditeljima koji su me podržavali tijekom cijelog razdoblja studiranja i uvijek vjerovali u mene.

Zahvaljujem se i svom dečku na ljubavi i strpljenju kojim me pratio na mom putu do stjecanja diplome.

Na kraju upućujem zahvalu ostaloj obitelji, kao i prijateljima, koji se me poticali u ostvarenju mojih želja i planova.

## Sadržaj:

1. Uvod.....	1
1.1. Vitamini i minerali.....	1
1.2.1. Povijesni pregled otkrića vitamina i minerala.....	1
1.2.2. Podjela vitamina .....	2
1.2.3. Podjela minerala.....	3
1.2.4. Preporučeni dnevni unos vitamina i minerala.....	4
1.2. Deficit mikronutrijenata.....	7
1.3. Dodaci prehrani .....	8
1.4. Multivitaminsko-mineralni pripravci .....	9
1.5. Upotreba MVMP-a u praksi.....	10
1.6. Rizici upotrebe MVMP-a .....	12
1.7. Formulacija multivitaminsko-mineralnih pripravaka.....	14
1.7.1. Važnost poznavanja formulacija MVMP-a u ljekarničkoj praksi.....	15
1.7.2. Izazovi u formulaciji MVMP-a.....	15
2. Obrazloženje teme .....	17
3. Materijali i metode.....	18
4. Rezultati i rasprava.....	19
4.1. Izazovi i rješenja u formulaciji MVMP-a.....	19
4.2. Stabilnost .....	21
4.3. Topljivost .....	21
4.4. Međusobne interakcije u multikomponentnim pripravcima .....	22
4.5. Izazovi u formulaciji pojedinih sastavnica MVMP-a.....	23
4.5.1. Vitamini toplivi u vodi.....	23
4.5.1.1. Vitamin B <sub>1</sub> .....	24
4.5.1.2. Vitamin B <sub>2</sub> .....	24
4.5.1.3. Vitamin B <sub>3</sub> .....	25
4.5.1.4. Vitamin B <sub>5</sub> .....	25
4.5.1.5. Vitamin B <sub>6</sub> .....	26
4.5.1.6. Vitamin B <sub>7</sub> .....	26
4.5.1.7. Vitamin B <sub>9</sub> .....	27
4.5.1.8. Vitamin B <sub>12</sub> .....	28

4.5.1.9. Vitamin C .....	28
4.5.2. Vitamini topivi u mastima .....	29
4.5.2.1. Vitamin A .....	29
4.5.2.2. Vitamin D .....	30
4.5.2.3. Vitamin E .....	31
4.5.2.4. Vitamin K.....	32
4.5.3. Minerali .....	33
4.5.3.1. Kalcij .....	33
4.5.3.2. Fosfor .....	34
4.5.3.3. Natrij .....	34
4.5.3.4. Kalij .....	35
4.5.3.5. Kloridi.....	35
4.5.3.6. Magnezij .....	35
4.5.3.7. Mikroelementi (minerali u tragovima) .....	35
4.6. Tehnike korištene u formulaciji MVMP-a .....	36
4.6.1. Redukcija ukupnog udjela vode u formulaciji .....	36
4.6.2. Dodatak antioksidansa .....	38
4.6.3. Primjena kelirajućih agensa .....	38
4.6.4. Oblaganje i enkapsulacija.....	39
4.6.5. Liofilizacija .....	40
4.6.6. Primjena adsorbensa .....	40
5. Zaključci.....	42
6. Popis kratica, oznaka i simbola .....	43
7. Literatura .....	44
8. Sažetak/Summary .....	47

## 1. Uvod

### 1.1. Vitamini i minerali

#### 1.1.1. Povijesni pregled otkrića vitamina i minerala

Prije više od 100 godina uočeno je da nisu samo makronutrijenti, u koje ubrajamo masti, ugljikohidrate i proteine, nužni za funkcioniranje organizma. Primijećeno je da su mikronutrijenti koji se unose prehranom, nužni za održavanje zdravlja. Vitamini i minerali se ubrajaju u mikronutrijente (Ronis i sur., 2017).

Pojam „vitamini“ je prvi put upotrijebljen 1912. godine od strane poljskog biokemičara Casimira Funka. Taj je znanstvenik iz mekinje riže izolirao supstancu koju je nazvao „vitamine“ primijetivši da pozitivno djeluje na izlječenje od bolesti beri-beri. U članku „*The etiology of the deficiency diseases*“ iznosi svoje otkriće o važnosti prevencije bolesti koje se javljaju uslijed nedostatka određenih tvari u organizmu. Navedene je tvari imenovao vitaminima (Funk, 1912). Vitamini su organski spojevi koji se ne sintetiziraju izravno u ljudskom organizmu, već se unose hranom i dodacima prehrani. Ljudskom su organizmu potrebni u malim količinama za odvijanje normalnih metaboličkih funkcija (Herness i sur., 2021).

Prvi vitaminski pripravak koji je sadržavao vitamin C proizveden je davne 1934. godine od strane kompanije Hoffmann-La Roche. Vitamini su se potom počeli proizvoditi kemijskom sintezom, fermentacijom ili pak ekstrakcijom iz prirodnih izvora, a najveći su izazov u tehnološkom smislu predstavljali vitamini topljivi u mastima (Teleki i sur., 2013).

Otkriće prisustva minerala u hrani vezano je uz razvoj instrumentalnih analitičkih metoda, pa je tako 1929. godine primjenom emisijske spektroskopije otkriveno nekoliko elemenata koji u tragovima mogu biti zastupljeni u hrani. Navedenom je metodom otkriveno da kravlje mlijeko sadrži veće količine kalcija, magnezija, fosfora, natrija i kalija, te se uz njih u tragovima mogu naći stroncij i vanadij, kao i ranije otkriveni željezo, bakar, cink i mangan. Drugim postupcima pronađeni su još jod i klor čime započinje i otkrivanje elemenata u tragovima prisutnih u prehrambenim namirnicama. Istraživanja vezana uz učinak pojedinih elemenata na organizam provodila su se na životinjama tijekom prve polovice 20. stoljeća (Carpenter, 2003).

### 1.1.2. Podjela vitamina

Vitamine je s obzirom na topljivost moguće podijeliti na vitamine topive u vodi te vitamine topive u mastima (Tablica 1). U vitamine topive u mastima ubrajaju se: vitamin A, vitamin D, vitamin E i vitamin K. U vitamine topive u vodi ubrajaju se vitamini B kompleksa i vitamin C (Ausberg i Hoag, 2008). Podjela vitamina na vitamine topive u vodi i vitamine topive u mastima je važna za razumijevanje njihova djelovanja, bioraspoloživosti i skladištenja u organizmu. Vitamini topivi u vodi djeluju unutar citosola stanice ili u izvanstaničnoj tekućini kao što je krv. Vitamini topivi u masti djeluju uglavnom unutar staničnih membrana, odnosno fosfolipidnog dvosloja gdje ostvaruju svoju antioksidativnu ulogu štiteći stanicu od negativnog djelovanja slobodnih radikala. Vitamini topivi u mastima mogu djelovati i na gensku ekspresiju u samoj jezgri stanice. Vitamini topivi u vodi se razlikuju od vitamina topivih u mastima u načinu apsorpcije u organizam. Vitamini topivi u vodi se iz tankog crijeva apsorbiraju direktno u krvotok. Za razliku od njih, vitamini topivi u mastima prvo stvaraju hilomikrone udružujući se sa masnim kiselinama iz hrane. Tako stvoreni hilomikroni prvo ulaze u limfni sustav, pomoću kojeg dolaze u krvotok. Krvotokom dalje putuju do jetre. Bioraspoloživost vitamina topivih u mastima uvelike ovisi o konzumiranoj hrani, pa je moguće zaključiti da će se veća količina vitamina topivih u mastima apsorbirati pri konzumaciji masnijeg obroka. Vitamini topivi u mastima, za razliku od vitamina topivih u vodi, imaju sposobnost skladištenja u organizmu, točnije u jetri i masnom tkivu. Tako stvorene zalihe omogućavaju oslobađanje vitamina A, D, E i K iz depoa ukoliko postoji potreba organizma za navedenim vitaminima uslijed smanjenog unosa hranom. Sposobnost skladištenja povezana je i sa povećanim rizikom nastanka toksičnosti koja se može javiti uslijed konzumacije prevelikih količina vitamina topivih u mastima. S druge strane, vitamini topivi u vodi se ne skladište u organizmu pa su mogući njihovi učestaliji deficiti. Iz toga proizlazi važnost svakodnevnog unosa vitamina B kompleksa i vitamina C prehranom ili dodacima prehrani. Toksičnost ove skupine vitamina puno je rjeđa pojava jer se brzo izlučuju urinom iz organizma. Povećan je rizik toksičnosti pri unosu iznimno velikih količina vitamina dodacima prehrani (Callahan i sur., 2020).

Tablica 1. Podjela vitamina s obzirom na topljivost

Vitaminski topivi u vodi	Vitaminski topivi u masti
Vitamin C- askorbinska kiselina	Vitamin A- retinoidi
Vitaminski B kompleksa: B <sub>1</sub> - tiamin B <sub>2</sub> - riboflavin B <sub>3</sub> - niacin B <sub>5</sub> - pantotenska kiselina B <sub>6</sub> - piridoksin B <sub>7</sub> - biotin B <sub>9</sub> - folati B <sub>12</sub> - cijanokobalamin	Vitamin D D <sub>2</sub> -ergokalciferol D <sub>3</sub> - kolekalciferol
	Vitamin E- tokoferol
	Vitamin K K <sub>1</sub> - filokinon K <sub>2</sub> - menakinon

### 1.1.3. Podjela minerala

Minerali su mikronutrijenti anorganskog podrijetla. Minerali se, kao i vitamini, nazivaju esencijalnim tvarima budući da ih ljudski organizam ne može samostalno sintetizirati. Iznimno su važni za održavanje zdravlja, a ljudi ih u organizam unose prehranom. Jednako kao i vitamini, minerali ne doprinose energetske, odnosno kalorijske unosi. Minerali se mogu pronaći u hrani biljnog podrijetla, ali i u namirnicama životinjskog podrijetla u koje dospijevaju prehranom te životinje, koja se za života hranila biljnom hranom. Osim prehranbenim namirnicama, neke od minerala je moguće unijeti u organizam i pijenjem vode. Mineralni sastav tla i vode ovisi o geografskom smještaju. Minerali važni za ljudski



organizam dijele se na makroelemente i mikroelemente (minerale u tragovima). Dnevni unos makroelemenata treba biti veći od 100 mg, dok je za mikroelemente dostatan unos manji od 100 mg dnevno. U makroelemente se ubrajaju: natrij, kalij, kloridi, kalcij, fosfor, sumpor i magnezij. Mikroelementi (minerali u tragovima) su: željezo, cink, jod, krom, selen, fluoridi, mangan i molibden (Tablica 2). Minerale je potrebno svakodnevno unositi u organizam, budući da ih organizam gubi fiziološkim procesima kao što su disanje, znojenje i probava (Callahan i sur., 2020).

Tablica 2. Podjela minerala važnih za ljudski organizam

<b>Minerali</b>	
<b>Makroelementi</b>	<b>Mikroelementi (minerali u tragovima)</b>
Natrij	Željezo
Kalij	Jod
Kloridi	Cink
Kalcij	Krom
Fosfor	Selen
Sumpor	Fluoridi
Magnezij	Mangan
	Molibden

#### 1.1.4. Preporučeni dnevni unos vitamina i minerala

Preporučeni dnevni unos brojčana je vrijednost koja se često označava kraticom RDA (engl. *Recommended Dietary Allowance*). Utemeljena je i definirana od strane Odbora za hranu i prehranu (engl. *Food and Nutrition Board*) Nacionalne akademije znanosti (engl. *National Academy of Science*) 1941. godine ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)). RDA vrijednost sugerira količinu hranjivih tvari koja je potrebna za zadovoljavanje nutritivnih potreba gotovo čitave zdrave populacije ljudi. Definirana je RDA vrijednost pojedinih nutrijenata za žene i za muškarce, kao i za različite dobne skupine, trudnice i dojilje. Najnovije se prehrambene smjernice baziraju na prehrambenom referentnom unosu. Prehrambeni referentni unos označava se kraticom DRI (engl. *Dietary Recommended Intake*) te obuhvaća 4 različite vrijednosti: preporučeni dnevni unos (RDA), standardnu procijenjenu prosječnu potrebu (EAR engl. *Estimated Average*

*Requirement*), adekvatni unos (AI engl. *Adequate Intake*) i podnošljivu gornju granicu unosa (UL engl. *Tolerable Upper Intake Level*). Adekvatan unos (AI) se temelji na promatranom unosu hranjive tvari po skupini zdravih pojedinaca, a uspostavlja se samo kada se RDA ne može utvrditi. Sukladno tome, za pojedinu hranjivu tvar definiran je ili RDA ili AI. Treća vrijednost je podnošljiva gornja granica unosa (UL) koja predstavlja najviši dnevni unos hranjive tvari za koji je vjerojatno da neće dovesti do toksičnosti u gotovo čitavoj populaciji ljudi. Unosom višim od vrijednosti UL-a povećava se rizik od neželjenih nuspojava. Posljednji parametar DRI standarda je procijenjena prosječna potreba (EAR). EAR vrijednost je procijenjena količina hranjive tvari koja bi trebala zadovoljiti potrebe polovice svih zdravih pojedinaca u populaciji. Iz navedenih definicija proizlazi da su RDA, AI i UL prehrambene smjernice za pojedince, za razliku od EAR vrijednosti koja se odnosi na populaciju. Smjernice su različite za žene i muškarce, osobe različite životne dobi te za posebna stanja kao što su trudnoća i dojenje. Smjernice su podložne promjenama, a jedan od najznačajnijih čimbenika koji bi mogao biti uzrok bržoj promjeni jesu saznanja o bioraspoloživost nutrijenata. Naime, bioraspoloživost nutrijenata nije jednaka ako se isti nutrijent unosi hranom ili dodatkom prehrani. Također, u samom organizmu pojedinca mogu se javiti interakcije između različitih nutrijenata, kao i interakcije nutrijenata s lijekovima koje osoba primjenjuje ([www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Tablica 3. Preporučeni dnevni unos vitamina prema „D-A-CH *reference*“ (izvor podataka: [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr) )

<b>Vitamin</b>	<b>Preporučeni dnevni unos prema „D-A-CH <i>reference</i>“ za odrasle osobe ženskog spola</b>	<b>Preporučeni dnevni unos prema „D-A-CH <i>reference</i>“ za odrasle osobe muškog spola</b>
Vitamin A- retionoidi	0,8 mg-RE	1,0 mg-RE
Vitamin C- askorbinska kiselina	95 mg	110 mg
Vitamin D- ergokalciferol i kolekalciferol	20 µg	20 µg
Vitamin E - tokoferol	12 mg	15 mg

Vitamin K - filokinon i menakinon	60 - 65 µg	70 - 80 µg
Vitamin B <sub>1</sub> - tiamin	1,0 mg	1,1 - 1,2 mg
Vitamin B <sub>2</sub> – riboflavin	1,0 - 1,1 mg	1,3 - 1,4 mg
Vitamin B <sub>3</sub> - niacin	11 - 13 mg-NE	14 - 16 mg-NE
Vitamin B <sub>6</sub> - piridoksin	1,2 mg	1,4 - 1,6 mg
Vitamin B <sub>9</sub> - folati	300 µg	300 µg
Vitamin B <sub>12</sub> - cijanokobalamin	3 µg	3 µg
Vitamin B <sub>5</sub> - pantotenska kiselina	6 mg	6 mg
Vitamin B <sub>7</sub> - biotin	30 - 60 µg	30 - 60 µg

- RE - 1 mg retinol ekvivalenta = 6 mg all-trans-β-karotena = 12 mg provitamina drugih α-karotenoida = 1 mg retinol = 1,15 mg all-trans-retinilacetata = 1,83 mg all-trans-retinilpalmitata; 1 IU = 0,3 µg retinola
- NE - 1 mg niacin ekvivalenta = 1 mg niacina = 60 mg triptofana

Tablica 4. Preporučeni dnevni unos minerala prema „D-A-CH reference“ ( izvor podataka: [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr) )

<b>Mineral</b>	<b>Preporučeni dnevni unos prema „D-A-CH reference“ za odrasle osobe ženskog spola</b>	<b>Preporučeni dnevni unos prema „D-A-CH reference“ za odrasle osobe muškog spola</b>
Kalcij	1 000 - 1 200 mg	1 000 - 1 200 mg
Bakar	1,0 - 1,5 mg	1,0 - 1,5 mg
Jod	150 µg	150 µg
Željezo	10 - 15 mg	10 - 12 mg
Magnezij	300 - 350 mg	350 - 400 mg
Molibden	50 - 100 µg	50 - 100 µg
Fosfor	700 - 1250 mg	700 - 1250 mg
Selen	60 µg	70 µg

Cink	7 mg	10 mg
Kalij	2000 mg	2000 mg
Natrij	550 mg	550 mg
Kloridi	830 mg	830 mg
Krom	30 - 100 µg	30 - 100 µg
Fluor	2,9 - 3,1 mg	3,2 - 3,8 mg
Mangan	2,0 - 5,0 mg	2,0 - 5,0 mg

## 1.2. Deficit mikronutrijenata

Deficit mikronutrijenata kroz duži vremenski period dovodi do poremećaja određenih funkcija organizma i razvoja brojnih kroničnih bolesti (Biesalski i Tinz, 2016). Istraživanjem provedenim u Europi, koje je obuhvatilo 13 zemalja utvrđen je nedostatan unos vitamina C, vitamina D i vitamina B<sub>12</sub>. Osim vitamina, u navedenoj populaciji sudionika čiji je starosni raspon bio od 19 do 64 godine, ispitivao se i unos minerala. Zabilježen je prenizak unos kalcija i selen. U populaciji osoba starijih od 64 godine, unos vitamina D i kalcija bio je još kritičniji. Podaci dobiveni navedenim istraživanjima ukazuju na nedostatak mikronutrijenata (engl. *micronutrient gap*) u općoj populaciji, dok su posebno osjetljiva populacija stariji od 65 godina. Osim starijih osoba, u rizične grupe spadaju i osobe niskih primanja i osobe jednolične prehrane (Biesalski i Tinz, 2016).

Nedostatak mikronutrijenata može se javiti i kod specifičnih grupa ljudi, na primjer uslijed hemodijalize, metaboličkih abnormalnosti koje se javljaju kao posljedica genetskog polimorfizma ili zbog alkoholizma. Također, specifični načini života mogu dovesti do deficita pojedinih vitamina pa tako uslijed nedostatnog izlaganja sunčevom zračenju onemogućena je sinteza vitamina D što dovodi do njegovog deficita (Ward, 2014).

Kod osoba koje boluju od kroničnih bolesti kao što su dijabetes, Chronova bolest, ulcerozni kolitis te bolesti krvožilnog sustave često se primjećuje deficit pojedinih vitamina ili minerala. Osobe koje pate od upalnih bolesti crijeva imaju izrazito oštećenu sluznicu gastrointestinalnog trakta što negativno djeluje na apsorpciju mikronutrijenata. Posljedično se javlja povišeni rizik od deficita vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D te željeza (Presscot i sur., 2018).

Kod osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2 često se javlja nedostatak magnezija, odnosno hipomagnezija koja može dovesti do pogoršanja primarne bolesti kao i do povećavanja rizika od dijabetičke retinopatije i kardiovaskularnih bolesti. Osim nedostatka magnezija, osobe koje

boluju od dijabetesa tipa 2 često imaju i nedostatak vitamina B<sub>1</sub>, odnosno tiamina. Stoga se preporuča suplementacija navedenim vitaminom kako bi se smanjile komplikacije primarne bolesti. Pacijentima na terapiji metforminom mogla bi se preporučiti i suplementacija folatima. Suplementaciju vitaminom B<sub>12</sub> u navedenoj populaciji je potrebno dodatno istražiti (Presscot i sur., 2018).

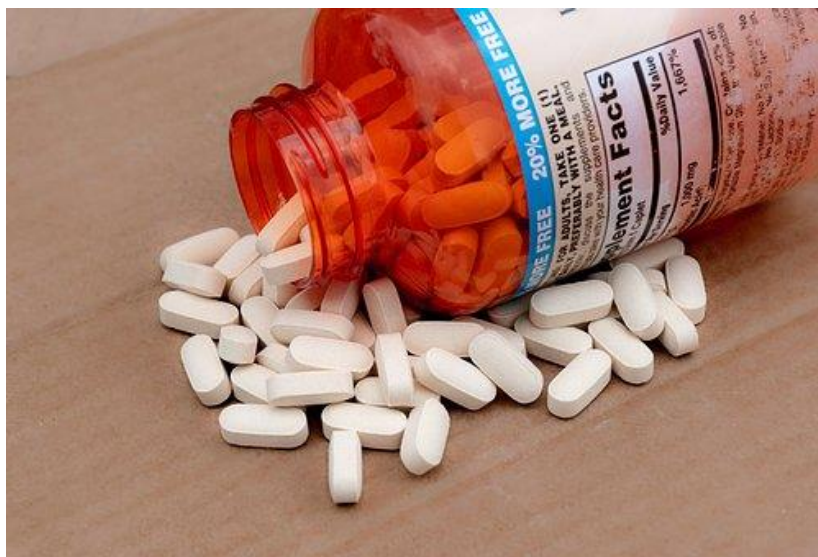
Najraniji simptomi vitaminske deficijencije izrazito su nespecifični, a utvrđivanje deficita određenih vitamina provodi se krvnim pretragama. No, s obzirom na činjenicu da je zadaća krvi prijenos mikronutrijenata do stanica i tkiva te da većina mikronutrijenata djeluje u svim tkivima (Ward, 2014), samim krvnim pretragama ne može se uvijek dobiti potpuno jasna slika o potencijalnom deficitu (Biesalski i Tinz, 2016). Stoga se u procjeni deficita često ispituje i povijest prehranbenih navika pojedinca, pa s obzirom na tip prehrane je moguće utvrditi nedostatak određenog mikronutrijenta (Furlong i Truswell, 2004).

### 1.3. Dodaci prehrani

Prema američkim dijetetskim smjernicama (DGA- engl. *Dietary Guidelines for Americans*) prehranbene potrebe trebale bi se zadovoljiti pravilnom i raznolikom prehranom. Međutim, u nekim slučajevima unos nutrijenata hranom nije dostatan te se dodacima prehrani može nadoknaditi njihov nedostatak (Augustin i Sanguansri, 2012). Dodaci prehrani su proizvodi koji služe kao koncentrirani izvori hranjivih tvari s ciljem nadopunjavanja prehrane pojedinca. Prema *The US Dietary Supplement Health and Education Act* oni mogu sadržavati vitamine, minerale, biljne ekstrakte, aminokiseline, metabolite ili njihove kombinacije (Public Law 103-417, 1994).

Upotreba dodataka prehrani koji sadrže esencijalne vitamine i minerale postala je česta praksa u suvremenom svijetu (Slika 1) iako je dokazano da raznolika i uravnotežena prehrana ostaje najbolji izvor i vitamina i minerala. Razlog su nepravilne prehranbene navike i konzumacija hrane siromašne hranjivim tvarima što neminovno dovodi do nedostataka određenih vitamina i minerala te s njima povezanih poremećaja. Fenomen pod nazivom "skrivena glad" (engl. *Hidden hunger*) opisuje stanje u kojem osoba unosi dovoljno ili čak prekomjerno kalorija, ali nedovoljno mikronutrijenata (Ward, 2014).

Dodaci prehrani mogu biti u tekućem ili čvrstom dozirnomo obliku. Najzastupljeniji oblici na tržištu su tablete, kapsule, pastile, vrećice praha, ampule tekućine te bočice na kapaljku.



Slika 1. Dodatak prehrani (slika preuzeta sa [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com) )

#### 1.4. Multivitaminsko-mineralni pripravci

Proizvodnja multivitaminskih i multimineralnih pripravaka u Sjedinjenim Američkim Državama započinje ranih šezdesetih godina prošlog stoljeća, prvenstveno od strane vodećih farmaceutskih kompanija. Takvi su se pripravci smatrali kvazi-lijekovima te su uglavnom bili namijenjeni trudnicama i djeci. Nedugo zatim, multivitaminsko-mineralni pripravci (MVMP) gube svoje mjesto u monografiji američke farmakopeje. Posljedica navedene promjene bio je ulazak na tržište velikog broja sličnih pripravaka koji sadrže različite vitamine i minerale (Ausberg i Hoag, 2008). Takva situacija još i danas vlada na američkom ali i europskom tržištu.

Multivitaminsko-mineralni pripravci (MVMP) su danas najčešće korišteni dodaci prehrani u Sjedinjenim Američkim Državama prema podacima prikupljenim istraživanjem *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). NHANES navodi da 52% odraslog stanovništva Sjedinjenih Američkih Država redovito konzumira dodatke prehrani, dok 32% odrasle populacije konzumira MVMP (White, 2019).

Unatoč iznimnoj zastupljenosti MVMP-a, kako na policama ljekarni, tako i u domovima opće populacije, teško ih je jednoznačno definirati. NIH- *National Institutes of Health State of the Science Panel* postavlja definiciju MVMP prema kojoj takav pripravak mora sadržavati minimalno 3 vitamina i minerala, bez biljnih ekstrakata, hormona ili lijekova (Berg i sur., 2009). Postoje i druge definicije koje naglašavaju kako se multivitaminskim pripravkom ne može smatrati pripravak koji sadrži npr. samo vitamine B kompleksa (Ward, 2014).

Svaki sastojak prisutan u MVMP-u mora biti u dozi nižoj od podnošljive gornje granice unosa (najveća dnevna doza određenog nutrijenta koja ne predstavlja rizik od neželjenog djelovanja na zdravlje većine zdrave populacije). Maksimalan dnevni unos ne smije izazivati neželjene posljedice po zdravlje pojedinca. Većina MVMP namijenjena je za primjenu jednom dnevno te sadrži vitamine i minerale u količinama koje odgovaraju RDA ili AI. Takvi MVMP jednostavnih, bazičnih formulacija namijenjeni su općoj populaciji te se svojim sastavom i formulacijom razlikuju od pripravaka kreiranih za potrebe specifičnih populacija kao što su trudnice, djeca ili starije osobe (Biesalski i Tinz, 2016). MVMP su prvenstveno namijenjeni osobama neuravnotežene prehrane ili osobama koje zbog određenih zdravstvenih stanja podliježu nutritivnim restrikcijama (Furlong i Truswell, 2004).

### 1.5. Upotreba MVMP-a u praksi

Uloga MVMP-a nije prevencija i liječenje bolesti već isključivo oplemenjivanje svakodnevne prehrane. Unatoč definiciji, korisnici takvih pripravaka uglavnom navode da koriste suplemente u svrhu poboljšanja općeg zdravlja i prevenciju kroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, karcinomi i slabljenje kognitivne funkcije u starijoj životnoj dobi (Biesalski i Tinz, 2016).

No, primjena MVMP u svrhu prevencije kroničnih bolesti još uvijek nije poduprta znanstvenim dokazima te je i dalje u fokusu brojnih istraživanja. Problem pri tome predstavlja nehomogenost sastava pripravaka korištenih u istraživanjima i različitost vremenskog perioda korištenja pripravka (Ward, 2004). Stoga je veći je broj studija posvećen ispitivanju djelovanja individualnih vitaminskih suplemenata ili multikomponentnih suplemenata ali s manjim brojem različitih vitamina (Furlong i Truswell, 2004).

U MVMP se često, uz vitamine i minerale, dodaju i ostale tvari poput biljnih ekstrakata, aminokiselina ili omega-3 masnih kiselina pa mogu biti, osim za unaprjeđenje općeg zdravlja organizma, klasificirani i za različite namjene kao što su zdravlje očiju, unaprjeđenje funkcije imunskog sustava ili poboljšanje energetskog statusa (Comerford, 2013).

Smatra se da bi MVMP mogli biti korisni za zadovoljavanje nutritivnih potreba u osoba koje imaju nedostatak određenog mikronutrijenta te da bi se u tom slučaju mogla prevenirati stanja kao što su: anemija, defekti neuralne cijevi kod novorođenčadi te osteoporoza u žena u postmenopauzi. Suplementacija željezom se koristi za prevenciju i liječenje sideropenične

anemije dok se suplementacija vitaminom D i kalcijem koristi za održavanje zdravlje kostiju u žena u postmenopauzi (Augustin i Sanguansri, 2012).

Također, u određenim razdobljima života javljaju se povećane potrebe određenih mikronutrijenata koje se često ne mogu unijeti standardom prehranom. Tako je tijekom trudnoće potrebno unositi više željeza, a u zreloj životnoj dobi, nakon 50 godina, postoji povećana potreba za unosom vitamina B<sub>12</sub> (Ward, 2014).

Do danas je provedeno nekoliko studija kojima se ispituje djelotvornost multivitaminsko-mineralnih pripravaka, od kojih je najpoznatija i najreprezentativnija *Physicians' Health Study II (PHS II)* (Gaziano i sur., 2012). Provedenim se istraživanjem pratila povezanost suplementacije multivitaminima i pojavnost karcinoma te je zaključeno da se pojavnost karcinoma smanjila u ispitivanoj skupini muškaraca. No, petogodišnjim praćenjem opovrgnuta je prethodno uočena korist suplementacije.

Najznačajniji vitamini koji se povezuju sa smanjenjem rizika od kardiovaskularnih bolesti su vitamini B skupine za koje je poznato da smanjuju razine homocisteina, markera kardiovaskularnog rizika (Ward, 2004). 2013. godine je proveden sistematičan pregled kojim je utvrđena ograničena korist primjene MVMP-a te se odlukom USPSTF (engl. *The US Preventive Services Task Force*) radne skupine ne preporučaju u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja i karcinoma (Herness i sur., 2021.). No, postoje i istraživanja koja pokazuju da primjena MVMP-a koji sadrže 10 ili više mikronutrijenata može rezultirati pozitivnim učinkom na smanjenje rizika od razvoja karcinoma i katarakte u starijoj životnoj dobi (Ward, 2014).

Mikronutritivni status pacijenta također može biti poremećen zbog utjecaja pojedinih lijekova pa tako neki lijekovi direktno utječu na farmakokinetička svojstva mikronutrijenta zbog toga što imaju zajedničke metaboličke puteve i transportere. U farmakokinetička svojstva ubrajaju se: apsorpcija, distribucija, metabolizam te ekskrecija. Uslijed primjene lijekova može doći do fizioloških promjena u organizmu, što također ima značajan utjecaj na mikronutrijente. Poznat primjer je utjecaj antacida na apsorpciju minerala zbog sposobnosti keliranja (Presscot i sur., 2018).

Također, postoji mogućnost negativnog utjecaja inhibitora protonske pumpe i antagonista histaminskih 2 receptora na apsorpciju vitamina B<sub>12</sub>. Primjena određenih skupina lijekova, od kojih su najznačajniji diuretici, može dovesti do pretjeranog izlučivanja minerala iz organizma. Kao posljedica učestale primjene navedenih lijekova može se javiti hipokalijemija (Kjeldsen,



2010). S druge strane i mikronutijenti mogu utjecati na farmakokinetička i farmakodinamička svojstva lijekova ukoliko se istodobno primjenjuju (Presscot i sur., 2018).

Žene se češće nego muškarci izjašnjavaju kao redovite korisnice MVMP-a. Osobe višeg stupnja obrazovanja i općenito zdravijih životnih navika sklonije su primjeni MVMP-a. Rezultati dobiveni NHANES istraživanjem ukazuju da su osobe koje redovito konzumiraju MVMP češće sklone zdravijem načinu života i uravnoteženoj prehrani, za razliku od osoba koje ne primjenjuju navedene pripravke. Istraživanje koje je također provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama, te je uključivalo osobe starije životne dobi, daje rezultate koji ukazuju na smanjenje redovite konzumacije MVMP-a u navedenoj generaciji iako je primijećen neadekvatan unos mikronutrijenata kroz prehranu (Ward, 2014).

### 1.6. Rizici upotrebe MVMP-a

MVMP kao i ostali OTC (engl. *Over the Counter* ) pripravci lako su dostupni, kako u ljekarnama, tako i u specijaliziranim prodavaonicama. Korisnici uglavnom dobro toleriraju MVMP i utvrđeno je da takvi pripravci ne povećavaju rizik od smrtnosti. No ipak, primjena MVMP-a nosi određene rizike koje treba uzeti u obzir prilikom ljekarničkog savjetovanja, a tiče se prvenstveno doziranja i potencijalnih interakcija.

Iako su mikronutrijenti nužni za održavanje optimalnog zdravlja, unosom količina većih od podnošljive gornje granice unosa mogu se javiti neželjene posljedice. Unatoč tome, neki pripravci sadrže previsoke količine vitamina koje su nerijetko iznad RDA vrijednosti, a ponekad i iznad UL (Herness i sur., 2021). Prilikom unosa količina koje su veće od RDA i blizu UL postoji opasnost od pojave štetnog utjecaja.

Također, kod pojedinca koji prakticiraju pravilnu i raznoliku prehranu, dugotrajna upotreba MVMP-a koji sadrže dozvoljene količine vitamina i minerala može dovesti do neželjenih učinaka. No ipak, štetni učinci javljaju se češće kod primjene pojedinačnih vitamina ili minerala u previsokim dozama (Ronis i sur., 2018).

Suprotno spomenutome, poddoziranost određenih komponenti MVMP-a može predstavljati izazov u ljekarničkom savjetovanju u slučaju utvrđenih deficita (Biesalski i Tinz, 2016).

Toksičnost se uglavnom povezuje s konzumacijom previsokih doza antioksidativnih vitamina koji su topivi u mastima (Ronis i sur., 2018). Unos vitamina A u trudnoći bi trebao biti ograničen na 10 000 IU dnevno zbog rizika od teratogenosti, a sam vitamin A u pripravcima

namijenjenim trudnicama valjalo bi zamijeniti beta-karotenom, prekursorom vitamina A (Furlong i Truswell, 2004).

Toksičnost je iznimno rijetka u slučaju vitamina topivih u vodi. Vitamin B<sub>6</sub> u dozama koje premašuju 500 miligrama dnevno može dovesti do fotosenzitivnosti i neurotoksičnosti. U pacijenata starije životne dobi koji su primjenjivali multivitaminsko-mineralne suplemente primijećena je kronična senzorička polineuropatija povezana sa piridoksinom (vitaminom B<sub>6</sub>) (Ronis i sur., 2018).

Što se tiče minerala, toksičnost se može javiti uslijed konzumacije visokih doza željeza. Konzumacija previsokih doza navedenog minerala povezuje se s povećanim rizikom od hiperkromatoze. To je bolest povezana s oštećenjem jetre, a javlja se zbog poremećaja u skladištenju željeza. Dodatno je pogoršava konzumacija alkohola (Ronis i sur., 2018). Stoga se ženama u postmenopauzi i muškarcima ne preporuča primjena MVMP-a koji sadrže više od 8 miligrama željeza, dok ukupni unos tog minerala ne bi trebao premašiti 45 miligrama dnevno (Ward, 2014).

Primjena MVMP-a može dovesti do interakcija s lijekovima prisutnih u terapiji kao i do interakcija s drugim dodacima prehrani ukoliko se upotrebljavaju nesavjesno i bez prethodne konzultacije s liječnikom ili ljekarnikom (Augustin i Sanguansri, 2012).

Interakcije lijekova i mikronutrijenata najčešće ovise o početnom statusu mikronutrijenata prije početka terapije. Pojačani nadzor potreban je za pacijente koji su kritično bolesni, pacijente starije životne dobi ili pretile pacijente. Osim toga potrebno je obratiti pozornost i na primjenu bezreceptnih lijekova, funkciju bubrega i jetre te spol te trajanje terapije lijekom (Prescott i sur., 2018).

Najpoznatija interakcija između lijeka i mikronutrijenta je životno ugrožavajuća interakcija vitamina K i varfarina zbog povećavanja rizika od hemoragije. Stoga osobama koje započinju terapiju varfarinom valja savjetovati da nastave unositi otprilike jednake količine vitamina K kao i prije terapije. To znači da ne mijenjaju prehrambene obrasce i ne uvide dodatnu suplementaciju (Presscot i sur., 2018).

Pušači bi trebali izbjegavati konzumaciju MVMP-a s većom količinom vitamina A i njegovog prekursora beta-karotena zbog mogućeg negativnog utjecaja na povećanje rizika od raka pluća u navedenoj populaciji (Ward, 2014).

Pacijenti koji primjenjuju pripravke folne kiseline ili mineralne pripravke željeza uz antacide, trebali bi njihovu konzumaciju vremenski razdvojiti minimalno 2 sata. Slično vrijedi za primjenu kalcijeva citrata ili citrusnih sokova čija bi se konzumacija također trebala odvojiti od primjene antacida. Ovdje dolazi do izražaja uloga farmaceuta (Slika 2) u savjetovanju o adekvatnosti i načinu primjene dostupnih multivitaminsko-mineralnih suplemenata (Prescott i sur., 2018).



Slika 2. Važnost konzultacije s ljekarnikom prije početka primjene dodataka prehrani (slika preuzeta sa [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com) )

### **1.7. Formulacija multivitaminsko-mineralnih pripravaka**

Formulacija multikomponentnih pripravaka je iznimno složen proces, pogotovo kod pripravaka koji sadrže velik broj komponenti različitih fizikalno- kemijskih svojstva kao što su MVMP. S obzirom na njihovu široku primjenu, učestalost u ljekarničkoj praksi i raznolikost pripravaka, razumijevanje osnovnih izazova u formulaciji MVMP od iznimne je važnosti. Njihovo poznavanje osnažuje ljekarnike da daju preporuke utemeljene na dokazima, osiguraju sigurnost primjene, učinkovito educiraju pacijente i usmjeravaju ih u donošenju informiranih odluka vezanih uz upotrebu MVMP-a.

### **1.7.1. Važnost poznavanja formulacija MVMP-a u ljekarničkoj praksi**

Poznavanje formulacija MVMP-a omogućuje farmaceutu pravilnu procjenu sastava, kvalitete i bioraspoloživosti različitih proizvoda. Stoga se olakšava preporuka MVMP-a koji zadovoljavaju specifične prehrambene potrebe pacijenata, uzimajući u obzir čimbenike kao što su dob, spol, medicinska stanja i prehrambena ograničenja.

Nadalje, time je omogućena identifikacija potencijalnih interakcija lijekova i procjena sigurnosti kombiniranja MVMP-a s određenim lijekovima. Pritom se mogu dati smjernice za prilagodbu doza ili vremena primjene kako bi se smanjio rizik od nuspojava.

Dio ljekarničkog savjetovanja je edukacija pacijenata koja ima nezamjenjivu ulogu pri pravilnoj upotrebi MVMP-a. Pritom je važno naglasiti razloge za korištenje MVMP-a i pojasniti uloge specifičnih tvari u pripravku. Osim toga potrebno je informirati pacijente o mogućim rizicima, odgovarajućim dozama i važnosti dobivanja hranjivih tvari iz uravnotežene prehrane kad god je to moguće.

Također, uz široku lepezu MVMP koji su dostupni na tržištu, neophodno je da farmaceuti imaju znanje o formulacijama kako bi procijenili kvalitetu i pouzdanost primjene pripravaka različitih proizvođača. Oni mogu procijeniti čimbenike kao što su proizvodne prakse, certifikati trećih strana i izvor sastojaka kako bi osigurali da pacijenti primjenjuju dodatke koji zadovoljavaju odgovarajuće standarde kvalitete.

Farmaceuti koji poznaju formulacije MVMP-a mogu dati personalizirane preporuke na temelju individualnih potreba pacijenata uzimajući u obzir čimbenike kao što su dob, spol, trudnoća ili status dojenja, specifični nedostaci hranjivih tvari i temeljna medicinska stanja kako bi prilagodili suplementaciju MVMP-a zahtjevima svakog pacijenta.

Edukacija pacijenata o mogućim nuspojavama, kao što su gastrointestinalne smetnje ili alergijske reakcije također su važan dio ljekarničkog savjetovanja.

### **1.7.2. Izazovi u formulaciji MVMP-a**

Problem koji se prvi nameće u smislu formulacije MVMP je nemogućnost zadovoljavanja ukupne dnevne potrebe za svim mikronutrijentima primjenom samo jedne tablete ili kapsule dnevno. Dnevna potreba za vitaminima iznosi oko 100 miligrama, ukoliko u obzir uzimamo svih 13 vitamina, dok dnevna potreba za mineralima iznosi oko 5 grama. Kao posljedica velike

mase minerala, u praksi se često u MVMP dodaje manja količina kalcija i natrija od preporučenog dnevnog unosa (Furlong i sur., 2014).

Idući izazov, kako tijekom formulacije, tako i kasnije za vrijeme skladištenja pripravka, predstavljaju moguće interakcije i inkompatibilnosti među sastavnicama pripravka. Inkompatibilnosti se mogu javiti unutar samog dozirnog oblika, ali i u gastrointestinalnom traktu osobe koja je primijenila pripravak. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na željezo koje može biti donor slobodnih radikala te izazvati oksidaciju određenih vitamina unutar pripravka (Furlong i sur., 2014).

Najveći izazov u formulaciji MVMP-a je postizanje zadovoljavajuće stabilnosti. Pojam stabilnosti može se odnositi na kemijsku i fizikalnu stabilnost, boju, okus i miris te mikrobiološku stabilnost. Prilikom oblikovanja MVMP-a potrebno je uvažiti karakteristike stabilnosti svakog pojedinog vitamina ili minerala koji će biti uključen u formulaciju. Osim toga potrebno je uzeti u obzir i faktore koji mogu utjecati na stabilnost kao što su pH, vlaga, topljivost u vodi, svjetlo i toplina. Na stabilnost vitamina može utjecati i sama formulacija MVMP-a koja podrazumijeva prisutnost pomoćnih tvari i otapala (Ausberg i Hoag, 2008).

Sastavi različitih MVMP-a međusobno se značajno razlikuju, kao i njihove formulacije. Značajna stavka koja prethodi formulaciji MVMP-a je kontrolirano podrijetlo sirovina (Ward, 2014).

Proces proizvodnje MVMP-a može biti izazovan zbog raznolikog raspona sastojaka koji se kombiniraju u jedan pripravak, a međusobno se razlikuju prema fizičkim svojstvima. Tijekom proizvodnje teži se postizanju ujednačenosti u svakom obliku doziranja (npr. tablete, kapsule). Osiguravanje točnog i dosljednog doziranja kroz proizvodni proces može biti zahtjevno.

Formuliranje MVMP-a koji sadrže velik broj vitamina i minerala može biti financijski opterećujuće. Zbog toga proizvođači teže ostvarivanju ravnoteže između broja sastojaka, njihove kvalitete i ulaganja u tehnologiju izrade. Formiranje ukupne cijene proizvoda koja će biti konkurentna na tržištu te usuglašena s kvalitetom pripravka važno je razmatranje.

## 2. **Obrazloženje teme**

Formulacija multikomponentnih pripravaka je iznimno složen proces, posebno kod pripravaka koji sadrže velik broj komponenti različitih fizikalno- kemijskih svojstva kao što su MVMP. S obzirom na njihovu široku primjenu, učestalost u ljekarničkoj praksi i raznolikost pripravaka, razumijevanje učinka pojedine sastavnice i osnovnih izazova u formulaciji MVMP-a od iznimne je važnosti. Njihovo poznavanje osnažuje ljekarnike da daju preporuke utemeljene na dokazima, osiguraju sigurnost pacijenata, učinkovito educiraju pacijente i usmjeravaju ih u donošenju informiranih odluka u vezi s upotrebom MVMP-a.

U ovom radu obrađuju se učinci pojedinih vitamina i minerala te osnovni izazovi formulacije, u koje se ubrajaju topljivost, stabilnost i međusobne interakcije pojedinih sastavnica MVMP-a. Radom se želi doprinijeti razumijevanju o potrebitosti pojedine sastavnice u MVMP-u te o opravdanosti korištenja pojedinih tehnika u složenom procesu formulacije MVMP-a što je važno kako bi se olakšala procjena prikladnosti za pacijenta i kvalitete pojedinog pripravka u ljekarničkom savjetovanju.

### 3. Materijali i metode

Literaturu korištenu za izradu ovog diplomskog rada čine knjige te članci objavljeni u visokorangiranim znanstvenim časopisima. U tu svrhu provedeno je pretraživanje baza podataka ScienceDirect i PubMed. Ključne riječi korištene tijekom pretraživanja literature u navedenim bazama podataka bile su: „*vitamins*“, „*minerals*“, „*multivitamins*“, „*multivitamin multimineral formulation*“, „*multivitamin formulation problems*“, „*vitamin solubility*“, „*vitamin stability*“, „*mineral stability*“, „*multivitamin multimineral interactions*“. Neki od ostalih pretraživanih pojmova su: „*chelating agents*“, „*lyophilization*“, „*adsorbents*“, „*coating agents*“, „*antioxidans*“, „*RDA*“, „*multivitamin use*“.

Osim navedenog, u izradi su korištene i relevantne internetske stranice kao što su stranica Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske i Internetska nutricionistička enciklopedija „Definicija hrane“.

## 4. Rezultati i rasprava

### 4.1. Izazovi i rješenja u formulaciji MVMP-a

Formulacija MVMP-a suočava se s osnovnim izazovima kao što su osiguravanje stabilnosti svih komponenti pripravka, postizanje prikladnog okusa, mirisa i zaštite od mikroorganizama. Raznolikost fizičkih oblika, stabilnosti i topljivosti komponenti čini formulaciju kvalitetnog MVMP-a zahtjevnom. Stoga je za uspješan razvoj takvog pripravka ključno razumijevanje fizikalno-kemijskih svojstava i stabilnosti dostupnih vitamina i minerala, kao i primjena odgovarajućih proizvodnih tehnika.

U ovom radu se obrađuju se učinci pojedinih vitamina i minerala te osnovni izazovi formulacije MVMP-a (Tablica 5), uključujući topljivost, stabilnost i međusobne interakcije pojedinih sastavnica. Cilj je pridonijeti razumijevanju nužnosti i opravdanosti korištenja određenih tehnika u složenom procesu formulacije MVMP-a.

Tablica 5. Pregled osnovnih izazova i rješenja u formulaciji mikronutrijenata

Vitamini topljivi u vodi	Glavni izazovi u formulaciji	Rješenja glavnih izazova u formulaciji
Vitamin B <sub>1</sub> (tiamin) Vitamin B <sub>2</sub> (riboflavin) Vitamin B <sub>3</sub> (niacin) Vitamin B <sub>5</sub> (pantotenska kiselina) Vitamin B <sub>6</sub> (piridoksin) Vitamin B <sub>7</sub> (biotin) Vitamin B <sub>9</sub> (folna kiselina) Vitamin B <sub>12</sub> (cijanokobalamin)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemijska stabilnost koja uključuje sklonost oksidaciji, hidrolizi te osjetljivost na promjene pH vrijednosti, temperature i utjecaj svjetlosti</li><li>• Okus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Redukcija ukupnog udjela vode u formulaciji</li><li>• Dodatak antioksidansa</li><li>• Primjena kelirajućih agensa</li><li>• Oblaganje i enkapsulacija</li><li>• Liofilizacija</li></ul>



Vitamin C (askorbinska kiselina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promjena boje karakteristična za askorbinsku kiselinu</li> </ul>	
<b>Vitamini topivi u mastima</b>		
Vitamin A Vitamin D Vitamin E Vitamin K	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kemijska stabilnost koja uključuje sklonost oksidaciji, hidrolizi te osjetljivost na promjene pH vrijednosti, temperature i utjecaj svjetlosti</li> <li>Topljivost u vodenom mediju</li> <li>Bioraspoloživost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primjena adsorbensa</li> <li>Redukcija ukupnog udjela vode u formulaciji</li> <li>Dodatak antioksidansa</li> <li>Primjena kelirajućih agensa</li> <li>Oblaganje i enkapsulacija</li> <li>Liofilizacija</li> </ul>
<b>Minerali</b>		
Npr. Ca, Fe, Mg, Zn.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primjena kelirajućih agensa</li> <li>Oblaganje i enkapsulacija</li> </ul>

## 4.2. Stabilnost

Pojam stabilnosti može se odnositi na kemijsku i fizikalnu stabilnost, boju, okus i miris te mikrobiološku stabilnost. Stabilnost formulacije ključna je karakteristika proizvoda zadovoljavajuće kakvoće. Postizanje optimalne stabilnosti pripravka doprinosi kvaliteti pripravka i jamči dulji rok trajanja. Na stabilnost MVMP-a u prvom redu utječe stabilnost pojedinih komponenata, odnosno vitamina i minerala koji se nalaze u njegovu sastavu. Prilikom oblikovanja MVMP-a potrebno je uvažiti karakteristike stabilnosti svakog pojedinog vitamina ili minerala koji će biti uključen u formulaciju. Osim toga potrebno je uzeti u obzir i faktore koji mogu utjecati na stabilnost kao što su pH, vlaga, topljivost u vodi, svjetlo i toplina. Na stabilnost vitamina može utjecati i sama formulacija MVMP-a koja podrazumijeva prisutnost pomoćnih tvari i otapala. Uklapanje vitamina A, vitamina D, vitamina C, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>9</sub> i vitamina B<sub>12</sub> u multivitaminsku formulaciju može biti izazovno zbog njihove potencijalno problematične stabilnosti. Aktivne tvari u MVMP-u mogu biti obrađene na različite načine kako bi se poboljšala njihova stabilnost te se u tu svrhu najčešće provodi postupak enkapsulacije. U MVMP koji se u današnje vrijeme susreću na tržištu rijetko se pronalaze vitamini u njihovom primarnom obliku zbog razvoja suvremenih metoda enkapsulacije čija je namjena unaprjeđenje stabilnosti. Na stabilnost mogu utjecati okolišni čimbenici kao što su svjetlo, toplina, vlaga, prisutnost kisika i promjene pH vrijednosti. Osim navedenog, značajan utjecaj na stabilnost ima i topljivost samih aktivnih tvari, u ovom slučaju vitamina i minerala, kao i pomoćne tvari u formulaciji. Izbor otapala može utjecati na stabilnost zbog čega se voda, najpoznatije tradicionalno otapalo, zamjenjuje otapalima kao što su glicerol i propilenglikol. Prisustvo oksidirajućih ili reducirajućih tvari u formulaciji može narušiti stabilnost samog pripravka (Ausberg i Hoag, 2008).

## 4.3. Topljivost

Topljivost je sposobnost određene tvari da se otapa u primijenjenom otapalu. Najčešće korišteno otapalo je voda, tako da se tvari najjednostavnije dijele na topive i netopive u vodi. S obzirom na topljivost, postoje vitamini topivi u vodi te nasuprot njima, vitamini topivi u mastima. U vitamine topive u vodi ubrajaju se vitamin C i vitamini B kompleksa koji uključuje: tiamin (vitamin B<sub>1</sub>), riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>), niacin (vitamin B<sub>3</sub>), pantotensku kiselinu (vitamin B<sub>5</sub>), piridoksin (vitamin B<sub>6</sub>), biotin (vitamin B<sub>7</sub>), folna kiselina (vitamin B<sub>9</sub>) i cijanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). Topljivost navedenih vitamina u vodi međusobno se razlikuje. Razlike u

topljivosti mogu negativno utjecati na stabilnost čvrstog dozirnog oblika. Ključni faktor je pri tome količina vode, odnosno vlage u formulaciji. Vitamini topivi u mastima su vitamin A, vitamin D, vitamin E i vitamin K. Budući da se u MVMP- u kombiniraju vitamini topivi u vodi s vitaminima topivim u mastima, potrebno je primijeniti odgovarajuće emulgatore. Najčešće se u tu svrhu koriste polisorbati. Njihova je glavna zadaća osigurati homogenost i stabilnost smjese. Prilikom formulacije čvrstih dozirnih oblika MVMP-a koji sadrže obje skupine vitamina, prisustvo vlage u formulaciji ključni je čimbenik koji potencijalno može doprinijeti narušavanju stabilnosti (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.4. Međusobne interakcije u multikomponentnim pripravcima**

Međusobne interakcije tvari u kombiniranim pripravcima mogu značajno narušiti kvalitetu samog pripravka. Potrebno ih je spriječiti ili njihovu vjerojatnost svesti na minimum. Interakcije vitamina unutar samog MVMP-a mogu narušiti stabilnost formulacije. Iako se i tiamin i riboflavin ubrajaju u vitamine B kompleksa, njihova oksidativna sposobnost može dovesti do taloženja tiokroma i kloroflavina. Tiokrom nastaje oksidacijom tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), dok kloroflavin nastaje redukcijom riboflavina. U otopinama koje uz vitamine B kompleksa sadrže i askorbinsku kiselinu, nije uočena interakcija između tiamina i riboflavina uz taloženje tiokroma. Ukoliko se u formulaciji nađe kombinacija tiamina, niacinamida i cijanokobalamina, uz prisustvo vlage, tiamin može utjecati na razgradnju i značajno smanjenje doze prisutnog cijanokobalamina. Značajniji je gubitak doze ukoliko su u pripravku veće početne doze tiamina, te se u takvim slučajevima količina cijanokobalamina može smanjiti od 1 do 10 mg po dozi. Ukoliko je u formulaciji prisutno više od 1% niacinamida, taj sastojak može dovesti do povećanja topljivosti riboflavina. U prisustvu niacinamida se povećava topljivost riboflavina zbog nastanka topljivih kompleksa. Riboflavin, uz prisustvo vlage i svjetla, može nepoželjno djelovati na razgradnju folne kiseline, posebno pri pH vrijednosti 6,5. Osim neželjenog učinka na folnu kiselinu, riboflavin može dovesti i do razgradnje askorbinske kiseline u prisustvu zraka i vode. Askorbinska kiselina stupa u interakciju sa još jednim vitaminom iz B kompleksa- cijanokobalaminom, pri čemu doprinosi ubrzanju njegova raspada. Ta je interakcija najznačajnija ukoliko su prisutni ioni bakra te pri pH 7. Askorbinska kiselina može doprinijeti izomerizaciji ergokalciferola u praškastim formulacijama. Do izomerizacije vitamina D, osim askorbinske kiseline, može dovesti i prisutnost folne kiseline, tiamina i piridoksina, dok s druge strane neće doći do izomerizacije ukoliko je u formulaciji prisutan niacinamid ili kalcijev pantotenat (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.5. Izazovi u formulaciji pojedinih sastavnica MVMP-a**

MVMP sadrže različite kombinacije vitamina topivih u vodi i vitamina topivih u mastima. Prilikom uklapanja vitamina pojedine skupine u pripravak mogući su brojni izazovi koje se nastoje premostiti različitim tehnikama. Prilikom uklapanja vitamina topivih u vodi u MVMP nailazi se na problem njihove kemijske stabilnosti koja uključuje sklonost oksidaciji, hidrolizi, osjetljivost na promjene pH vrijednosti, temperature i utjecaj svjetlosti. Kako bi se poboljšala stabilnost potrebno je smanjiti udio vode u formulaciji. Kako bi se spriječila oksidacija mogu se dodati antioksidansi u formulaciju. Na stabilnost povoljno utječe keliranje, oblaganje i enkapsulacija prisutnih tvari, kao i primjena postupka liofilizacije aktivnih tvari korištenih u pripravku. Vitamin C (askorbinska kiselina) je vitamin topiv u vodi kojeg karakterizira promjena bolje uslijed oksidacije. Taj se proces može spriječiti dodatkom antioksidansa u formulaciju.

Prilikom uklapanja vitamina topivih u mastima u MVMP prvi problem koji se nameće je njihova slaba topljivost u vodenom mediju te posljedično njihova bioraspodivnost. Dodatkom adsorbensa moguće je povećati njihovu topljivost i bioraspodivnost. Kao i u slučaju vitamina topivih u vodi potrebno je posvetiti pažnju poboljšanju stabilnosti. Kako bi se povećala stabilnost nastoji se smanjiti ukupni udio vode, provodi se oblaganje aktivnih tvari te njihova enkapsulacija, keliranje ili liofilizacija. U svrhu sprječavanja mogućih oksidacijskih reakcija u formulaciju se dodaju antioksidansi.

Osim vitamina, MVMP sadrže i minerale. Prilikom uklapanja minerala u MVMP najveći izazov predstavlja kamufliranje njihova neugodna okusa. U svrhu prekrivanja neugodnog okusa provodi se oblaganje i enkapsulacija ili se koriste kelirajući agensi.

##### **4.5.1. Vitamini topivi u vodi**

Prilikom dodavanja vitamina topivih u vodi u MVMP, važno je obratiti pažnju na njihovu stabilnost te usmjeriti proizvodne postupke prema povećanju stabilnosti. To može uključivati smanjenje količine vode u pripravku, primjenu liofilizacije i keliranje minerala u sastavu MVMP-a. Askorbinsku kiselinu, koja se svrstava u vitamine topive u vodi, karakterizira promjena boje uslijed oksidacije prilikom dužeg izlaganja kisiku. Dodatak antioksidansa u

formulaciju može spriječiti tu reakciju. Da bi se riješio problem neugodnog okusa određenih sastavnica MVMP-a, primjenjuju se tehnike oblaganja i enkapsulacije.

#### 4.5.1.1. Vitamin B<sub>1</sub>

Tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) ostvaruje ulogu kofaktora u metabolizmu energije te katabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina. Značajan nedostatak tiamina može dovesti do razvoja sindroma beri-beri, no u razvijenim državama mala je incidencija navedene bolesti. Kao posljedica kronične konzumacije alkohola i nedostatka tiamina može se javiti Wernicke-Korsakoff sindrom. Usprkos tome, ne postoje dokazi o utemeljenosti preventivne suplementacije tiaminom kod osoba koje pate od kroničnog alkoholizma. Smatra se da tiamin pozitivno djeluje na srčane i kognitivne funkcije, no unatoč tome randomizirane kontrolirane studije (RCT) ne potvrđuju značajnu korist suplementacije za pacijente (Herness i sur., 2021).

Tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) osjetljiv je na oksidirajuće i na reducirajuće agense. Njegova se osjetljivost povećava s porastom pH vrijednosti. Razlikuje se monohidratna forma koja je manje higroskopna od HCl forme tiamina (Ausberg i Hoag, 2008).

Kemijska stabilnost tiamina može biti narušena različitim oksidacijsko-redukcijskim procesima koji se mogu javiti unutar samog MVMP-a zbog prisustva različitih komponenti koje mogu djelovati kao oksidirajući ili reducirajući agensi. Kako bi se spriječile takve neželjene reakcije u formulaciju se dodaju antioksidansi koji štite tiamin od oksidacije.

#### 4.5.1.2. Vitamin B<sub>2</sub>

Vitamin B<sub>2</sub> ili riboflavin značajan je u metabolizmu masti i lijekova. Ostvaruje fiziološku ulogu vezanu uz rast stanica, ali i u provođenju staničnih funkcija te stvaranju energije. Ograničeni su podaci o primjeni riboflavina u profilaktičke svrhe kod osoba koje boluju od migrene. Nema dokaza o koristi suplementacije tim vitaminom kod zdrave populacije (Herness i sur., 2021).

Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) je osjetljiv na svjetlost, osobito ako se nalazi u alkalnim otopinama. S druge strane, stabilan je u kiselim otopinama. Osim toga osjetljiv je i na reducirajuće tvari te u interakciji s reducirajućim šećerima dolazi do razlaganja riboflavina (Ausberg i Hoag, 2008).

Stabilizacija i distribucija riboflavina moguća je pripremom *whey* protein-alginat mikrosfera koje se proizvode procesom emulgiranja, odnosno metodom hladnog geliranja pri čemu se

kalcijski ioni koriste za poprečno povezivanje biopolimera. Navedena metoda ne zahtijeva primjenu topline zbog čega je pogodna za enkapsulaciju vitamina, kao i drugih tvari koje su termolabilne (Augustin i Sanguansri, 2012).

#### 4.5.1.3. Vitamin B<sub>3</sub>

Vitamin B<sub>3</sub> podrazumijeva vitamere; nikotinsku kiselinu (niacin), nikotinamid (niacinamid) i nikotinamid ribozid. Fiziološka uloga vitamina B<sub>3</sub> jest konverzija u nikotinamid adenin dinukleotid (NAD), koenzim za brojne katalitičke procese u organizmu. Vitamin B<sub>3</sub> sudjeluje u sintezi i metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masnih kiselina. Primjena niacina u visokim dozama koje i do 100 puta nadmašuju RDA vrijednosti istraživana je u svrhu terapije dislipidemije. Ne postoje dokazi o koristi suplementacije niacinom kod zdrave populacije (Herness i sur., 2021).

Niacin i niacinamid su stabilni oblici na koje ne utječe promjena pH vrijednosti u području kiselog pH (Ausberg i Hoag, 2008).

Unatoč stabilnosti samog vitamina B<sub>3</sub>, potreban je određeni oprez prilikom formulacije niacinamida s riboflavinom. U prisustvu niacinamida nastaju topljivi kompleksi riboflavina.

#### 4.5.1.4. Vitamin B<sub>5</sub>

Vitamin B<sub>5</sub> obuhvaća vitamere pantotensku kiselinu i pantetin. Vitamin B<sub>5</sub> važan je za sintezu koenzima A (CoA) i proteina nosača acila (engl. *acyl carrier protein*) koji služe u sintezi masnih kiselina i ostalih metaboličkih procesa (Herness i sur., 2021).

Pantotenska kiselina je stabilna u pH području između pH 6 i pH 7, a nestabilna u kiselom pH. Higroskopna je, posebno ako se nalazi u obliku dikalcijpantotenata. Pantenol je stabilniji od pantotenske kiseline, a najbolja je stabilnost pantenola zabilježena u području pH vrijednosti od 5 do 7. Usporedbom stabilnosti pantenola i natrijeva pantotenata (natrijeve soli pantotenske kiseline) u različitim pH vrijednostima uočeno je da se maksimalna stabilnost oba oblika postiže pri pH vrijednostima u rasponu od pH 6 do pH 7, dok se stabilnost smanjuje smanjenjem pH vrijednosti (Ausberg i Hoag, 2008).

#### 4.5.1.5. Vitamin B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> podrazumijeva vitamere piridoksin, piridoksamin i piridoksal. Vitamin B<sub>6</sub> ima ulogu koenzima koji sudjeluje u procesima važnim za kognitivni razvoj, biosintezu neurotransmitera, homocisteina i metabolizma glukoze. Također, fiziološka uloga vitamina B<sub>6</sub> uključuje sudjelovanje u održavanju funkcije imunskog sustava te stvaranju hemoglobina. Značajni nedostatak vitamina B<sub>6</sub> je rijedak, dok je marginalni status vitamina B<sub>6</sub> češća pojava koja se javlja kao posljedica malapsorpcije, tijekom trudnoće, malignih bolesti, bolesti srca i alkoholizma. Uočena je i tijekom primjene lijekova izoniazida, hidralazina te levodope i karbidope. Suplementacija vitaminom B<sub>6</sub> teoretski može utjecati na smanjenje koncentracije homocisteina, aminokiseline koja se povezuje sa bolestima srca, no provedene studije nisu dokazale na pacijentima taj hipotetski pozitivan učinak. Podaci opservacijskih studija ukazuju na pozitivnu korelaciju između suplementacije vitaminom B<sub>6</sub> i rizika od razvoja raka, no randomizirane kontrolirane studije, s druge strane, to osporavaju. Vitamin B<sub>6</sub> se preporuča kao jedna od opcija za liječenje mučnine u trudnoći. Suplementacija se ne preporuča u općoj populaciji zbog rijetkog deficita navedenog vitamina te njegove zadovoljavajuće dostupnosti iz hrane (Herness i sur., 2021).

Piridoksin hidroklorid je sol piridoksina (vitamina B<sub>6</sub>) koja se najčešće upotrebljava u dodacima prehrani. Piridoksin hidroklorid je relativno stabilan, posebno u kiselom pH, ali ukoliko se nađe u obliku otopine, to može negativno utjecati na njegovu stabilnost (Ausberg i Hoag, 2008).

U svrhu povećanja stabilnosti piridoksina koji je nestabilan u vodenim otopinama, može se provesti njegova enkapsulacija ili oblaganje. Pozitivan utjecaj na povećanje stabilnosti može imati redukcija ukupne količine vode u pripravku.

#### 4.5.1.6. Vitamin B<sub>7</sub>

Vitamin B<sub>7</sub> (biotin) djeluje kao kofaktor u metabolizmu masnih kiselina, glukoze i amino kiselina. Sudjeluje u modifikaciji histona, regulaciji gena i staničnom signaliziranju. Suplementacija preporučenim dozama može dovesti do lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata laboratorijskih pretraga enzima tiroidne žlijezde, hormona te srčanih enzima. Ne postoje dokazi o korisnosti suplementacije biotinom (Herness i sur., 2021).

Biotin je stabilan na zraku pri pH 7, dok mu se stabilnost može smanjivati u alkalnom mediju. Kako bi se postigla najbolja stabilnost u multivitaminskom pripravku najbolje je namjestiti pH vrijednost između pH 5 i pH 7 (Ausberg i Hoag, 2008).

#### 4.5.1.7. Vitamin B<sub>9</sub>

Vitamin B<sub>9</sub> obuhvaća vitamere folate i folnu kiselinu. Vitamin B<sub>9</sub>, odnosno folna kiselina, djeluje kao koenzim u sintezi nukleinskih kiselina te u metabolizmu aminokiselina. Najznačajnija je uloga folne kiseline u prevenciji neurotubularnog defekta kod novorođenčadi, zbog čega suplemente koji sadrže folnu kiselinu u pravilu primjenjuju sve trudnice. Osim toga, folna kiselina smanjenje razine homocisteina koji je pokazatelj rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (Augustin i Sanguansri, 2012). Odlukom USPSTF radne skupine trudnicama se preporuča suplementacija folatima u dozi od 0,4 do 0,8 mg dnevno u svrhu sprječavanja defekta neuralne cijevi kod novorođenčeta. Navedena odluka temelji se na pozitivnim rezultatima visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija. Opservacijske studije pokazale su inverznu povezanost suplementacije folatima i razvoja autizma kod djeteta, ali randomizirane kontrolirane studije nisu dale jednoznačne rezultate. Istražuje se potencijalno preventivno djelovanje folata na razvoj karcinoma. Stručni panel organizacije NTP- engl. *National Toxicology Program* utvrđuje kako folati nemaju pozitivan učinak u svrhu prevencije karcinoma ukoliko osoba ima zadovoljavajući status folata. Navedeni zaključak donesen je na temelju visokokvalitetnih podataka meta-analize. S druge strane, dugoročnim praćenjem uočen je povećani rizik za razvoj kolorektalnih adenoma i karcinoma što zahtijeva daljnja istraživanja (Herness i sur., 2021).

Folna kiselina je stabilna u kiselom pH koji je niži od pH 5. Stabilna je u suspenzijama, a nestabilna u otopinama. Razlaže se djelovanjem sunčeve svjetlosti, uz prisustvo vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, oksidirajućih i reducirajućih tvari (Ausberg i Hoag, 2008).

Folna kiselina, odnosno folati, osjetljivi su na visoku temperaturu, pa se njihova stabilnost može unaprijediti enkapsulacijom u pektin-alginat formulacije dobivene sušenjem raspršivanjem (Augustin i Sanguansri, 2012).



#### 4.5.1.8. Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> uključuje vitamere cijanokobalamin, hidroksokobalamin, metilkobalamin i adenoilkobalamin. Vitamin B<sub>12</sub> je neophodan u stvaranju eritrocita te održavanju neurološke funkcije. Kao i vitamin B<sub>9</sub>, sudjeluje u sintezi nukleinskih kiselina, metabolizmu aminokiselina i hematopoezi. Suplementacija kombiniranim pripravkom koji sadrži folate i cijanokobalamin teoretski bi mogla pomoći u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, s obzirom na njihovo svojstvo snižavanja homocisteina, no rezultati istraživanja to ne potvrđuju. Rezultatima istraživanja, koja su se bavila utvrđivanjem učinka suplementacije folnom kiselinom i vitaminom B<sub>12</sub> na kognitivnu funkciju, nije jednoznačno utvrđena pozitivna korelacija (Herness i sur., 2021).

Cijanokobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) najstabilniji je pri pH vrijednostima između pH 4 i pH 5, dok mu se u kiselim i alkalnim otopinama može smanjiti stabilnost. U jako razrijeđenim otopinama može doći do razgradnje pod utjecajem sunčeve svjetlosti. Razgradnju mogu potaknuti reducirajuće tvari, a ubrzati je mogu askorbinska kiselina i tiamin (Ausberg i Hoag, 2008).

Enkapsulacija vitamina B<sub>12</sub> koji je osjetljiv na kisele uvjete, provodi se tako što se vitamin uklapa u protein-ugljikohidratni konjugat (kazeinat-maltodekstrin) stabiliziran V/U/V emulzijom. Vitamin B<sub>12</sub> se koncentrira u unutarnjem vodenom dijelu emulzije pri čemu je zaštićen od vanjske vodene faze i potencijalnih kiselih uvjeta koji bi mogli dovesti do njegove prijevremene razgradnje (Augustin i Sanguansri, 2012).

#### 4.5.1.9. Vitamin C

Vitamin C ili askorbinska kiselina, ima ulogu kofaktora u sintezi kolagena, L-karnitina i neurotransmitera, te sudjeluje u metabolizmu proteina. Provedena su istraživanja o učinkovitosti suplementacije vitaminom C za prevenciju prehlade i jačanje imunskog sustava. Za primijenjenu dozu vitamina C od 200 mg kod zdrave populacije ljudi, nije uočeno skraćivanje trajanja simptoma prehlade. Učinak suplementacije mogao bi biti pozitivan kod osoba koje su iznimno fizički aktivne ili izložene ekstremnoj hladnoći. Nedostatni su podaci o koristi suplementacije vitaminom C u svrhu smanjenja vjerojatnosti nastanka pneumonije i njezina ublažavanja. Unatoč činjenici da istraživanja suplementacije vitaminom C nisu dala zadovoljavajuće rezultate što se tiče učinkovitosti vitamina C, negativni učinci vitamina C nisu vjerojatni (Herness i sur., 2021).

Askorbinska kiselina je stabilna u uvjetima bez vlage gdje ne dolazi do razgradnje djelovanjem kisika iz zraka. Stabilnost se povećava varijacijom pH vrijednosti od pH 4,2. Najnestabilnija je pri pH vrijednosti 4 ukoliko su u otopini prisutni bakar i željezo koji značajno potiču razgradnju askorbinske kiseline, osim toga u otopini dolazi do iznimno brze oksidacije (Ausberg i Hoag, 2008).

Budući da je askorbinska kiselina iznimno podložna oksidaciji, kako bi se smanjila vjerojatnost te neželjene reakcije na najnižu razinu, u formulaciju je potrebno dodati antioksidanse.

#### **4.5.2. Vitamini topivi u mastima**

MVMP podrazumijevaju različite kombinacije vitamina topivih u vodi i vitamina topivih u mastima. Pri tome se nailazi na izazov vezan uz netopljivost vitamina topivih u mastima u vodenom mediju. Kako bi se omogućilo njihovo miješanje, potrebno je dodati emulgatore i adsorbense. Problem topljivosti povezan je s bioraspoloživošću vitamina topivih u mastima. Stabilnost također predstavlja izazov, kao i kod vitamina topivih u vodi.

##### **4.5.2.1. Vitamin A**

Vitamin A obuhvaća vitamere retinol, retinal, retinil ester te provitamin A karotenoide u koje se svrstavaju alfa-karoten, beta-karoten te beta-kriptoksantin. Najznačajniju ulogu retinoidi i njihovi prekursori karotenoidi, ostvaruju u postizanju pravilnog vida. Na staničnoj razini, vitamin A doprinosi regulaciji stanične diferencijacije te proliferaciji stanica u organizmu. Suplementacija vitaminom A se ne preporuča zbog opasnosti od potencijalnih štetnih učinaka kod zdrave populacije ljudi kod kojih nije primijećena nedostatna količina tog vitamina u krvi. Radna skupina USPSTF dodjeljuje suplementaciji vitaminom A, kod zdrave populacije, ocjenu „D“ što podrazumijeva određene opasnosti, pa se stoga ne preporuča (Herness i sur., 2021).

Vitamin A je najstabilniji u području alkalnih pH vrijednosti. Osjetljiv je na oksidaciju pri dodiru sa zrakom, osobito ako se nalazi u alkoholnom obliku. Oksidaciju dodatno može pospješiti prisutnost željeza i bakra u formulaciji. Inaktivira se djelovanjem UV zračenja. U kiselom pH odvija se izomerizacija vitamina A (Ausberg i Hoag, 2008).

Kako bi se riješio problem osjetljivosti vitamina A na oksidaciju, moguće je u formulaciju dodati antioksidanse koji će zaštititi navedeni vitamin od neželjenih reakcija te pridonijeti povećanju njegove kemijske stabilnosti.

#### 4.5.2.2. Vitamin D

Vitamin D obuhvaća vitamere kolekalciferol ( $D_3$ ) i ergokalciferol ( $D_2$ ). Vitamin D je slabo zastupljen u hrani, a organizam ga, osim putem hrane, dobiva i tijekom izlaganja ultraljubičastom (UV engl. *Ultraviolet*) zračenju. Možemo ga smatrati i hormonom, budući da postoji mogućnost endogenog stvaranja u koži djelovanjem UV zraka. Aktivni oblik vitamina D dobiva se hidrosilacijom u jetri i bubregu. Vitamin D pospješuje apsorpciju kalcija i njegovu ugradnju u kosti. Ostale fiziološke uloge vitamina D podrazumijevaju modulaciju staničnog rasta, regulaciju neuromuskulatorne i imunosne funkcije. Suplementacija vitaminom D provodi se sa svrhom smanjenja rizika od frakcije kosti i za poboljšanje gustoće kostiju, uglavnom u kombinaciji s kalcijem. Randomizirane kontrolirane studije koje su se bavile suplementacijom vitaminom D za navedene indikacije nisu dale dosljedne rezultate. Iz nekoliko sistemskih pregleda može se iščitati kako korist suplementacije vitaminom D, sa ili bez dodatka kalcija, na smanjenje rizika od lomova kostiju, nije moguće apsolutno potvrditi. S obzirom na navedene dokaze USPSTF zaključuje da se primarna suplementacija vitaminom D i kalcijem u svrhu prevencije fraktura kod žena u postmenopauzi ne bi trebala preporučati. Suplementacija vitaminom D kod starijih osoba može biti korisna jer smanjuje rizik od padova. Navedeno je potvrđeno razdvojenim *Cochrane* pregledima, no postoje i 3 recentna sistemska pregleda koja opovrgavaju hipotezu. Radna skupina USPSFT na temelju dostupnih dokaza ne preporuča suplementaciju vitaminom D u svrhu prevencije padova kod starijih osoba te dodjeljuje ocjenu „D“. Rezultati dobiveni randomiziranim kontroliranim studijama nisu dokazali opravdanost suplementacije vitaminom D za ostvarivanje ekstraskelentnih dobrobiti. Meta-analizama je utvrđeno potencijalno smanjenje egzacerbacija astme te smanjenje učestalosti respiratornih infekcija kod osoba koje su primjenjivale suplemente vitamina D. Postoji mogućnost suplementacije vitaminom D u trudnoći u svrhu sprječavanja preeklampsije te rađanja djeteta niske porođajne težine, no za navedene indikacije ne postoje dostatne razine dokaza. Provedeno je nekoliko velikih meta-analiza i sistematičnih pregleda koji su se bavili pitanjem suplementacije vitaminom D u svrhu smanjenja ukupne smrtnosti, no bez konzistentnih rezultata. Sistematični prikazi također nisu dali pozitivne rezultate u istraživanju povezanosti suplementacije vitaminom D i smanjenjem rizika od karcinoma i kardiovaskularnih oboljenja.

Visokokvalitetni rezultati ukazuju na nepostojanje povezanosti između suplementacije vitaminom D i smanjenja rizika od bolesti poput dijabetesa, pretilosti, depresije, kognitivnog slabljenja i bolesti pluća. Suplementacija vitaminom D, u dozi od 400 IU preporuča se za novorođenčad koja se hrani isključivo majčinim mlijekom kako bi se spriječio rahitis novorođenčeta. Prema podacima dobivenim u jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji, moguće je provoditi suplementaciju dojilja visokim dozama vitamina D, koje mogu biti i do 6400 IU dnevno, kao alternativni način umjesto suplementacije dojenčeta. AAP (engl. *American Academy of Pediatrics*) predlaže suplementaciju vitaminom D u dozi od 400 IU dnevno novorođenčadi koja nisu dojena kao i starije djece koja dnevno konzumiraju manje od 1000 mL mlijeka obogaćenog vitaminom D. Za održavanje zdravlja kostiju u djece ne postoje jednoznačne preporuke što se tiče suplementacije vitaminom D. Postoje pretpostavke o mogućem povećanom riziku od urolitijaze i hiperkalcemije uslijed suplementacije vitaminom D, no sistematični pregledi ne potvrđuju tu pretpostavku, čak i ako se vrši suplementacija visokim dozama koje prelaze 2800 IU dnevno (Herness i sur., 2021).

Vitamin D najstabilniji je u području alkalnih pH vrijednosti, osjetljiv je na oksidaciju u dodiru sa zrakom i uz prisutnost minerala. Unatoč sličnosti karakteristika vitamina D s karakteristikama vitamina A, vitamin D ipak posjeduje bolju stabilnosti od vitamina A (Ausberg i Hoag, 2008).

Vitamin D<sub>2</sub> se može distribuirati u obliku kazeinskih micela pri čemu je navedeni vitamin zaštićen od negativnog djelovanja sunčeve svjetlosti i posljedične razgradnje (Augustin i Sanguansri, 2012).

#### 4.5.2.3. Vitamin E

Vitamin E obuhvaća 8 vitamera: alfa-tokoferol, beta-tokoferol, gama-tokoferol i delta-tokoferol, zatim alfa-tokotrienol, beta-tokotrinol, gama-tokotrienol i delta-tokotrienol. Fiziološka uloga vitamina E ostvaruje se u antioksidativnom djelovanju. Alfa-tokoferol je vitamer, odnosno forma vitamina E koja je fiziološki aktivna. Vitamin E štiti polinezasićene masne kiseline od djelovanja slobodnih radikala koji mogu dovesti do oksidativnog oštećenja. Osim što ostvaruje primarnu ulogu antioksidansa, vitamin E doprinosi radu imunskog sustava, pri čemu je uključen u regulaciju funkcije endotelih stanica i trombocita. Sudjeluje u staničnom signaliziranju. Regulira ekspresiju gena te posljedično djeluje na proliferaciju. Unatoč značajnim fiziološkim ulogama koje vitamin E ostvaruje, ne preporuča se

suplementacija kod zdrave populacije. Istraživanja su provedena u svrhu pronalaska povezanosti suplementacije tim vitaminom i njegova učinka na karcinome, kardiovaskularne bolesti, kognitivne poremećaje i oftalmološke poremećaje. Dobiveni rezultati ne idu u prilog suplementaciji, tako da je od strane radne skupine USPSTF dodijeljena ocjena „D“ (Herness i sur., 2021).

Vitamin E u obliku slobodnog tokoferola osjetljiv je na oksidaciju u dodiru sa zrakom osobito u alkalnom okruženju, a oksidaciju mogu potaknuti željezo i bakar, slično kao i u slučaju vitamina A. Najstabilniji oblik vitamina E je acetatni ester (Ausberg i Hoag, 2008).

Budući da je vitamin E osjetljiv na oksidaciju, formulaciju se može obogatiti antioksidansima koji će zaštititi navedeni vitamin od neželjene oksidacije. Enkapsulacijom ili oblaganjem vitamina E moguće je prevenirati reakcije koje se mogu dogoditi uz prisustvo minerala u MVMP-u.

#### 4.5.2.4. Vitamin K

Vitamin K obuhvaća dva vitamina; vitamin K<sub>1</sub> odnosno filokinon i K<sub>2</sub> koji se još naziva i menakinon. Vitamin K je topljiv u mastima, ali za razliku od ostalih vitamina iz te skupine, on je sklon brzom metabolizmu zbog čega se ne skladišti značajno u tkivima. Unatoč tome što nema potencijal za toksičnost, može ući u interakcije s varfarinom kod osoba koje u terapiji imaju navedeni lijek. Vitamin K je koenzim u sintezi proteina koji sudjeluju u hemostazi, a uključen je i u metabolizam kostiju. Profilaktička suplementacija vitaminom K provodi se kod novorođene djece kako bi se spriječilo krvarenje koje može biti izazvano deficitom navedenog vitamina. Sistematičnim pregledima zaključeno je kako suplementacija vitaminom K dovodi do redukcije rizika od prijeloma kosti. Opservacijskim je ispitivanjima utvrđeno da se konzumacijom hrane bogate vitaminom K smanjuje rizik od kardiovaskularnih oboljenja, dok isto nije potvrđeno u slučaju suplementacije vitaminom K (Herness i sur., 2021).

Vitamin K je stabilan na zraku i u kiselom mediju, dok je nestabilan u jako alkalnim uvjetima. Nestabilan je i sklon razgradnji pod utjecajem sunčeve svjetlosti (Ausberg i Hoag, 2008).

Kako bi se spriječila razgradnja vitamina K potaknuta sunčevom svjetlošću može se provesti oblaganje ili enkapsulacije pri čemu se minimalizira utjecaj navedenog okolišnog čimbenika na stabilnost aktivne tvari.

### 4.5.3. Minerali

Minerali su anorganske tvari potrebne za obavljanje fizioloških funkcija u organizmu. U organizam se unose prehranom. Makroelementi su magnezij, kalcij, natrij, klor, sumpor, fosfor i kalij, dok su mikroelementi mangan, cink, bakar, kobalt, fluor, molibden, željezo, jod i selen. Najznačajnije uloge koje minerali ostvaruju odnose se na enzimske sustave gdje sudjeluju kao kofaktori, a osim toga važni su za zdravlje kostiju i zubi. Uravnoteženom prehranom je uglavnom moguće osigurati dostatne količine minerala (Farang i sur., 2021).

Minerali su topivi u vodi pa se, kao takvi, uglavnom apsorbiraju direktno u krvotok. Neki minerali za apsorpciju zahtijevaju transportne proteine. Povećanjem unosa određenog minerala hranom, u većini slučajeva će se njegova apsorpcija smanjiti. Minerali se općenito bolje apsorbiraju iz namirnica životinjskog podrijetla, budući da namirnice biljnog podrijetla često sadrže ftalate i oksalate koji mogu negativno utjecati na apsorpciju minerala. Apsorpcija pojedinih minerala može biti pospješena prisutnošću vitamina. Najpoznatiji primjer je apsorpcija željeza u prisustvu vitamina C. Vitamin D može pozitivno utjecati na povećanje apsorpcije kalcija i magnezija. Neki minerali mogu negativno utjecati na apsorpciju drugih minerala. Primjer je negativan utjecaj cinka na apsorpciju bakra i željeza. Na apsorpciju vitamina i minerala mogu negativno utjecati gastrointestinalni poremećaji i bolesti bubrega. Starenjem se apsorpcija smanjuje, što veći rizik od deficita pojedinih mikronutrijenata u starijoj populaciji (Callahan i sur., 2020). Deficijencije pojedinih minerala se mogu pojaviti u trudnica, žena koje doje i osoba starije životne dobi (Farang i sur., 2021).

Najznačajniji problem koji se javlja prilikom uklapanja minerala u MVMP jest njihov neugodan okus. Maskiranje neugodnog okusa provodi se oblaganjem ili enkapsulacijom. Prisustvo minerala može narušiti stabilnost vitamina prisutnih u MVMP-u. U svrhu sprječavanja potencijalnih reakcija koje bi negativno djelovale na stabilnost samog pripravka, provodi se keliranje minerala.

#### 4.5.3.1. Kalcij

Najzastupljeniji mineral u tijelu je kalcij, od čega se čak 99% nalazi u sastavu kosti te doprinosi izgradnji njihove karakteristične strukture. Samo 1% ukupnog kalcija organizmu nalazi se unutar krvotoka i u mekim tkivima, ali je upravo taj slobodan kalcij važan za prijenos živčanih signala, kao i za mišićne kontrakcije. Pri značajnom nedostatku kalcija može se javiti

nemogućnost relaksacije mišića i nekontrolirane kontrakcije. Osim toga, kalcij sudjeluje u međustaničnoj signalizaciji, izlučivanju hormona i enzimskoj aktivaciji. Kalcij ostvaruje važnu ulogu i u regulaciji krvnog tlaka te stvaranju ugrušaka. Homeostazu kalcija u organizmu održava paratiroidni hormon (PTH), vitamin D i kalcitonin. PTH i vitamin D djeluju kada su koncentracije kalcija preniske pokušavajući ih povisiti. Kalcitonin ima suprotno djelovanje te se aktivira ukoliko su koncentracije kalcija previsoke. Dugoročan nedostatak kalcija u organizmu dovodi do osteopenije. Previsoke koncentracije kalcija mogu dovesti do pojave bubrežnih kamenaca, konstipacije te povećati rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti (Callahan i sur., 2020). Hipokalcemija kod trudnica može biti opasno stanje koje posljedično može izazvati preuranjene kontrakcije maternice (Farag i sur., 2021).

#### **4.5.3.2. Fosfor**

Fosfor je drugi mineral po zastupljenosti u ljudskom organizmu pri čemu se 85% ukupnog fosfora nalazi u kostima, zajedno sa kalcijem. Fosfor u obliku fosfata čini okosnicu lanca deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i ribonukleinske kiseline (RNA). Sastavni je dio adenzin trifosfata (ATP) i fosfolipida koji grade stanične membrane. Fosfati su važni u procesima staničnog signaliziranja, održavanju acidobazne ravnoteže te omogućavanju enzimske aktivnosti. Fosfor je sastavni dio kreatin fosfata koji je izvor energije za mišiće. Nedostatak fosfora u organizmu nije vrlo česta pojava populaciji, kao ni pojava njegove toksičnosti. Toksičnost se može pojaviti uslijed konzumacije visokih doza fosfora iz dodataka prehrani. U tom slučaju može doći do interferencije visoke koncentracije fosfora sa regulacijskim procesima koji kontroliraju koncentracije kalcija, pa se kao posljedica javlja kalcifikacija mekog tkiva, ponajviše tkiva bubrega (Callahan i sur., 2020).

#### **4.5.3.3. Natrij**

Natrij je važan za održavanje ravnoteže tekućina u organizmu, kontrakcije mišića, kao i prijenos živčanih signala. Unatoč navedenim nezamjenjivo važnim ulogama koje ostvaruje u organizmu, često se povećan unos soli, odnosno natrija, povezuje sa povećanim rizikom od razvoja hipertenzije (Callahan i sur., 2020).

#### 4.5.3.4. Kalij

Kalij je pozitivno nabijen makroelement u ljudskom organizmu. Kalij je, kao i natrij, važan za održavanje ravnoteže tekućine u organizmu, prijenos signala u živčanim stanicama te za kontrakciju mišića. Niska koncentracija kalija u organizmu može imati negativan učinak na krvni tlak, budući da je često nizak unos kalija, u kombinaciji s visokim unosom natrija povezan s povećanim rizikom od hipertenzije. Osim utjecaja na krvni tlak, optimalne razine kalija u organizmu doprinose održavanju gustoće kostiju, smanjuju rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i nastanka bubrežnih kamenaca. Navedene dobrobiti kalija je potrebno još dodatno istraživati (Callahan i sur., 2020).

#### 4.5.3.5. Kloridi

Kloridi se ubrajaju u makronutrijente važne za održavanje ravnoteže tekućina, kao i acidobazne ravnoteže. Kloridi nastaju i iz hipokloraste kiseline u želucu gdje ostvaruju ulogu u probavi hrane. Važni su za prijenos signala iz živčnih stanica. Sastavni su dio kuhinjske soli koja je izrazito zastupljena namirnica u prehrani, tako da čini glavni izvor navedenog minerala (Callahan i sur., 2020).

#### 4.5.3.6. Magnezij

Magnezij je makroelement u ljudskom organizmu. Oko 60% ukupnog magnezija je uskladišteno u kostima. Magnezij je omogućava sve procese u organizmu koji zahtijevaju ATP, sudjeluje u procesima sinteze DNA i RNA, ugljikohidrata i lipida. Neophodan je u provođenju živčanih signala, rad srca i kontrakciju skeletnih mišića. Nedostatak magnezija nije učestala pojava zbog mogućnosti kontrole ekskrecije, naime kada su količine magnezija u organizmu nedostatne zbog premalog unosa, bubrezi smanjuju ekskreciju tog minerala urinom. Toksičnost magnezija pri primjeni visokih doza je također rijetka zbog djelovanja bubrega koji u tom slučaju povećavaju ekskreciju (Callahan i sur., 2020).

#### 4.5.3.7. Mikroelementi (minerali u tragovima)

Željezo je najznačajniji mikroelement, koji se najvećim dijelom nalazi u sastavu hemoglobina čija je uloga prijenos kisika organizmom. Nedostatak željeza u organizmu dovodi do anemije,



dok toksičnost pri unosu prevelikih količina željeza hranom nije značajna. Za stariju populaciju ljudi važan je adekvatan unos bakra u svrhu održavanja kognitivne funkcije (Farang i sur., 2021). Selen ima važnu ulogu u osnaživanju imunskog sustava i borbi protiv slobodnih radikala. Selen se nalazi u strukturi brojnih proteina u tijelu te ima ulogu u sintezi DNA. Važan je za održavanje funkcija reproduktivnog sustava i metabolizma tiroidnih hormona (Callahan i sur., 2020). Jod je važan za pravilnu funkciju tiroidne žlijezde koja regulira bazalni metabolizam. Kobalt je zastupljen u vrlo niskom postotku u organizmu, no značajan je za sintezu nukleinskih kiselina, amino kiselina i eritrocita. Fluor je mineral čiji nedostatak često vežemo uz nastanak zubnog karijesa. Cink ima važnu ulogu u brojnim enzimskim sustavima, kao i u održavanju imunskog sustava. Osim cinka, ulogu koenzima u mnogim procesima nose molibden i mangan. Bakar sudjeluje u mnogim biokemijskim procesima u organizmu, a najvažnija mu je uloga u sintezi neurotransmitera (Farang i sur., 2021).

#### **4.6. Tehnike korištene u formulaciji MVMP-a**

##### **4.6.1. Redukcija ukupnog udjela vode u formulaciji**

Kod čvrstih formulacija kao što su tablete, najznačajniji je izazov prilikom kombinacije hidrofilnih i lipofilnih komponenti, održavanje optimalnog stupnja vlage. Što se tiče vitamina topivih u vodi, važno je uzeti u obzir razlike u njihovoj topljivosti. Na temperaturi od 25 stupnjeva Celzijevih slobodno je topljiv pantenol, dok su niacinamid i tiamin hidroklorid vrlo lako topljivi. Riboflavin je vrlo teško topljiv dok je biotin netopljiv u vodi na temperaturi od 25 stupnjeva Celzijevih. Na stabilnost pojedinih vitamina mogu utjecati stresni uvjeti koji uključuju promjenu temperature, svjetlosti, pH vrijednosti, prisutnost zraka te različitih oksidirajućih i reducirajućih tvari. U stabilne vitamine ubrajamo vitamin E, riboflavin, niacinamid, piridoksin i biotin. S druge strane vitamin A, vitamin D, tiamin, pantotemat, cijanokobalamin, folna kiselina i vitamin C zbog svoje nestabilnosti mogu zadati poteškoće prilikom formulacije MVMP-a (Ausberg i Hoag, 2008).

Ovisnost stabilnosti pojedinog vitamina o pH vrijednosti najizraženija je u tekućim formulacijama, odnosno u otopinama. Alkalne pH vrijednosti pogoduju stabilnosti gotovo svih vitamina osim tiamina čija se stabilnost smanjuje povećanjem pH vrijednosti što rezultira pojavom neugodnih mirisa. Pri pH vrijednosti koja se kreće oko pH 4 stvara se dodatni pritisak

na stabilnost vitamina, dok pH vrijednost oko 3,5 predstavlja najadekvatniji izbor za provođenje ispitivanja. U čvrstim oblicima formulacija, kao što se tablete i čvrste kapsule, pH postaje značajna karakteristika koja utječe na stabilnost vitamina prisutnih u formulaciji, ukoliko je prisutna vlaga. Prisustvo vlage u čvrstim formulacijama nije prihvatljivo jer dolazi do otapanja pojedinih lako topljivih vitamina kao i do razgradnje vitamina koji su osjetljivi na prisustvo vlage. Najugroženiji vitamini u uvjetima povećane vlažnosti su tiamin i askorbinska kiselina, a razgradnja će dodatno doći do izražaja uz prisustvo iona metala kao što su bakar i željezo (Ausberg i Hoag, 2008).

Uslijed pripreme tekućih vitaminskih pripravaka može doći do formiranja plinova i promjene tlaka, što se najčešće izbjegava pravilnim podešavanjem pH vrijednosti. Pri visokim pH vrijednostima može doći do stvaranja plinova neugodnog mirisa ukoliko je u formulaciji prisutan tiamin. Tiamin je, nadasve, vrlo osjetljiv ukoliko dođe do povećanja pH vrijednosti. U skladu s time, ukoliko je tiamin prisutan u formulaciji najbolje je namjestiti pH vrijednost na 3.5 ili nižu vrijednost. Drugi problem koji se može javiti prilikom formulacije tekućih multivitaminskih pripravaka je nedostatna stabilnost vitamina A, tiamina, askorbinske kiseline i pantenola (Ausberg i Hoag, 2008).

Voda se u tekućim formulacijama nastoji što je više moguće zamijeniti glikolima i šećerima kako bi se umanjio ograničavajući učinak pH vrijednosti na stabilnost formulacije, dok se u čvrstim formulacijama sadržaj vode nastoji minimalizirati (Ausberg i Hoag, 2008). Redukcijom vode se može pozitivno utjecati na postizanje prihvatljive stabilnosti vitamina prisutnih u formulaciji. Voda se najčešće zamjenjuje otapalima kao što su glicerol i propilen glikol, ukoliko se radi o tekućim formulacijama, dok je u slučaju čvrstih formulacija važno sušenje prašaka. Tekuće formulacije multivitaminskih pripravaka sve su manje zastupljene na tržištu, a takvi su proizvodi uglavnom formulirani kao kapi ili sirupi koji su namijenjeni novorođenčadi i djeci, te starijim osobama koje ne mogu primijeniti čvrste oblike zbog problema s gutanjem. U tekućem se obliku također nalaze i injekcije koje sadrže vitamine, a one su namijenjene liječenju teških oblika vitaminskih deficita. Multivitaminski pripravci koji se mogu žvakati obično sadrže više topljivih sastojaka, kao i komponenti koje mogu apsorbirati vodu (Ausberg i Hoag, 2008). Gotovo svi dozirni oblici nalaze se u obliku praška u nekom od stadija proizvodnje. U obliku praška mogu biti aktivne tvari, ali i pomoćne tvari koje se primjenjuju u formulaciji. Važna svojstva praška su nasipna gustoća, veličina čestica, amorfnost ili kristaliničnost, svojstva tečenja i veličina dodirne površine. Najvažniji parametri kvalitete praška su veličina čestica praška i raspodjela veličine čestica. Željena raspodjela veličine čestica

može se postići aglomeracijom. Na taj način dobivaju se granule, a sam postupak njihova dobivanja može se nazvati granulacijom. Razlikujemo vlažnu i suhu granulaciju (Mahato i Narang, 2018). Ponekad postupak proizvodnje uključuje vlažnu granulaciju kako bi se postigla kompresibilnost i omogućila izrada tableta te je u takvim slučajevima važna kontrola vlage tijekom proizvodnog procesa (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.6.2. Dodatak antioksidansa**

Antioksidansi su pomoćne tvari koje se dodaju u formulaciju kako bi zaštitile aktivne tvari od oksidacijsko-redukcijskih reakcija. Osim samih vitamina u multivitaminским pripravcima prisutna su otapala, antioksidansi i kelirajući agensi čija je uloga doprinijeti stabilnosti vitamina. Antioksidansi se dodaju formulacijama ukoliko su prisutni vitamini osjetljivi na oksidativnu razgradnju, kao što su vitamin A i kolekalciferol. U najčešće upotrebljavane antioksidanse ubrajamo tokoferol, butilirani hidroksianisol, butilirani hidroksiltoluen, propilgalat i askorбил palmitat. Navedeni se antioksidansi uglavnom dodaju vitaminima topivim u mastima, a to su vitamin A, vitamin D, vitamin E i vitamin K. Kako bi se spriječila oksidacija vitamina C u formulaciju se dodaju glikoli. Uloga glikola je, osim što sprječavaju oksidaciju askorbinske kiseline uslijed dužeg stajanja, sprječavanje razdvajanja uljne i vodene faze emulzije. Glikoli, dakle, imaju ulogu emulgatora. Osim glikola, kao emulgatori se koriste još i Tweenovi (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.6.3. Primjena kelirajućih agensa**

Kelirajući agensi su kemijski spojevi čija je uloga vezanje iona metala većim afinitetom od endogenih iona. Takvim vezanjem formira se hidrofilni kompleks koji se iz organizma može lakše eliminirati (Flora i sur., 2015). Kelirajući agensi se dodaju u formulacije koje sadrže askorbinsku kiselinu (vitamin C) i piridoksin (vitamin B<sub>6</sub>) sa svrhom povećanja njihove stabilnosti. Prisustvo pojedinih minerala može imati negativan utjecaj na stabilnost vitamina u MVMP-u. Najveći problem predstavljaju željezo i bakar koji dovode do oksidacije vitamina A, vitamina E i vitamina C. Kako bi se doskočilo tom problemu, u formulacijama MVMP-a, koriste se obloženi minerali, keliranje minerala kao i tritirati minerala (Ausberg i Hoag, 2008).

#### 4.6.4. Oblaganje i enkapsulacija

Kako bi se prepreke vezane uz stabilnost pojedinih vitamina premostile, prilikom pripreve multivitaminsko-mineralnih pripravaka, provodi se enkapsulacija. Osnovna je zadaća provođenja enkapsulacije zaštita osjetljivih vitamina. Vitamini se na taj način izoliraju od okolišnih čimbenika koji bi mogli negativno utjecati na stabilnost (Augustin i Sanguansri, 2012). U današnjim dodacima prehrani uglavnom ne nalazimo vitamine u njihovom originalnom obliku već u enkapsuliranom obliku kako bi se poboljšala stabilnost, a utjecaj okolišnih čimbenika sveo na minimum. Kako se umanjuje nestabilnost komponenti MVMP-a uslijed enkapsulacije, tako se produljuje i rok valjanosti. Nadalje, enkapsulacijom se može maskirati neugodan okus tvari te poboljšati ostale osjetilne karakteristike. Smanjuje se disperzija vitamina koji su u pripravcima u niskim koncentracijama, kao što je na primjer folna kiselina, biotin i cijanokobalamin. Uglavnom se za enkapsulaciju koriste ugljikohidrati koji mogu biti životinjskog, biljnog i mikrobiološkog podrijetla ili pak podrijetlom iz mora kao što su alginat, agar i karagenan. Osim ugljikohidrata koriste se još proteini te lipidi biljnog i životinjskog podrijetla. Formulacije koje primjenjuju određene kompanije u proizvodnji svojih pripravaka uglavnom su zaštićene patentima te nisu javno dostupne (Teleki i sur., 2013). Zbog različitosti strukture vitamina topivih u vodi, potreban je individualni pristup svakom od tih vitamina prilikom razvoja različitih sustava za njihovu distribuciju u organizmu. Enkapsulacija se ne provodi samo za vitamine topive u vodi, već i za vitamine topive u mastima i minerale. Najznačajnija je enkapsulacija željeza kako bi se maskirao njegov karakteristični metalan okus te kako bi se izbjegle interakcije s drugim sastavnicama pripravka. Za vitamine A, D i E, topive u mastima, karakteristična je smanjena stabilnost pri određenim okolišnim uvjetima kao što su povišena temperatura, svjetlost ili prisutnost kisika iz zraka. Kako bi se zadržala njihova djelotvornost te omogućila dostatna distribucija u organizmu, potrebno je prirediti emulzije. Najkorišteniji emulgatori su surfaktanti niske molekularne mase kao što su fosfolipidi i Tweenovi. Važno je spomenuti i površinski aktivne biopolimere kao što su proteini ili pektin šećerne repe (Augustin i Sanguansri, 2012). Nestabilnim se vitaminima mogu dodati tvari za oblaganje kako bi se postigla bolja stabilnost u stresnim uvjetima koji uključuju promjenu pH vrijednosti, prisustvo vlage, zraka, promjenu temperature ili dodir s oksidirajućim i reducirajućim agensima. Tvari za oblaganje koriste se kod prevođenja tekućih vitamina u slobodno protočne suhe praške, poboljšavanje svojstava smjese prilikom tabletiranja, kao i za maskiranje neugodnog okusa u vitaminima koji se žvaču te stabilizaciju boje tableta koje sadrže

askorbinsku kiselinu. Dužim stajanjem može doći do promjene boje tableta koje sadrže vitamin C, pa se to nastoji spriječiti (Ausberg i Hoag, 2008).

Tiamin, riboflavin, niacinamid i piridoksin se u formulaciju dodaju u originalnom obliku budući da se radi o vodotopljivim komponentama. Ukoliko se navedeni vitamini koriste kao sastavnice tableta za žvakanje potrebno je koristiti maskirajuće tvari čija je uloga prekrivanje neugodnog okusa, odnosno poboljšanje samog okusa takvih tableta. Maskirajuću ulogu uglavnom imaju masne kiseline ili aminokiselinski monogliceridi i digliceridi. Ukoliko je u formulaciji prisutna askorbinska kiselina, za granulaciju se koriste male količine etil celuloze i laktoze, a potom dobiveni granulati biva podvrgnut direktnoj kompresiji. Spomenuti dodaci mogu usporiti i promjenu boje koja je karakteristična za askorbinsku kiselinu, a javlja se prilikom dužeg stajanja pripravka. Biotin, folna kiselina i cijanokobalamin u obliku triturata, adsorbata ili prašaka osušenog raspršivanjem sastavni su dijelovi multivitaminskih tableta ili kapsula. Pri tome je njihova količina u rasponu od 0,1% do 1% ukupnog sadržaja pripravka budući da je RDA za navedene vitamine izražen u mikrogramima (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.6.5. Liofilizacija**

Liofilizacija ili sušenje smravanjem je tehnologija namijenjena tvarima osjetljivima na visoke temperature. Prednost tehnologije liofilizacije je u tome što na niskim temperaturama ne dolazi do značajne oksidacije tvari, ali je s druge strane, negativna karakteristika je to što nastaju nepravilne i porozne čestice finalnog proizvoda. Liofilizaciju karakterizira atomizacija tekućine u hladnom zraku (Teleki i sur., 2013). Liofilizacija se koristi u svrhu stabilizacije cijanokobalamina u prisustvu askorbinske kiseline ukoliko se radi o tekućem pripravku (Ausberg i Hoag, 2008).

#### **4.6.6. Primjena adsorbensa**

Adsorbensi su tvari koje na svoju površinu adsorbiraju druge tvari. Ukoliko su u formulaciji prisutni vitamini topljivi u mastima koje se namjerava prevesti u oblik slobodno protočnog suhog praška, koriste se adsorbensi kao što su kalcijev silikat ili magnezijev oksid. Kalcijev silikat se koristi kao adsorbens vitamina A, dok se magnezijev oksid može koristiti kao adsorbens vitamina A i vitamina D. Vitamin D je podložan izomerizaciji u prisustvu askorbinske kiseline, folne kiseline, tiamina i piridoksina. Kako bi se spriječio navedeni neželjeni događaj, u formulaciju

se može dodati etanolamin i polioksetilen. Prilikom formulacije vitamina topivih u mastima potrebno je obratiti pozornost ponajviše na njihovu bioraspoloživost, smanjenu topljivost u vodi te kemijsku nestabilnost (Teleki i sur., 2013). Ukoliko se proizvode čvrsti oblici koji sadrže navedene vitamine, oni su najčešće uklopljeni u tablete ili dvodijelne kapsule. Kako bi se moglo postići uklapanje liposolubilnih vitamina potrebno je upotrijebiti adsorbense. Najčešće korišten adsorbens vitamina A je kalcijev silikat, a drugi vrlo zastupljen adsorbens je magnezijev oksid, koji se može koristiti kao adsorbens vitamina A i vitamina D (Ausberg i Hoag, 2008).

## 5. Zaključci

Formulacija multivitaminsko-mineralnih pripravaka (MVMP-a) predstavlja iznimno kompleksan proces zbog velikog broja komponenti s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima. Glavni izazovi u formulaciji su topljivost, stabilnost i moguće međusobne interakcije prisutnih komponenti.

Posebno važan aspekt formulacije odnosi se na stabilnost vitamina, jer se oni mogu razgraditi tijekom skladištenja i proizvodnje. U tu svrhu, proizvodni postupci trebaju biti usmjereni na povećanje stabilnosti MVMP-a. To može uključivati smanjenje količine vode u pripravku, primjenu liofilizacije (sušenje smrzavanjem) te keliranje minerala kako bi se poboljšala njihova stabilnost.

Primjerice, askorbinska kiselina (vitamin C) ima tendenciju promjene boje uslijed oksidacije prilikom izloženosti kisiku. Dodatak antioksidansa u formulaciju može spriječiti takvu reakciju i sačuvati stabilnost vitamina C.

Dodavanje emulgatora i adsorbensa je neophodno kako bi se osiguralo da se vitamini topivi u vodi i vitamini topivi u mastima pravilno uklapaju u pripravak.

Kada je riječ o uključivanju minerala u MVMP, glavni izazov je prikriti njihov neugodan okus. To se postiže primjenom postupaka oblaganja i enkapsulacije ili korištenjem kelirajućih agenasa koji pomažu u neutralizaciji okusa minerala.

Poznavanje različitih formulacija MVMP-a omogućuje farmaceutima pravilnu procjenu sastava, kvalitete i bioraspoloživosti različitih proizvoda, čime se osigurava njihova maksimalna učinkovitost i sigurnost za korisnike.

## 6. Popis kratica, oznaka i simbola

AAP- American Academy of Pediatrics

AI- Adequate Intake (adekvatni unos)

ATP- adenzin trifosfat

CoA- koenzim A

DGA- Dietary Guidelines for Americans

DNA- Deoxyribonucleic Acid (deoksiribonukleinska kiselina)

EAR – Estimated Average Requirement (procijenjena prosječna potreba)

IU- International Unit (internacionalna jedinica)

KVB- kardiovaskularne bolesti

MVMP- multivitaminsko-mineralni pripravak

NAD- nikotinamid adenin dinukleotid

NTP- National Toxicology Program

OTC - Over the Counter

PHS- Physicians Health Study

PTH- paratiroidni hormon

RCT- Randomized Controlled Trial (randomizirana kontrolirana studija)

RDA – Recommended Dietary Allowance (preporučeni dnevni unos)

RNA- Ribonucleic Acid (ribonukleinska kiselina)

UL – Tolerable Upper Intake Level (podnošljiva gornja razina unosa)

USPSTF- The US Preventive Services Task Force

UV- Ultraviolet (ultraljubičasto zračenje)

V/U/V – voda/ ulje/ voda (oblik emulzije)



## 7. Literatura

Augustin MA, Sanguansri L. Challenges in Developing Delivery Systems for Food Additives, Nutraceuticals and Dietary Supplements. U: Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and Nutraceuticals. N. Garti and D.J. McClements, urednici, Cambridge, Woodhead Publishing Ltd., 2012, str. 19-48.

Berg AO, Baird MA, Botkin JR, Driscoll DA, Fishman PA, Guarina PD, Hiatt RA, Jarvik GP, Millon-Underwood S, Morgan TM, Mulvihill JJ, Pollin TI, Schimmel SR, Stefanek ME, Vollmer WM, Williams JK. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. 2009.

Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/Mineral Supplements: Rationale and Safety. *Nutrition* 36, 2016, str. 60–66.

Callahan A, Leonard H, Powell T. Nutrition: Science and Everyday Application, v. 1.0. U: Unit 8: Vitamins and Minerals part 1. Unit 9: Vitamins and Minerals part 2. Open Oregon Educational Resource Grant, 2020, str. 367-460

Carpenter KJ. A Short History of Nutritional Science: Part 3 (1912–1944). *J Nutr*, 2003. Vol. 133, str. 3023–3032.

Comerford BK. Recent Developments in Multivitamin/ Mineral Research. *Adv Nutr* 4, 2013, str. 644–656.

Flora G, Mittal M, Flora SJS. Handbook of Arsenic Toxicology. U: 26 - Medical Countermeasures—Chelation Therapy. USA/UK, Elsevier , 2015, str. 589-626.

Farag MA, Hamouda S, Gomma S, Agboluaje AA, Hariri MLM, Ypusof SM. Dietary Micronutrients from Zygote to Senility: Updated Review of Minerals' Role and Orchestration in Human Nutrition throughout Life Cycle with Sex Differences. *Nutrients*, 2021. Vol.13 (11)

Funk C. The Etiology of the Deficiency Diseases, Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra . *The Journal of State Medicine*. 1912, Vol.20, str. 341-368.

Furlong VE, Truswell AS. Search for the Most Complete Multivitamin. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2004.

Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, Schwartz M, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *Randomized Controlled Trial, JAMA*, 2012, Nov 14;308(18):1871-80.

Herness J, Svarverud J, Koenigsberger D, i Hoy K. 2021. Vitamin Supplementation in Healthy Patients: What Does the Evidence Support? *J Fam Pract*, 2021 , Oct;70(8):386-398.

Joseph JA. Formulation challenges: Multiple vitamin and mineral dosage forms. U: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Third Edition Volume 2: Rational Design and Formulation*. Ausberger LL, Hoag WS, urednici, New York, Informa Healthcare, 2008, str. 313-332.

Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol*, 2010 Winter; 15(4): e96–e99.

Presscot JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *J Pharm Technol*, 2018, Oct;34(5) 216–230.

Ronis MJJ., Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2018, Vol. 58:583-601.

Teleki A, Hitzfeld A, Eggersdorfer M. 100 Years of Vitamins: The Science of Formulation Is the Key to Functionality. *KONA Powder and Particle Journal*, 2013 Vol. 30, str.144-163.

Ward E. Addressing Nutritional Gaps with Multivitamin and Mineral Supplements. *Nutrition Journal* , 2014.

White ND. Messaging and Multivitamin Use: Rethinking the “It Can’t Hurt” Philosophy“. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 2019.

Što su dodaci prehrani? <https://zdravstvo.gov.hr/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/sto-su-dodaci-prehrani/2203> pristupljeno:

14.01.2023.

Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI)

<https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx> pristupljeno:

24.05.2023.

Preporučeni dnevni unos <https://definicijahrane.hr/definicija/preporuceni-dnevni-unos/>  
pristupljeno: 15.01.2023.

Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, Public Law 103-417, 103rd Congress.

## 8. Sažetak

Formulacija multikomponentnih pripravaka, poput multivitaminsko-mineralnih pripravaka (MVMP-a), predstavlja iznimno složen proces zbog velikog broja sastojaka s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima. Najznačajniji izazovi u formulaciji uključuju topljivost, stabilnost i međusobne interakcije sastojaka. Stabilnost vitamina, posebno vitamina C (askorbinske kiseline), može biti narušena tijekom proizvodnog postupka i skladištenja pripravka. Dodavanje antioksidansa u formulaciju može spriječiti promjenu boje askorbinske kiseline uslijed oksidacije. Primjena odgovarajućih proizvodnih postupaka, poput smanjenja ukupne količine vode u pripravku ili liofilizacije, te keliranje minerala, pridonosi povećanju stabilnosti MVMP-a. Također, dodatak emulgatora i adsorbensa osigurava pravilno uklapanje vitamina topivih u vodi i mastima u MVMP. Kako bi se prikrili neugodni okusi minerala, provode se postupci oblaganja, enkapsulacije i upotreba kelirajućih agensa. Razumijevanje učinka pojedinih sastojaka i osnovnih izazova u formulaciji MVMP-a ključno je za pružanje utemeljenih preporuka, učinkovitu edukaciju, informirane odluke o upotrebi MVMP-a i osiguravanje sigurnosti pacijenata.

## 8. Summary

The formulation of multicomponent preparations, such as multivitamin-mineral preparations (MVMP), is an exceptionally complex process because of the large number of ingredients with different physical and chemical properties. The most significant challenges in formulation include solubility, stability, and interactions between the ingredients. The stability of vitamins, especially vitamin C (ascorbic acid), can be impaired during the production and storage of the preparation. The addition of antioxidants to the formulation can prevent the discoloration of ascorbic acid due to oxidation. The use of appropriate production procedures, such as reducing the total amount of water in the preparation or lyophilization, as well as mineral chelation, contributes to increasing the stability of MVMP. Also, the addition of emulsifiers and adsorbents ensures proper incorporation of water-soluble and fat-soluble vitamins into MVMP. Coating, encapsulation, and the use of chelating agents are used to mask the unpleasant taste of minerals. Understanding the effect of individual ingredients and the main challenges in MVMP formulation is critical for providing evidence-based recommendations, effective education, informed decisions about MVMP use and ensuring patient safety.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diplomski rad

## Izazovi u formulaciji multivitaminsko-mineralnih pripravaka

**Lorena Vidović**

### SAŽETAK

Formulacija multikomponentnih pripravaka, poput multivitaminsko-mineralnih pripravaka (MVMP-a), predstavlja iznimno složen proces zbog velikog broja sastojaka s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima. Najznačajniji izazovi u formulaciji uključuju topljivost, stabilnost i međusobne interakcije sastojaka. Stabilnost vitamina, posebno vitamina C (askorbinske kiseline), može biti narušena tijekom proizvodnog postupka i skladištenja pripravka. Dodavanje antioksidansa u formulaciju može spriječiti promjenu boje askorbinske kiseline uslijed oksidacije. Primjena odgovarajućih proizvodnih postupaka, poput smanjenja ukupne količine vode u pripravku ili liofilizacije, te keliranje minerala, pridonosi povećanju stabilnosti MVMP-a. Također, dodatak emulgatora i adsorbensa osigurava pravilno uklapanje vitamina topivih u vodi i mastima u MVMP. Kako bi se prikrili neugodni okusi minerala, provode se postupci oblaganja, enkapsulacije i upotreba kelirajućih agensa. Razumijevanje učinka pojedinih sastojaka i osnovnih izazova u formulaciji MVMP-a ključno je za pružanje utemeljenih preporuka, učinkovitu edukaciju, informirane odluke o upotrebi MVMP-a i osiguravanje sigurnosti pacijenata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 48 stranica, 2 grafička prikaza, 5 tablica i 23 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Multivitaminsko-mineralni pripravci, formulacija multivitaminsko-mineralnih pripravaka, topljivost, stabilnost, međusobne interakcije

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Petra Turčić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2023.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Challenges in the formulation of multivitamin-mineral preparations

Lorena Vidović

#### SUMMARY

The formulation of multicomponent preparations, such as multivitamin-mineral preparations (MVMP), is an exceptionally complex process because of the large number of ingredients with different physical and chemical properties. The most significant challenges in formulation include solubility, stability, and interactions between the ingredients. The stability of vitamins, especially vitamin C (ascorbic acid), can be impaired during the production and storage of the preparation. The addition of antioxidants to the formulation can prevent the discoloration of ascorbic acid due to oxidation. The use of appropriate production procedures, such as reducing the total amount of water in the preparation or lyophilization, as well as mineral chelation, contributes to increasing the stability of MVMP. Also, the addition of emulsifiers and adsorbents ensures proper incorporation of water-soluble and fat-soluble vitamins into MVMP. Coating, encapsulation, and the use of chelating agents are used to mask the unpleasant taste of minerals. Understanding the effect of individual ingredients and the main challenges in MVMP formulation is critical for providing evidence-based recommendations, effective education, informed decisions about MVMP use and ensuring patient safety.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 2 figures, 5 tables and 23 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** Multivitamin-mineral preparations, formulation of multivitamin-mineral preparations, solubility, stability, mutual interactions

**Mentor:** **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2023.