

## **Izrada magistralnih i galenskih lekova – propisi i standardi –**

**Ljiljana Đekić\*, Bojan Čalija, Gordana Vuleta**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\* E-mail: [ljiljanadjek@gmail.com](mailto:ljiljanadjek@gmail.com); Tel: +381113951359

---

### **Kratak sadržaj**

U današnje vreme dostupni registrovani lekovi ne zadovoljavaju uvek potrebe pojedinačnih bolesnika, čime se ističe značaj znanja i veština farmaceuta prilikom izrade različitih magistralnih i galenskih lekova. Potreba za izradom magistralnih i galenskih lekova nastaje kao rezultat ograničenog izbora doza/jačina lekovitih supstanci u registrovanim lekovima ili nepostojanja odgovarajućih farmaceutskih oblika (posebno za decu), ali i nepostojanja odgovarajućih kombinacija dve ili više lekovitih supstanci u istom obliku, ili lekova za retke bolesti. Za zdravstveni sistem svake zemlje je od velikog značaja da se izradom magistralnih ili galenskih preparata, kao zamenom za određene registrovane lekove, reši problem nestašica, kada je to moguće ili obezbede potrebni lekovi za bolesnike, koji se iz različitih razloga ne mogu proizvoditi u farmaceutskoj industriji. Stav farmaceutske struke o izradi magistralnih preparata pre svega je definisan dokumentima kao što su: monografija Farmaceutskih preparata (04/2013:2619) u sedmom dodatku Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7.7), Rezolucija Saveta Evrope CM/ResAP (2011)1, monografije 795 i 797 u Američkoj farmakopeji (USP34/NF29) i u Dobroj apotekarskoj praksi (DAP) (Farmaceutska komora Srbije, 2013), deo Dobra praksa u izradi lekova.

**Ključne reči:** magistralan lek, galenski lek, farmaceutski preparat, stručni propisi u izradi lekova

---

## 1. Uvod

Izrada magistralnih i galenskih lekova predstavlja važan segment farmaceutske zdravstvene delatnosti širom sveta. Do početka XX veka čak 80 % lekova/lekovitih preparata je izrađivano u apotekama [1]. Nagli razvoj farmaceutske industrije sredinom XX veka omogućio je serijsku proizvodnju kvalitetnih i bezbednih lekova, u skladu sa potrebama rastućeg tržišta i strogim zahtevima regulatornih tela [2]. Postoje brojni primeri registrovanih lekova koji su prvobitno izrađivani kao magistralni ili galenski lekovi, a danas se proizvode u farmaceutskoj industriji, u skladu sa važećim propisima i standardima [1]. Osnovni koncept industrijske proizvodnje, da lek svojom dozom/jačinom i farmaceutskim oblikom treba da odgovara potrebama široke populacije, doveo je do zanemarivanja potreba pojedinačnih pacijenata. Savremeni pristup terapiji sve više podrazumeva individualizaciju/personalizaciju, odnosno usmeravanje ka pacijentu kao pojedincu sa specifičnim potrebama. Od '70-ih godina, a naročito u prvoj polovini '90-tih godina, beleži se rast učešća lekova izrađenih u apotekama u odnosu na ukupan broj izdatih lekova [3] (na primer, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) godišnje se u apotekama izradi 30-40 miliona pojedinačnih pakovanja lekova, što predstavlja 1-5 % u odnosu na ukupan broj lekova u prometu [3,4]). U apotekama, bolničkim apotekama i galenskim laboratorijama u Republici Srbiji se izrađuju različiti magistralni i galenski lekovi. Samo u okviru zdravstvene ustanove Apoteka „Beograd” godišnje se izradi oko 500 000 pojedinačnih pakovanja magistralnih i galenskih lekova [5, 6]. Uporedo sa porastom značaja izrade magistralnih i galenskih lekova rasla je i potreba za regulisanjem ovog vida farmaceutske delatnosti zakonskim i podzakonskim propisima, kao i za razvojem i harmonizacijom odgovarajućih standarda koji se odnose na obezbeđivanje njihovog kvaliteta i bezbednosti [2].

## 2. Značaj magistralnih i galenskih lekova u savremenim zdravstvenim sistemima

Izrada magistralnih lekova je od suštinskog značaja za individualizaciju/personalizaciju terapije i poboljšanje kvaliteta života pacijenata, posebno kod specifičnih grupa pacijenata, kao što su pedijatrijska i gerijatrijska populacija. Fiziološki procesi koji su od značaja za apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lekova podležu brojnim promenama tokom biološkog sazrevanja ili bolesti, pa terapijske doze variraju u zavisnosti od uzrasta pacijenta, odnosno, starosnog doba i njegovog zdravstvenog stanja. Zbog toga u nekim situacijama jačina registrovanog leka ne odgovara terapijskim potrebama pacijenta i neophodno je da se izradi magistralni lek uz prilagođavanje doze lekovite supstance, stepenu i brzini kojom se lekovita supstanca metaboliše i izlučuje iz organizma. Potreba

za izradom magistralnog ili galenskog leka može se javiti i ukoliko na tržištu nije dostupan registrovani lek u odgovarajućem farmaceutskom obliku (na primer, novorođenčad, mala deca, stariji pacijenti, ležeći pacijenti, pacijenti koji imaju probleme sa gutanjem i pacijenti bez svesti, imaju poteškoće ili ne mogu da uzimaju *per os* lekove u obliku tableta i kapsula). Terapijske potrebe pacijenata iz gerijatrijske populacije i obolelih od malignih bolesti, obično obuhvataju veći broj lekova, pa se može javiti potreba za izradom magistralnih lekova sa kombinacijom dve ili više lekovitih supstanci u pogodnom farmaceutskom obliku, za koji ne postoji farmaceutski ekvivalentan<sup>1</sup> fabrički proizveden lek. Magistralni lekovi se izrađuju i u slučajevima kada je pacijent preosetljiv na neku(e) od pomoćnih supstanci koja(e) ulazi(e) u sastav registrovanih lekova, kao što su neki konzervansi, zaslađivači, emulgatori i boje. Magistralni i galenski lekovi koji se izrađuju u bolničkim apotekama, odnosno, galenskim laboratorijama bolničkih apoteka, namenjeni su hospitalizovanim pacijentima. Obim i vrsta lekova koji se izrađuju u bolničkim apotekama zavise od tipa i veličine bolnice i terapijskih potreba pacijenata. Najčešće se izrađuju infuzije za nadoknadu izgubljene tečnosti i elektrolita, infuzije za nadoknadu volumena krvi i krvne plazme, infuzije za parenteralnu ishranu, infuzije za lečenje i infuzije za osmotsku diurezu. Mogućnost pripreme intravenskih infuzija sa većim brojem lekovitih supstanci u značajnoj meri pojednostavljuje i skraćuje primenu lekova, čime se smanjuje obim angažovanja medicinskog osoblja koje u tom procesu učestvuje, a istovremeno poboljšava kvalitet života pacijenta i smanjuju ukupni troškovi lečenja [1, 7-10].

Magistralni i galenski lekovi imaju poseban značaj u lečenju retkih bolesti, budući da industrijska proizvodnja lekova koji se upotrebljavaju za lečenje retkih bolesti (*eng.* orphan drugs) nije ekonomski isplativa, zbog malog broja obolelih u ukupnoj populaciji [1, 3]. Cene industrijski proizvedenih lekova za lečenje retkih bolesti su obično visoke, a vlade mnogih zemalja imaju programe subvencionisanja troškova njihove izrade. Nedavno sprovedene studije ukazuju da se troškovi lečenja retkih bolesti mogu značajno smanjiti, pored subvencionisanja troškova industrijske proizvodnje ovih lekova, primenom magistralnih lekova, kao i lekova za koje postoje pouzdani dokazi da su efikasni u terapiji određene retke bolesti, iako ona nije obuhvaćena indikacijama za koje su oni registrovani (*eng.* off-label use) [11].

Izrada magistralnih i galenskih lekova pruža mogućnost rešavanja problema kratkog roka upotrebe kod izrazito nestabilnih lekova, koji kao takvi nisu pogodni za industrijsku proizvodnju, s obzirom da je relativno dug period od trenutka proizvodnje

---

<sup>1</sup> Farmaceutski ekvivalenti su lekovi koji sadrže istu količinu iste aktivne supstance, odnosno aktivnih supstanci u istom farmaceutskom obliku, koji se na isti način primenjuju i odgovaraju zahtevima istih, odnosno uporedivih standarda (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Službeni glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012).

leka do izdavanja pacijentu. Prilikom izrade ovakvih lekova farmaceut je dužan da posebnu pažnju posveti aspektu njihove stabilnosti, a naročito kroz pažljiv odabir pomoćnih supstanci/sastojaka, uslova i postupka izrade i pakovanja [3, 12].

Proizvođači mogu trajno obustaviti proizvodnju registrovanog leka (*eng. discontinued drugs*), obično zbog male potražnje i neisplative proizvodnje, pa je izrada farmaceutski ekvivalentnih magistralnih ili galenskih lekova jedan od načina da se podmire potrebe pacijenata [3].

U poslednjoj deceniji nestašice registrovanih lekova su sve češća pojava, ne samo na tržištima zemalja u razvoju nego i razvijenih zemalja [13, 14]. Najčešći razlozi za nestašicu su problemi u nabavci polaznih supstanci i proizvodnom procesu, ali i regulatorni problemi i nagle promene u poslovnim strategijama velikih proizvođača lekova [15]. Nestašice lekova se odražavaju na zdravlje pacijenata, jer imaju za posledicu odlaganje lečenja i/ili medicinskih procedura ili primenu drugih lekova koji nisu odgovarajući za postizanje terapijskog cilja. U razvijenim zemljama se ulažu sve veći naponi da se preduprede nestašice lekova i razvijaju strategije za slučaj da preventivne aktivnosti ne spreče nestašicu. Često ove strategije obuhvataju izradu magistralnih i/ili galenskih lekova, kao privremeno rešenje, do ponovnog uspostavljanja proizvodnje i normalizacije snabdevanja tržišta [16].

Iako se generalno smatra da je izrada lekova u apotekama skuplja u odnosu na industrijsku proizvodnju, postoje i slučajevi kada je izradom magistralnih i galenskih lekova moguće smanjiti ukupne troškove zdravstvenog sistema. Na primer, dešava se da zbog relativno kratkog roka upotrebe pacijent ne iskoristi celokupnu količinu registrovanog leka. Izrada farmaceutski ekvivalentnog magistralnog leka u količini koju će pacijent iskoristiti u predviđenom roku upotrebe, mogla bi značajno da umanjí troškove lečenja [3].

Na poslednjem svetskom kongresu Međunarodne farmaceutske federacije (International Pharmaceutical Federation, FIP), koji je održan od 31. avgusta do 5. septembra 2013. godine u Dublinu (Irska) [17] održana je celodnevna sesija posvećena izradi magistralnih i galenskih lekova. Kroz šest predavanja sagledani su aspekti: biofarmaceutskih principa značajnih za izradu lekova, faktora koje je potrebno razmotriti pri donošenju odluke da se izradi lek, smernica i standarda u izradi lekova u apoteci i obezbeđivanju njihovog kvaliteta, značaja izrade lekova u pedijatriji, značaja izrade sterilnih lekova, sa posebnim osvrtom na rekonstituisanje citotoksičnih lekova, i značaja izrade farmaceutskih preparata za primenu na koži. Tom prilikom je istaknuto da pored doprinosa specifičnim terapijskim potrebama pacijenata, izrada lekova doprinosi re-profesionalizaciji i profesionalnoj satisfakciji farmaceuta.

Od posebnog značaja je uloga farmaceuta u obezbeđivanju leka za bolesnika (najčešće dete), kada treba da izradi lek iz lekovite supstance ili, češće, iz registrovanog leka u istom ili drugom farmaceutskom obliku. Mnogi lekovi koji su potrebni za lečenje beba i male dece nisu dostupni na tržištu u pogodnom farmaceutskom obliku ili nisu

registrovani za upotrebu kod ove grupe pacijenata. Pedijatrijski pacijenti najbolje prihvataju tečne farmaceutske preparate za peroralnu primenu. Ukoliko nisu dostupni na tržištu lekova, mogu se pripremati *ex tempore* za pojedinačnog pacijenta iz lekovite supstance i pomoćnih supstanci ili iz dostupnih registrovanih lekova (najčešće tableta i tvrdih kapsula). Pre izrade tečnih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu iz čvrstih farmaceutskih oblika farmaceut mora pažljivo da razmotri više faktora, kao što su fizičko-hemijske osobine aktivnih i pomoćnih supstanci i kompatibilnost lekovitih supstanci sa ekscipijensima, ali i kompatibilnost pomoćnih supstanci međusobno. Kod izbora formulacije, uvek bi trebalo da se izabere ona za koju u stručnoj literaturi postoje podaci o stabilnosti, eventualno i roku upotrebe, biološkoj raspoloživosti, efikasnosti i podnošljivosti magistralnog leka, sa ciljem da se osigura izrada leka najvišeg kvaliteta s obzirom da se ne ispituju svi parametri njihovog kvaliteta i ne prolaze kroz kliničke studije.

Značaj izrade magistralnih lekova je izražen i u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije, praćenih suvom kožom i svrabom. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta, obezbeđuje se dovoljna količina leka (potreba od oko 250 g preparata nedeljno) u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbeći potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova za lokalnu terapiju kod dece, naročito česta kod primene kortikosteroidnih kremova. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, koja na koži pacijenta treba da ostvari emolijentno dejstvo, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima [9, 10].

U apotekama i galenskim laboratorijama apoteka i bolničkih apoteka u Republici Srbiji izrađuje se veliki broj različitih magistralnih ili galenskih lekova u različitim farmaceutskim oblicima: kapi za uši, tvrde kapsule, kapi, tečni sprejevi i (ređe) gelovi za nos, kapi za oči, gelovi i masti za oči, rastvori za grgljanje i ispiranje usta, rastvori za desni, gelovi za usnu sluznicu, rastvori, emulzije i suspenzije za primenu na koži, oralni rastvori, oralne suspenzije, sirupi, masti, kremovi, gelovi, paste, praškovi za primenu na koži, jednodozni oralni praškovi, supozitorije, rektalni rastvori i rektalne masti i kremovi, vagitorije, vaginalni rastvori i vaginalni kremovi i gelovi [5, 6, 18, 19]. Kao galenski lekovi mogu se izrađivati i određene intravenske infuzije, sterilni rastvori za posebnu namenu (rastvori za čuvanje i perfuziju organa za transplantaciju, rastvori za peritoneumsku dijalizu) i preparati za irigaciju [19].

Magistralni i galenski lekovi sadrže obično aktivne supstance koje se koriste u terapiji različitih poremećaja, kao što su oboljenja kože, oka, uha, sluzokože nosa, usne duplje, urogenitalnog, kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog trakta, poremećaj ravnoteže elektrolita, endokrinološki poremećaji, neurološke i psihijatrijske bolesti. Raznovrsnost i brojnost aktivnih i pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav farmaceutskih oblika lekova, farmaceutsko-tehnoloških operacija i opreme koja se upotrebljava u postupku izrade lekova, zahtevaju posedovanje širokih i sveobuhvatnih

znanja i veština, svojstvenih isključivo farmaceutima, kao i kontinuiranu stručnu edukaciju. Izrada i izdavanje magistralnih i galenskih lekova podrazumeva i neposredan kontakt i razmenu informacija između farmaceuta i pacijenta, kao i farmaceuta i lekara, što doprinosi unapređenju farmaceutske zdravstvene zaštite.

### 3. Propisi i standardi o magistralnim i galenskim lekovima u Srbiji

Izrada i promet magistralnih i galenskih lekova u Republici Srbiji je sastavni deo farmaceutske zdravstvene delatnosti i odvija se u skladu sa *Zakonom o zdravstvenoj zaštiti* (Sl. glas. RS 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 i 57/2011) [20], *Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Sl. glas. RS 30/2010 i 107/2012) [21] i pravilnicima koji su pripremljeni i usvojeni u skladu sa ovim propisima: Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj *medicini* (Sl. glas. RS 85/2011 [19], *Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova* (Sl. glas. RS 10/2012 [22], *Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek* (Sl. glas. RS 27/2008 i 31/2008) [23].

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] magistralni i galenski lekovi predstavljaju vrste lekova.

Magistralni lek je lek izrađen u apoteci po receptu (formuli) za određenog pacijenta, odnosno korisnika, a galenski lek je lek izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji apoteke, u malim serijama (najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji) i namenjen je za pacijente apoteke, odnosno druge zdravstvene ustanove, odnosno drugog oblika zdravstvene službe (privatna praksa) kada ne postoji ili nije dostupan lek za koji je izdata dozvola za lek [21].

Galenski lek može da se izrađuje i u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke u zdravstvenoj ustanovi koja obavlja zdravstvenu delatnost na sekundarnom ili tercijarnom nivou, u količini koja je potrebna za obezbeđivanje zdravstvene zaštite pacijenata te zdravstvene ustanove. Galenski lek izrađen u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke se ne može naći u prometu na veliko, odnosno, u prometu na malo, međutim, može se vršiti snabdevanje i drugih zdravstvenih ustanova na sekundarnom, odnosno tercijarnom nivou zdravstvene zaštite za potrebe pacijenata tih zdravstvenih ustanova, na osnovu ugovora o isporuci određene količine galenskog leka izrađenog u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke, uz saglasnost ministarstva nadležnog za poslove zdravlja. Izrada magistralnih lekova i izrada galenskih lekova u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke se ne smatra proizvodnjom [21].

Prema *Zakonu o zdravstvenoj zaštiti* apoteka je dužna da na vidnom mestu istakne ime ovlašćenog farmaceuta, koji je odgovoran za izradu galenskih, odnosno,

magistralnih lekova, dok je farmaceutskom tehničaru zabranjeno da samostalno izrađuje galenske, odnosno magistralne lekove [20].

*Pravilnikom o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini* [19] propisan je spisak galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini. Ovaj spisak obuhvata 418 galenskih lekova koji se izrađuju u skladu sa monografijama *Magistralnih formula 2008* (MF 2008) čak 280 galenskih lekova, *Formula magistrales et reagentia 1979* (FM 1979) 101 galenski lek, *Pharmacopoea Jugoslavica editio quarta* (Ph. Jug. IV) 34 galenska leka, *Deutscher Arzneimitel Codex* (DAC) 2 galenska leka i *Pharmacopoea Helvetica editio VI* (Ph. Helv. VI) 1 galenski lek.

Uslovi u pogledu prostora, opreme, kadra, kao i drugi uslovi za izradu galenskih lekova i Dobra praksa u izradi galenskih lekova propisani su *Pravilnikom o uslovima za izradu galenskih lekova* [22]. Prema ovom pravilniku, galenski lekovi se izrađuju isključivo u galenskoj laboratoriji za koju je nadležno ministarstvo izdalo dozvolu za izradu galenskih lekova, a koja se odnosi na određeni farmaceutski oblik galenskog leka i određeni galenski lek. Prilikom izrade galenskih lekova neophodno je, između ostalog, ispuniti sledeće zahteve koji se odnose na polazne supstance, prostorije, opremu, osoblje i kontrolu kvaliteta:

- za izradu galenskih lekova upotrebljavaju se polazne supstance koje odgovaraju monografijama iz važećih farmakopeja (kada one postoje), odnosno one aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance i poseduju sertifikat Dobre proizvođačke prakse za mesto proizvodnje aktivne supstance (ovaj sertifikat nije neophodan, ako proizvođač poseduje važeći sertifikat o usklađenosti aktivne supstance sa monografijom Evropske farmakopeje) [24];
- oprema galenske laboratorije treba da bude pogodna za upotrebu, prema tehničkim karakteristikama i kapacitetu, može redovno da se održava, kalibriše, čisti, i po potrebi, dezinfikuje ili sterilise po propisanim postupcima. Opremu je neophodno instalirati na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije;
- galenska laboratorija treba da ima zaključen ugovor o radu s punim radnim vremenom na neodređeno vreme sa najmanje jednim diplomiranim farmaceutom specijalistom iz oblasti farmaceutske tehnologije, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci, i najmanje dva farmaceutska tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovna ili viša farmaceutska tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci. Ukoliko zdravstvena ustanova, odnosno galenska laboratorija obavlja samostalno i kontrolu kvaliteta galenskih lekova, neophodno je da ima i najmanje jednog diplomiranog farmaceuta, specijalistu iz oblasti ispitivanja i kontrole kvaliteta lekova, odgovornog za kontrolu kvaliteta, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci i najmanje jednog farmaceutskog

tehničara sa srednjom stručnom spremom, odnosno strukovnog ili višeg farmaceutskeg tehničara, sa radnim iskustvom od najmanje tri godine u struci;

- galenska laboratorija je dužna da obezbedi da se pre puštanja u promet izvrši kontrola kvaliteta svake serije galenskog leka, kao i da poseduje potvrdu o izvršenoj kontroli kvaliteta za svaku seriju galenskog leka.

*Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova* [22] sadrži i principe Dobre prakse u izradi galenskih lekova, koji se odnose na:

- odgovornost, obuku i higijenu zaposlenih u galenskoj laboratoriji,
- prostor i opremu (uključujući mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije, održavanje higijene prostora za izradu galenskih lekova, održavanje prostora za izradu galenskih lekova, prostor kontrolne laboratorije, obeležavanje i kvalifikaciju opreme za izradu galenskih lekova),
- dokumentaciju o izradi i kontroli galenskog leka,
- procedure i uputstva (za različite procese izrade i kontrole),
- evidentiranje podataka o izvršenoj kontroli kvaliteta, čuvanju i dostupnost dokumentacije o svakoj izrađenoj seriji galenskog leka (najmanje godinu dana posle isteka roka upotrebe galenskog leka),
- prijem i čuvanje polaznih materijala i izrađenih galenskih lekova,
- provere koje bi trebalo izvršiti pre početka izrade galenskog leka (da li su tehnološki postupak i kvalitet polaznih supstanci, materijala za pakovanje i gotovog galenskog leka definisani i potvrđeni, na osnovu propisane dokumentacije koja sadrži najmanje skraćeni postupak izrade, normativ za izradu i specifikaciju opreme koja se koristi u izradi),
- validaciju postupka izrade galenskog leka i metoda analize,
- kontrolu kvaliteta (fizičko-hemijsku, mikrobiološku, farmaceutske-tehnološku kontrolu svake dostavljene serije polazne supstance, materijala za pakovanje i svake serije galenskog leka, kontrolu uslova radne sredine, kao i sve druge kontrole koje su neophodne),
- izradu sterilnih galenskih lekova, polazne supstance za izradu sterilnih galenskih lekova, postupke izrade sterilnih galenskih lekova, prostor i opremu za izradu sterilnih galenskih lekova, zone kontrolisanog pritiska opremljene laminarnim strujanjem vazduha, kriterijume izbora klase čistoće vazduha, izradu i kontrolu kvaliteta sterilnog galenskog leka.

Obeležavanje izrađenih galenskih lekova regulisano je *Pravilnikom o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek* [23]. Na spoljnjem pakovanju galenskog leka koji je izrađen u galenskoj laboratoriji apoteke, kao i na pakovanju kod koga unutrašnje pakovanje ujedno predstavlja i spoljnje pakovanje, moraju da budu navedeni sledeći podaci:



- ime leka i internacionalni nezaštićeni naziv aktivne supstance (INN) ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance;
- aktivne supstance (izražene kvalitativno i kvantitativno po jedinici doziranja, po jedinici zapremine, ili po jedinici mase);
- farmaceutski oblik (u skladu sa standardnom terminologijom Evropske farmakopeje, odnosno nacionalne farmakopeje), jačina (sadržaj u odnosu na jedinicu mase, odnosno zapremine ili po jedinici pojedinačnog doziranja) (kada lek sadrži jednu ili dve aktivne supstance, odnosno, do tri aktivne supstance, u skladu sa odobrenjem Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije prilikom odobravanja spoljnog pakovanja leka) i veličina pakovanja (u jedinicama mase, zapremine ili broja jedinica (doza));
- spisak pomoćnih supstanci koje imaju potvrđeno dejstvo/ulogu (koje su navedene u Prilogu 1. ovog pravilnika), a za lekove u obliku injekcija, lekove za lokalnu primenu i lekove za oftalmološku primenu obavezno se navode sve pomoćne supstance;
- način primene leka;
- upozorenje da se lek mora čuvati van domašaja dece, kao i druga potrebna upozorenja;
- datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina, bez slovnih skraćenica, uz napomenu „važi do: mesec i godina”. Lek može da se upotrebljava do poslednjeg dana navedenog meseca. Na spoljnjem pakovanju leka navodi se i podatak o roku upotrebe leka u toku korišćenja leka nakon rastvaranja ili razblaženja i ako je to potrebno nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja);
- način čuvanja leka, ako postoje posebni uslovi čuvanja (npr. čuvati do 25 °C; čuvati do 30 °C, čuvati na 2-8 °C u frižideru, čuvati u zamrzivaču (na spoljnjem pakovanju leka nije neophodno da se navede temperatura čuvanja, pod uslovom da je lek stabilan na temperaturi do 30 °C), čuvati u originalnom pakovanju ili čuvati kontejner dobro zatvoren (ukoliko je lek osetljiv na vlagu), čuvati u originalnom pakovanju ili držati kontejner u spoljnjem pakovanju (pri čemu treba navesti tačan naziv kontejnera u skladu sa standardnim izrazima) (ukoliko je lek osetljiv na svetlost); ne čuvati u frižideru, ne zamrzavati);
- posebne predostrožnosti kod odlaganja i uništavanja lekova;
- broj serije leka;
- način korišćenja leka čiji je režim izdavanja bez recepta (u skladu sa standardnom terminologijom Evropske, odnosno nacionalne farmakopeje).

Na unutrašnjem pakovanju galenskog leka navode se najmanje sledeći podaci: ime leka i INN, ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance; jačina leka; farmaceutski oblik; datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina); broj serije leka. Ako je unutrašnje pakovanje malo (kontejner veličine 10ml ili manje, npr. bočica, ampula i sl.) kao i kod unutrašnjeg pakovanja kod koga nije moguće navesti sve podatke, na unutrašnjem pakovanju koje se nalazi u spoljnjem pakovanju leka navode se sledeći podaci: 1) ime leka i INN ako postoji, odnosno generičko ili hemijsko ime, a ukoliko ne postoji INN, odnosno generičko ili hemijsko ime, navodi se opšteprihvaćeno ime aktivne supstance; 2) način primene leka; 3) sadržaj izražen u jedinicama mase, zapremine ili po jedinici doziranja; 4) broj serije leka; 5) datum isteka roka upotrebe leka (mesec i godina).

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] svaka serija galenskog leka mora imati sertifikat analize koji izdaje laboratorija koja obavlja kontrolu kvaliteta, a koja je u sastavu galenske laboratorije ili laboratorije koja ima dozvolu nadležnog ministarstva. Kvalitet magistralnih i galenskih lekova kontroliše Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, tako što utvrđuje da li lek odgovara propisanim standardima kvaliteta leka, na osnovu laboratorijske kontrole kvaliteta (u skladu sa evropskom ili nacionalnom farmakopejom ili drugim farmakopejama ili proverenim metodama analize, odnosno magistralnim formulama), odnosno, procene dokumentacije o kvalitetu leka (ocenom sertifikata analize kvaliteta leka koji izdaje galenska laboratorija - dokumentaciona kontrola kvaliteta).

U skladu sa odredbama *Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* [21] za magistralne i galenske lekove se ne izdaje dozvola za lek, a cenu magistralnog leka utvrđuje zdravstvena ustanova u kojoj se magistralni lek izrađuje, dok cenu galenskog leka utvrđuje zdravstvena ustanova u čijoj je galenskoj laboratoriji izrađen galenski lek. Ovaj propis reguliše i način, postupak i uslove za uništavanje galenskih i magistralnih lekova kojima je istekao rok upotrebe, za koje je utvrđena neispravnost u pogledu njihovog propisanog kvaliteta, kojima je zabranjen promet ili koji su povučeni iz prometa.

Nadzor nad izradom magistralnih i galenskih lekova u Republici Srbiji sprovodi ovlašćeni farmaceutski inspektor, u skladu sa odredbama *Zakona o zdravstvenoj zaštiti* [20], kojim je predviđena: zabrana izrade, odnosno izdavanja magistralnih lekova, ako se ne izrađuju u skladu sa zakonom; zabrana prometa na malo galenskih lekova, ukoliko ne ispunjavaju uslove za stavljanje u promet propisane zakonom ili uslove u pogledu kvaliteta propisanih zakonom; povlačenje iz prometa na malo i uništavanje magistralnog, odnosno, galenskog leka, odnosno njegove serije, u slučajevima predviđenim zakonom.

Nakon stupanja na snagu *Pravilnika o uslovima za izradu galenskih lekova* (Službeni glasnik RS, br. 10/2012) i *Pravilnika o galenskim lekovima koji se*

*upotrebljavaju u humanoj medicini* (Službeni glasnik RS, br. 85/2011), prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije, do aprila 2013. godine dozvolu za rad dobilo je 9 galenskih laboratorija u zdravstvenim ustanovama na primarnom nivou zdravstvene zaštite, a od toga je jedna dobila odobrenje za izradu sterilnih farmaceutskih preparata (preparati za oči) i sklapanje ugovora o snabdevanju drugih zdravstvenih ustanova izrađenim galenskim lekovima. *Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Službeni glasnik RS, br. 30/2012) predviđen je dvogodišnji period za usaglašavanje u pogledu uslova za izradu galenskih lekova u galenskim laboratorijama. Od stupanja na snagu navedenih pravilnika, do aprila 2013. godine, ni jedna galenska laboratorija bolničke apoteke nije dobila dozvolu za izradu galenskih lekova, zbog neusaglašenosti sa navedenim pravilnicima. Budući da je izrada galenskih lekova u bolničkim apotekama od izuzetnog značaja za pacijente tih zdravstvenih ustanova, ovakva situacija nameće probleme u snabdevanju pacijenata pojedinim neophodnim galenskim lekovima (na primer, Ministarstvo zdravlja je 12. februara dalo tumačenje br. 515-01-06250-1/20121-20 da do momenta usklađivanja uslova za izradu galenskih lekova u ustanovama Klinički centar Srbije i Vojnomedicinska akademija, sterilni rastvor za konzerviranje i ispiranje organa prilikom hirurških intervencija (koji je neophodan kod operacija na srcu) *može se izrađivati kao magistralni lek, na zahtev lekara, dok zdravstvene ustanove na sekundarnom i tercijarnom nivou treba da izvrše uvoz farmaceutski ekvivalentnog registrovanog leka*).

U nekim apotekama u Srbiji izrađuju se kao magistralni lekovi, preparati istog ili sličnog sastava kao registrovani lekovi domaćih ili stranih proizvođača i obeležavaju zaštićenim imenom registrovanog leka, što je u suprotnosti sa stručnim propisima.

Magistralni i galenski lekovi treba da imaju odgovarajući kvalitet i terapijsku efikasnost i moraju biti bezbedni, iako se stavljaju u promet bez prethodno izdate dozvole. Za razliku od lekova koji se proizvode industrijski u skladu sa standardima Dobre proizvođačke prakse (*eng.* Good Manufacturing Practices, GMP) [25] i koji u pogledu kvaliteta moraju da ispune stroge regulatorne zahteve u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet, standardi za obezbeđivanje kvaliteta lekova koji se izrađuju u apotekama i bolničkim apotekama još uvek nisu dovoljno razvijeni. To je neretko imalo za posledicu ugrožavanje zdravlja pacijenata, u prvom redu parenteralnim preparatima nezadovoljavajućeg mikrobiološkog kvaliteta, sadržaja bakterijskih endotoksina ili zbog krupnih grešaka u pogledu izbora ili sadržaja polaznih supstanci [2]. Velika pažnja mora se posvetiti kvalitetu polaznih supstanci koje se koriste za izradu magistralnih i galenskih lekova. S obzirom da prečišćena voda relativno brzo podleže mikrobiološkoj kontaminaciji i promeni pH vrednosti, u stručnoj literaturi se naglašava da se za izradu nesterilnih lekova treba koristiti prečišćena voda koja je neposredno pre primene ključala 5 minuta, a zatim ohlađena do potrebne ili sobne temperature. Nemački kodeks o lekovima/Nove recepturne formule (DAC/NRF) propisuju *konzervisanu vodu* koja se izrađuje rastvaranjem 0,025 %

propilparahidroksibenzoata i 0,075 % metilparahidroksibenzoata u prečišćenoj vodi i koristi se za konzervisanje određenih farmaceutskih preparata. Isti propis navodi da se mikroorganizmi ne razvijaju u preparatu u kome je sadržaj etanola veći od 20 % ili 2-propanola veći od 15 %. Kvalitet magistralnih lekova se ne kontroliše, a utvrđeno je da su moguće greške, posebno u sadržaju lekovite supstance (maksimalno odstupanje kod magistralnih lekova je do 10 %). U Srbiji nisu rađena slična ispitivanja.

Rok upotrebe magistralnih i galenskih lekova treba da bude obeležen na njihovoj ambalaži i dat na osnovu ispitivanja stabilnosti ili podataka iz stručnih propisa, odnosno stručne literature. DAC/NRF u okviru monografija farmaceutskih preparata daje i podatak o roku upotrebe ali i druge informacije [26]. Korisni podaci o temperaturi čuvanja, roku upotrebe prema hemijskoj i fizičkoj stabilnosti čvrstih i polučvrstih farmaceutskih oblika mogu se naći u prilogu I MF 2008.

#### **4. Propisi i standardi o lekovima izrađenim u apoteci u svetu**

Prvi korak učinjen je u SAD 1996. godine, kada je u Američku farmakopeju USP23/NF18, The Fifth Supplement) [27] uvedena monografija koja sadrži elemente dobre prakse u izradi lekova u apotekama (<1161> *Pharmacy Compounding Practices*), koja je 2000. godine preimenovana tako da se odnosi na izradu nesterilnih farmaceutskih preparata (<795> *Pharmaceutical Compounding-nonsterile preparations*) (USP24/NF19) [28]. Ova monografija sadrži zahteve za nesterilne farmaceutske preparate koji se izrađuju kao magistralni lekovi, u pogledu: odgovornosti osoblja koje izrađuje lek; prostorija i opreme; stabilnosti izrađenih lekova uključujući rok trajanja; izbora polaznih supstanci; uslova za izradu, farmaceutskih proračuna, izbora pakovanja i obeležavanja magistralnih lekova, u skladu sa farmaceutskim oblikom (tvrde kapsule, praškovi za peroralnu ili primenu na koži, emulzije, rastvori i suspenzije za peroralnu, rektalnu ili primenu na koži, supozitorije); postupka izrade; evidenciji o sastavu leka, dokumentaciji o poreklu i serijskom broju polaznih supstanci, postupku izrade, količini i roku trajanja leka; kontroli kvaliteta; informisanju pacijenta o pravilnoj upotrebi i čuvanju leka. Dodatna monografija američke farmakopeje koja se odnosi na izradu sterilnih farmaceutskih preparata u apotekama (<797> *Pharmaceutical Compounding-sterile preparations*), uvedena je 2004. godine u USP27/NF22 [29]. U ovoj monografiji pod sterilnim farmaceutskim preparatima koji se izrađuju u apotekama, gde spadaju rastvori za čuvanje i perfuziju organa i tkiva, implantati/implantati, sterilni preparati za inhalaciju, injekcije, praškovi za injekcije, preparati za irigaciju, sprejevi sa dozatorom i preparati za oči, podrazumevaju se: a) farmaceutski preparati kojima se manipuliše u skladu sa uputstvima proizvođača, pri čemu su oni izloženi potencijalnoj kontaminaciji, i b) preparati koji sadrže nesterilne polazne supstance ili dolaze u kontakt sa nesterilnim komponentama i opremom, i moraju se sterilisati pre primene. Ova monografija sadrži i zahteve za: odgovornost osoblja; obezbeđivanje kvaliteta sterilnih farmaceutskih preparata, uključujući

kriterijume za procenu nivoa rizika (nizak, srednji ili visok); verifikaciju postupka izrade i sterilizacije; obuku osoblja i evaluaciju poznavanja rada pod aseptičnim uslovima; kvalitet i kontrolu radnih uslova; opremu; verifikaciju automatizovane opreme koja se koristi pri izradi infuzija za parenteralnu ishranu; ispitivanja gotovih farmaceutskih preparata; čuvanje i rok upotrebe; obezbeđivanje kvaliteta izrađenih sterilnih farmaceutskih preparata nakon izrade, uključujući edukaciju i trening osoblja; pakovanje, rukovanje, čuvanje i transport; obuku pacijenata ili lica koja primenjuju preparat; nadzor nad pacijentima i izveštavanje o neželjenim dejstvima; program obezbeđivanja kvaliteta sterilnih farmaceutskih preparata. Pored navedenih monografija, još tri monografije u USP34/NF29 sadrže bliže zahteve u pogledu: dobre prakse u izradi lekova u apotekama (<1075> *Good Compounding Practices*), obezbeđivanja njihovog kvaliteta (<1143> *Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding*) i proračuna koji prethode izradi (<1160> *Pharmaceutical Calculations in Prescription Compounding*) [30].

Savet Evrope je pokrenuo inicijativu za razvoj i harmonizaciju standarda za obezbeđenje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u evropskim apotekama na simpozijumu „*European cooperation and synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia*” koji je održan 2007. godine u Strazburu, pod okriljem Evropskog direktorata za kvalitet lekova i zdravstvenu zaštitu (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, EDQM). Na ovom skupu su izneta iskustva o izradi lekova u apotekama u Velikoj Britaniji, Francuskoj, Italiji, Nemačkoj i Belgiji. EDQM je 2009. godine organizovao ekspertsku radionicu pod nazivom „*Promovisanje standarda za obezbeđivanje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u apotekama za potrebe pacijenata*”, na kojoj je usvojen zaključak da je neophodno da se definišu standardi za ovu kategoriju lekova u cilju poboljšanja njihovog kvaliteta, terapijske efikasnosti i bezbednosti [31]. Na osnovu zaključaka na navedenim stručnim skupovima pripremljena je *Rezolucija o zahtevima za obezbeđivanje kvaliteta i bezbednosti lekova izrađenih u apotekama za pacijente sa specijalnim potrebama (Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients)* [32], koju je Komitet ministara Saveta Evrope usvojio januara 2011. godine. Rezolucija CM/ResAP(2011)1 se odnosi na države koje imaju članstvo u Komisiji za Evropsku farmakopeju, gde spada i Republika Srbija. Svrha usvajanja ovog dokumenta je da se smanje razlike u pogledu kvaliteta i bezbednosti lekova za humanu upotrebu izrađenih u apoteci ili bolničkoj apoteci, u odnosu na industrijski proizvedene lekove. U okviru Rezolucije CM/ResAP(2011)1 razrađeni su sledeći principi:

1. *data vrednost lekova izrađenih u apoteci i odgovornosti zdravstvenih radnika* (lekovi izrađeni u apoteci imaju dodatnu vrednost ako su potrebni određenom pacijentu ili grupi pacijenata sa specifičnim potrebama, zbog medicinskih,

farmaceutskih ili ličnih razloga, a na nacionalnom tržištu nije registrovan i/ili dostupan farmaceutski ekvivalentan lek; odluku da se izradi lek trebalo bi da donesu zajedno farmaceut i lekar);

2. postupak izrade (pre izrade farmaceut treba da izvrši procenu rizika, sa ciljem da odredi nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta koji bi trebalo primeniti tokom izrade leka, pri čemu se razmatraju: farmaceutski oblik i put primene leka; količina koja se izrađuje; farmakološko dejstvo leka za predviđeni put primene; terapijska širina; postupak izrade; izdavanje/promet leka (primer modela za procenu rizika pri izradi lekova u apoteci prikazan je u [Prilogu 1](#)); preporučeno je da se izrada preparata „visokog rizika” odvija u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse [33], dok bi izrada lekova „niskog rizika” trebalo da se usaglasi sa PIC/S Smernicama Dobre prakse u izradi lekova u zdravstvenim ustanovama (PIC/S PE 010-3)<sup>2</sup> [34], a mogu se koristiti i druge smernice čijom primenom može da se obezbedi ekvivalentan kvalitet, u zavisnosti od nacionalnih propisa i smernica);
3. *dosije o leku* (dosije o leku trebalo bi da se zahteva samo kod galenskih lekova, budući da kod magistralnih lekova uglavnom nije moguće da se on kompletira, jer se time odlaže snabdevanje pacijenta lekom, već farmaceut i lekar koji propisuje lek razmatraju rizik koji za pacijenta predstavlja izrada leka bez dosijea, potreban nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta, i rizik koji je povezan sa nedostupnošću leka; dosije o leku trebalo bi da sadrži: a) dokaze o dodatoj vrednosti leka izrađenog u apoteci; b) dokaze da aktivna supstanca, pomoćne supstance i pakovanje ispunjavaju relevantne zahteve, uzimajući u obzir specifične potrebe pacijenta; c) postupak izrade i, gde je primenljivo, ispitivanja; d) dokumentaciju o razvoju postupka izrade; e) način upotrebe leka, i to informacije za pacijenta i lekara koji je propisao lek; sadržaj i obim dosijea o leku ([Prilog 2](#)) zavise od procenjenog rizika, što se mora dokumentovati);
4. *registracija/autorizacija* (dobijanje dozvole za stavljanje u promet) (ako se lek izrađuje u potpunosti u skladu sa smernicama GMP u obimu koji je sličan

---

<sup>2</sup> Komitet PIC/S je usvojio Smernice Dobre prakse za izradu lekova u zdravstvenim ustanovama (*PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*) (PIC/S PE 010-3) aprila 2008. godine. Članice PIC/S-a su regulatorna tela iz 41 zemlje, a njihov glavni cilj je razvoj, harmonizacija i implementacija standarda za izradu lekova za humanu upotrebu u zdravstvenim ustanovama. Struktura dokumenta PIC/S PE 010-3 je slična strukturi smernica dobre proizvođačke prakse za industriju (*PIC/S PE 009-10*) i sadrži devet poglavlja i dva aneksa (Aneks 1 odnosi se na izradu sterilnih lekova, a Aneks 2 na izradu nesterilnih tečnih lekova, masti i kremova) [34].

industrijskoj proizvodnji i distribuirati i ako se na tržištu nalazi registrovani lek ili farmaceutski ekvivalentan lek, kompetentna regulatorna tela treba da razmotre zahtev za izdavanje dozvole za lek koji je izrađen u apoteci);

5. *obeležavanje magistralnih i galenskih lekova* (na signaturi se navode: naziv, adresa i broj telefona apoteke u kojoj se izdaje lek; naziv i adresa apoteke u kojoj je izrađen lek; ime leka, ako postoji; kompletan kvalitativan sastav i količina aktivne supstance; serijski broj, ako postoji; rok upotrebe ili informacije o ograničenjima za upotrebu; posebni uslovi čuvanja ili upozorenja o rukovanju lekom; uputstvo za lek, upozorenja i mere predostrožnosti; put primene leka);
6. *usklađenost sa zahtevima farmakopeje* (kada je moguće, lek se izrađuje u skladu sa monografijom u nacionalnoj farmakopeji ili nacionalnim formulama, aktivne i pomoćne supstance, farmaceutski oblik i pakovanje moraju da budu usklađeni sa zahtevima odgovarajućih poglavlja i monografija Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje, a kada oni nisu primenljivi ili ne postoje, hemijski, farmaceutski i mikrobiološki kvalitet polaznih supstanci mora da ispunjava zahteve za farmaceutsku upotrebu i to bi trebalo da se pokaže validiranim metodama);
7. *rekonstitucija lekova* (rekonstitucija registrovanih lekova izvodi se u bolničkoj apoteci prema uputstvu koje je navedeno u sažetku karakteristika leka ili uputstvu za lek, pod uslovom da su ispunjeni zahtevi za izradu sterilnih preparata; rekonstitucija lekova „niskog rizika” može da se sprovodi i na bolničkom odeljenju, a pre toga farmaceut treba da odobri pisane procedure i da obezbedi da osoblje uključeno u rekonstituciju ima odgovarajuću obuku; budući da se rekonstitucija ne smatra postupkom za izradu farmaceutskih preparata, nacionalna regulatorna tela treba da razviju, u saradnji sa relevantnim profesionalnim telima, specijalne propise ili vodiče/smernice);
8. *dozvola za izradu lekova* (apoteka mora da ima dozvolu za izradu lekova koja je izdata od strane kompetentnih regulatornih tela<sup>3</sup>; u nekim evropskim zemljama postoje kompanije u kojima se izrađuju lekovi za apoteke, i one moraju imati dozvolu za izradu/proizvodnju lekova uz potpunu usaglašenost sa smernicama GMP);
9. *transparentnost i bezbednost* (trebalo bi da postoji sistem za evidentiranje i praćenje svih problema u pogledu kvaliteta i bezbednosti koji se pojave tokom

---

<sup>3</sup> U RS za otvaranje apoteke i obavljanje zdravstvene delatnosti potrebno je rešenje zdravstvenog inspektora Ministarstva zdravlja o ispunjenosti uslova za njeno obavljanje.

izrade ili upotrebe izrađenih lekova, i o njima bi trebalo da se obaveste nacionalni nadležni organi, naročito u slučaju lekova „visokog rizika“; poželjno je da se vodi evidencija o svim galenskim lekovima, na nacionalnom nivou (ime i kompletan sastav lekova);

10. *racionalna upotreba* (poželjno je da se razvija saradnja sa stručnjacima na klinikama u cilju racionalne upotrebe lekova koji se izrađuju u apoteci);
11. *nadzor* (podaci iz dosijea o leku (o hemijskom, farmaceutskom i mikrobiološkom kvalitetu lekova) moraju biti dostupni za inspekciju ili na zahtev nadležnih organa, sa ovlašćenjima da obustave izradu lekova);
12. *komunikacija sa pacijentima i pružanje informacija o lekovima* (za lekove izrađene u apoteci nije neophodno uputstvo za lek, pa bi trebalo da se pacijentu saopšte najznačajnije informacije o upotrebi leka, uključujući terapijske indikacije u nekim specifičnim slučajevima, u skladu sa dosijeom o leku);
13. *distribucija lekova koji su izrađeni u apoteci* (apoteke ili kompanije<sup>4</sup> u kojima se izrađuju lekovi na zahtev drugih apoteka trebalo bi da primenjuju principe Dobre prakse u distribuciji (Good distribution practices, GDP); ne bi trebalo da se vrši izvoz/uvoz lekova koji su izrađeni u apoteci, između zemalja članica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje, osim u slučaju kada je to neophodno zbog specijalnih potreba pacijenata i ukoliko postoji bilateralni sporazum, sve dok se ne usaglase zahtevi za kvalitet za lekove za koje nije potrebno izdavanje dozvole i dok ne budu definisane kompetencije inspektorata).

Preporučeno je da vlade zemalja potpisnica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje uvrste principe Rezolucije CM/ResAP(2011)1 u nacionalnu regulativu u obliku smernica.

## **5. Farmaceutski preparati (Ph. Eur. 7.7)**

U sedmom dodatku Evropske farmakopeje 7.0 (Ph. Eur. 7.7) [35], koji je stupio na snagu 2013. godine, uvedena je monografija pod naslovom *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619 *Pharmaceutical preparations (Pharmaceutica)*), kao referentna monografija za standarde Evropske farmakopeje o aktivnim supstancama, pomoćnim supstancama i farmaceutskim oblicima, koji se primenjuju u izradi farmaceutskih preparata, ali nisu smernice kako da se preparat izradi. U ovoj monografiji farmaceutski preparati se definišu kao *lekovi koji sadrže aktivne supstance, mogu da sadrže pomoćne supstance (ekscipijense), u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu, kada je*

---

<sup>4</sup> U nekim zemljama postoje kompanije koje imaju dozvolu za izradu lekova.



*neophodno, nakon rekonstitucije, i u pogodnom i na odgovarajući način obeleženom pakovanju.* Razlikuju se dve kategorije farmaceutskih preparata: farmaceutski preparati za koje se izdaje dozvola od strane kompetentnog regulatornog tela i farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola i izrađuju se zbog specifičnih potreba pacijenata, u skladu sa odgovarajućim propisima.

Farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola dele se u dve kategorije: farmaceutski preparati koji se izrađuju za pacijenta ili grupu pacijenata i izdaju se neposredno nakon izrade (*eng. extemporaneous preparations*) (što odgovara kategoriji magistralnih preparata); farmaceutski preparati koji se izrađuju unapred i čuvaju dok ne stigne zahtev za njihovo izdavanje (*eng. stock preparations*) (odgovarali bi galenskim preparatima). Ova monografija je usaglašena sa opštim monografijama farmaceutskih oblika u Ph. Eur. 7.0. Monografija *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619) u Ph. Eur. 7.7 sadrži i etička načela i smernice koje se odnose na izradu farmaceutskih preparata za koje se ne izdaje dozvola, uključujući procenu rizika koja obuhvata:

- procenu kritičnosti različitih parametara (npr. kvalitet aktivnih supstanci, pomoćnih supstanci i kontejnera/unutrašnjeg pakovanja; postupak izrade; stepen i značaj ispitivanja; stabilnost preparata) za kvalitet preparata, i
- rizik koji farmaceutski preparat može da predstavlja za određenu grupu pacijenata.

Navodi se takođe da kvalitet polaznih supstanci mora da bude u skladu sa zahtevima odgovarajućih specifičnih monografija (kada postoje) ili opštih monografija Ph. Eur. 7.0 [36] (npr. *Supstance za farmaceutsku upotrebu* (2034), *Ekstrakti* (0765), *Preparati biljnih droga* (1434)). Kada ne postoje specifične monografije polaznih supstanci, njihov kvalitet mora da bude u skladu sa namenom i pratećim rizikom. Ukoliko fizičko-hemijske osobine aktivnih supstanci i funkcionalne karakteristike pomoćnih supstanci, kao što su raspodela veličina čestica, viskozitet, polimorfizam, imaju kritičan značaj za postupak izrade i kvalitet farmaceutskog preparata, one se moraju identifikovati i kontrolisati. Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata i izbor pakovanja treba da budu u skladu sa opštim monografijama Ph. Eur. 7.0 (5.1.1. *Metode izrade sterilnih preparata*; 5.1.3. *Efikasnost konzervisanja*; 5.1.4. *Mikrobiološki kvalitet nesterilnih farmaceutskih preparata i supstanci za farmaceutsku upotrebu*; 5.1.8. *Mikrobiološki kvalitet biljnih lekova za oralnu upotrebu*; 3.1. *Materijali koji se koriste za izradu ambalaže*; 3.2. *Kontejneri*). Lice odgovorno za izradu, u skladu sa procenjenim rizikom, mora da obezbedi, uz odgovarajući stepen pouzdanosti, da tokom celokupnog roka upotrebe farmaceutski preparat ima zadovoljavajući kvalitet i da je pogodan za predviđenu namenu. Za galenske preparate moraju da se utvrde uslovi čuvanja i rok upotrebe na osnovu rezultata analiza ili profesionalnom odlukom koja može da se zasniva na literaturnim podacima.

Monografijom *Farmaceutski preparati* (04/2013:2619) u Ph. Eur. 7.7 propisana su ispitivanja preparata koji se izrađuju bez dozvole, koja mogu da se sprovedu kod većine farmaceutskih preparata: izgled (npr. veličina, oblik i boja), identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci i specifičnih pomoćnih supstanci (kao što su konzervansi), ispitivanje čistoća (npr. ispitivanje degradacionih proizvoda, rezidua rastvarača ili drugih srodnih nečistoća, sterilnosti, ispitivanje bezbednosti (npr. ispitivanje bezbednosti bioloških lekova), ujednačenost sadržaja kod jednodoznih farmaceutskih preparata, referentnih standarda. Obeležavanje i čuvanje farmaceutskih preparata treba da bude u skladu sa opštim monografijama farmaceutskih preparata Evropske farmakopeje 7.0.

## 6. Dobra apotekarska praksa u Srbiji

Farmaceutska komora Srbije (FKS) usvojila je dokument Dobre apotekarske prakse (DAP) u junu 2013. godine [37], koji je pripremljen na osnovu dokumenta Dobra apotekarska praksa, Zajedničke FIP<sup>5</sup>/SZO<sup>6</sup> smernice za Dobru apotekarsku praksu: Standardi za kvalitet farmaceutskih usluga<sup>7</sup>. DAP predstavlja osnovu za obezbeđivanje kvaliteta aktivnosti i usluga farmaceutske prakse. Neposredni ciljevi izrade standarda DAP-a su da se definiše i standardizuje farmaceutska usluga i aktivnosti farmaceuta u apoteci, da se uniformišu procesi rada u apotekama što doprinosi povećanju kvaliteta usluge i proizvoda, da se definiše način rada koji doprinosi minimalizaciji grešaka u radu i dopune zahtevi koje apoteka mora da ispuni u smislu prostora, opreme i kadra, a koji su definisani zakonskim propisima.

Izrada magistralnih lekova u Republici Srbiji prepoznata je dokumentom DAP-a kao jedna od osnovnih aktivnosti farmaceuta u okviru uloge 1 (*Izrada, nabavka, skladištenje, čuvanje, distribucija, administriranje, izdavanje lekova i medicinskih sredstava, odlaganje farmaceutskog otpada*). U odeljku X ovog dokumenta navedeni su sledeći standardi za izradu i snabdevanje magistralnih lekova:

- nabavku polaznih (aktivnih i pomoćnih) supstanci potrebno je vršiti iz pouzdanih izvora snabdevanja;
- polazne supstance i materijal za pakovanje moraju biti farmakopejskog kvaliteta, odnosno ako nisu oficinalne, moraju odgovarati specifikaciji

---

<sup>5</sup> Međunarodna farmaceutska federacija (*fra.* Federation Internationale Pharmaceutique, FIP)

<sup>6</sup> Svetska zdravstvena organizacija (*eng.* World Health Organisation, WHO)

<sup>7</sup> Good Pharmacy Practice, Joint FIP/WHO Guidelines on GPP: Standards for quality of pharmacy services, 2011.

proizvođača, sa pratećim sertifikatom analize. Sertifikat analize je datiran, potpisan i sadrži naziv i adresu originalnog proizvođača supstance. Ako postoji bilo kakva sumnja u ispravnost dobijenog sertifikata ili supstance, mora se uraditi ponovna analiza i provera kvaliteta. Nakon prijema u apoteku obavezna je kvalitativna analiza u cilju identifikacije supstanci pomoću standardnih reagenasa u skladu sa uputstvom koje daje farmakopeja. Neophodno je vođenje evidencije izvršene kontrole i dodela internog kontrolnog broja (mora biti sledljiv do datuma prijema u apoteku, serije i roka upotrebe supstance, naziva dobavljača i ostalih relevantnih podataka). Interni kontrolni broj se upisuje na signaturu/etiketu pakovanja ispitane serije supstance, gde se mora upisati i rok trajanja supstance ukoliko to proizvođač nije označio. Pri otvaranju originalnog pakovanja, obavezno naznačiti datum otvaranja i vidno označiti da je pakovanje otvoreno (precrtavanjem). Materijal za pakovanje, odnosno primarna ambalaža koja je u kontaktu sa magistralnim lekom, mora imati potvrdu o zdravstvenoj ispravnosti, koju dostavlja dobavljač.

- neophodno je preduzeti sve korake da se obezbedi siguran sistem rada, tj. da radni uslovi omogućavaju bezbednost pacijenata i zaposlenih. Neispitane supstance i supstance koje nemaju odgovarajuću potrebnu dokumentaciju, moraju se čuvati na posebno izdvojenom i obeleženom mestu sve dok se ne obave radne aktivnosti koje omogućavaju da se mogu naći u prometu. Pri punjenju stojnica potrebno je proveriti ispravnost i identičnost signatura na stojnici i originalnom pakovanju. Potrebno je voditi evidenciju izrađenih lekova i obezbediti sledljivost izrađenog i izdatog leka;
- oprema, posuđe i predmeti koji se koriste za izradu magistralnih lekova moraju biti u ispravnom stanju, čisti i od pogodnog materijala. Pored svakog uređaja mora postojati pisano uputstvo o načinu upotrebe tog aparata. Neophodno je vršiti redovno održavanje, kontrolu ispravnosti rada i baždarenje/etaloniranje opreme i uređaja koji se koriste uz vođenje evidencije o navedenim aktivnostima. Ukoliko je oprema neispravna, na vidnom mestu mora biti jasno naznačeno „*neispravno, nije za upotrebu!*”;

izradu magistralnih lekova obavlja farmaceut uz saradnju farmaceutskog tehničara koji obavlja zadatke koje mu dodeli farmaceut i uz nadzor i prisustvo farmaceuta, a u pojedinim slučajevima izradu magistralnih lekova može obavljati farmaceutski tehničar, uz nadzor farmaceuta, po proskripcijama koje je pregledao i odobrio farmaceut. Izrada lekova se izvodi prema propisima farmakopeja ili drugih dostupnih stručnih propisa. Pre izrade neophodno je proveriti da li su koncentracije/doze aktivnih sastojaka u skladu sa važećim propisima farmakopeje i druge stručne literature, a po potrebi izvršiti korekciju. Korekcija se vrši i ako se uoči postojanje inkompatibilije. U izradi magistralnih lekova u aseptičnim uslovima neophodno je poštovati uslove i postupak koji zahteva aseptični način izrade magistralnih lekova.

Potrebno je voditi evidenciju o svim izrađenim magistralnim lekovima, a na signaturi se u momentu izrade obavezno upisuje datum izrade i rok upotrebe. Izrađene količine moraju biti evidentirane kroz evidenciju izrađenih lekova, a na signaturi se u momentu izrade, pored ostalih podataka, obavezno mora upisati datum izrade i rok upotrebe. U slučaju postojanja dileme vezane za tehnologiju izrade nekog magistralnog leka, potrebno je potražiti savet i mišljenje specijaliste farmaceutske tehnologije, odnosno uputiti pacijenta u apoteku gde radi specijalista farmaceutske tehnologije. Pakovanje se vrši u odgovarajuću ambalažu koja ima odgovarajući kvalitet koji je propisan farmakopejom. O svim izrađenim magistralnim lekovima u apoteci vodi se evidencija. Signiranje preparata je na srpskom jeziku u skladu sa važećim zakonskim propisima iz ove oblasti. Kod lekova namenjenih za spoljašnju upotrebu mora postojati naznaka „za spoljašnju upotrebu”. Na signaturi je potrebno čitko napisati: kratko uputstvo o upotrebi leka, datum izrade leka, paraf farmaceuta koji je izradio lek, rok upotrebe (ukoliko je definisan u stručnim propisima), broj pod kojim je recept zaveden u evidenciji izrađenih magistralnih lekova, način čuvanja leka (u slučaju kada postoje posebni zahtevi za čuvanje leka), naziv i koncentraciju konzervansa ako ga lek sadrži. Ukoliko je potrebno, obezbediti pomoćnu signaturu koja daje dodatna uputstva ili upozorenja koja se odnose na lek.

U bolničkoj apoteci signiranje magistralnih lekova je na latinskom jeziku i bez uputstava, jer izrađeni lek ne ide u ruke pacijentu, već u ruke zdravstvenom radniku (ostali elementi su isti kao što je gore navedeno). Pakovanje se vrši u odgovarajuću ambalažu čiji kvalitet odgovara zahtevima farmakopeje. Ukoliko je potrebno, dati obimnije uputstvo pacijentu o upotrebi leka. Dužnost farmaceuta je da to uputstvo napiše na posebnom papiru i overi štambiljom i potpisom. Tokom izdavanja magistralnog leka, pacijentu obavezno skrenuti pažnju na način i dužinu korišćenja leka, način čuvanja, rok upotrebe neotvorenog i otvorenog leka (posebno važno kod lekova izrađenih u aseptičnim uslovima). Savetovanje pacijenata/korisnika obavlja se kao i kod ostalih lekova, u skladu sa opštim standardima savetovanja pacijenta u okviru Dobre apotekarske prakse (DAP) [37].

Farmaceutska komora Srbije (FKS) je zvaničnim obraćanjem Ministarstvu zdravlja, aprila 2013. godine, ukazala na trenutnu situaciju i između ostalog, istakla da se galenski lek ne može izrađivati kao magistralni, kao i da je neophodno proširenje spiska galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini. FKS je dokument DAP dostavila Ministarstvu zdravlja RS na usvajanje; prvi tekst DAP-a dostavljen je 2008. godine, a najnoviji DAP je upućen u Ministarstvo zdravlja RS u junu 2013. Očekuje se razmatranje ovog značajnog dokumenta od strane Ministarstva zdravlja.

## 7. Zaključak

Savremeni koncept lečenja pacijenta kao pojedinca sa specifičnim terapijskim potrebama i potrebe zdravstvenih sistema da se obezbedi alternativno snabdevanje pacijenata lekovima u situacijama kada iz različitih razloga proizvođači lekova nisu u mogućnost da zadovolje potrebe tržišta, doprinose značaju izrade magistralnih i galenskih lekova. Stoga ovaj vid farmaceutske zdravstvene delatnosti zahteva kontinuirano unapređenje znanja i veština farmaceuta i usaglašavanje/harmonizaciju propisa i standarda za obezbeđivanje kvaliteta ove vrste lekova na međunarodnom i nacionalnom nivou (kao što su monografija Farmaceutskih preparata (04/2013:2619) u sedmom dodatku Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7.7), Rezolucija Saveta Evrope CM/ResAP (2011)1, monografije 795 i 797 u Američkoj farmakopeji (USP34/NF29) i deo Dobra praksa u izradi lekova u dokumentu Dobre apotekarske prakse (DAP) (FKS, 2013).

**Prilog 1. Primer modela za procenu rizika pri izradi lekova u apoteci prema Rezoluciji CM/ResAP(2011)1 [32]**

**Kriterijumi za procenu rizika \***

**1. Tip preparata**

- a. parenteralni preparati = 5
- b. preparati za oči koji se primenjuju na ozleđeno oko ili pri hirurškim intervencijama = 4
- c. preparati za inhalaciju = 4
- d. sterilni farmaceutski oblici za oralnu, sublingvalnu i rektalnu primenu = 4
- e. preparati za primenu na koži i preparati za transdermalnu primenu = 4
- f. farmaceutski oblici za oralnu, sublingvalnu i rektalnu primenu = 3
- g. preparati za oči koji se primenjuju na intaktno oko = 1
- h. preparati za primenu na koži i preparati za transdermalnu primenu / nesterilni farmaceutski oblici = 1

**2. Količina (broj gotovih pakovanja leka) koja se izrađuje tokom jedne godine**

U zavisnosti od vrste preparata i količine koja se izrađuje tokom jedne godine, definiše se faktor rizika od 1 do 5, uzimajući u obzir nacionalnu legislativu i vodiče. Preporučuje se da se definiše poseban set faktora rizika (1-5) za sledeće vrste preparata, pri čemu je faktor rizika 1 kada se izrađuju vrlo male količine:

- a. tečni preparati i čvrsti preparati (npr. praškovi);
- b. preparati za oralnu upotrebu (čvrsti farmaceutski oblici);
- c. preparati za rektalnu upotrebu;
- d. preparati za primenu na koži i transdermalnu primenu;
- e. preparati za oči.

**3. Farmakološko dejstvo lekovite supstance\*\***

- a. vrlo jako = 5
- b. jako = 3
- c. slabo = 1

\*\* Pri gradaciji farmakološkog efekta lekovite supstance trebalo bi razmotriti da li postoji monografija u Evropskoj ili nacionalnoj farmakopeji, njenu kancerogenost, mutagenost, ekotoksikološki aspekt, rizik za alergije, terapijsku širinu, doziranje, stabilnost (uticaj svetlosti, kiseonika, temperature, promene pH), hemijski i mikrobiološki kvalitet.

**4. Postupak izrade**

- a. punjenje pod aseptičnim uslovima = 5
- b. završna sterilizacija = 4
- c. rastvaranje, mešanje koje nije u svrhu rekonstitucije = 2
- d. razblaživanje u cilju rekonstitucije = 2
- e. punjenje (ne-sterilnih preparata) = 1

**5. Snabdevanje**

- a. isključivo van apoteke = 5
- b. uglavnom van apoteke (I:E  $\approx$  1:2) = 4
- c. u apoteci i van apoteke (I:E  $\approx$  1:1) = 3
- d. uglavnom u apoteci (I:E  $\approx$  2:1) = 2
- e. isključivo u apoteci = 1

\* Svakom kriterijumu dodeljen je faktor rizika. Vrednost faktora rizika kreće se od 1 do 5. Množenjem faktora rizika za svih pet grupa kriterijuma dobija se broj na osnovu koga se određuje nivo sistema obezbeđivanja kvaliteta koji je potreban tokom izrade preparata. Ako je broj veći od 100, izrada ima oznaku „visokog rizika”, a ako je manji od 100, izrada se smatra „niskorizičnom”.

**Prilog 2. Sadržaj dosijea o leku koji se izrađuje u apoteci prema Rezoluciji  
CM/ResAP(2011)1) [32]**

**1. Dodata vrednost i postupak izrade leka**

- a. opis postupka izrade;
- b. dokazi o dodatnoj vrednosti leka.

**2. Sastav**

- a. uloga;
- b. dokazi da aktivna supstanca, pomoćne supstance i pakovanje ispunjavaju relevantne zahteve, uzimajući u obzir specifične potrebe pacijenta;
- c. specifikacije i sledljivost polaznih supstanci;
- d. specifikacije za materijale za pakovanje, i dr.;

**3. Kontrola kvaliteta tokom izrade leka i kontrola gotovog leka**

- a. specifični postupci;
- b. zapisi o izrađenim serijama.

**4. Kontrola kvaliteta tokom izrade leka i kontrola gotovog leka**

- a. uzorkovanje;
- b. analitičke metode;
- c. kriterijumi prihvatljivosti, i dr.

**5. Rezultati o probnim serijama (informacije o razvoju leka i evaluacija postupka izrade, uključujući ispitivanja)**

**6. Validacija**

- a. validacija postupka izrade;
- b. validacija analitičkih metoda.

**7. Procena stabilnosti**

- a. plan studije stabilnosti;
- b. razmatranje podataka o stabilnosti, i dr.
- c. uputstvo za lek.

## Literatura

1. Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2012.
2. Lam C. Pharmacy compounding – regulatory issues [Internet]. Oakland (CA): Kaiser Permanente [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://regulatory.usc.edu/Articles/PharmacyCompounding.pdf>.
3. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 710.
4. Puckett A. Preventing Compounding Errors [Internet] Laramie (WY): University of Wyoming, School of Pharmacy [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://pharmacyboard.state.wy.us/newsletters/WY122011.pdf>.
5. Katalog magistralnih lekova/preparata i galenskih lekova/preparata koji se izrađuju u Apoteci „Beograd” [Internet]. Apoteka „Beograd” [cited 2013 Aug 10]. Available from: [http://www.apotekabeograd.co.rs/download/katalog\\_lekova.pdf](http://www.apotekabeograd.co.rs/download/katalog_lekova.pdf)
6. Magistralni lekovi/preparati [Internet]. Apoteka „Beograd” [cited 2013 Aug 10]. Available from: <http://www.apotekabeograd.co.rs/sr/preparati.php?c=2>.
7. Fenton-May V. Preparation in the hospital pharmacy:from the past to the present and, hopfully, beyond; Eur J Hosp Pharm 2012;19.
8. Carvalho M, Taylor K, Tuleu C. Why do we need hospital pharmacy preparation?; Eur J Hosp Pharm 2012;19.
9. Bubić Pajić N, Pantelić I, Savić S, Vuleta G. Tečni farmaceutski preparati za primenu u pedijatriji izrađeni ex tempore. Arh farm. 2012;62(3):252-66.
10. Vuleta G, Pantelić I, Savić S. Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost. Arh farm. 2013;63(2):129-46.
11. Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-2.
12. The United States Pharmacopoeia 34, The National Formulary 29 (USP/NF), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
13. Kaakeh R, Sweet B, Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(19):1811-9.
14. Johnson TJ. Drug shortages: An increasing problem for patients and clinicians. S D Med. 2011;64(1):14-5.
15. Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. P&T. 2011;36(11):740-57.
16. Fox E, Birt A, James K, et al. ASHP guidelines on managing drug product shortages in hospitals and health systems. Am J Health Syst Pharm. 2009;66:1399–406.



17. FIP World Congress 31. August – 5. September 2013. Dublin [Internet] Available from: <http://www.fip.org/dublin2013/Dublin/2033/Welcome/>
18. Magistralne formule 2008, Beograd: Farmaceutsko društvo Srbije; 2008.
19. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Službeni glasnik RS, br. 85/2011.
20. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Službeni glasnik RS, br. 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 i 57/2011.
21. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
22. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova, Službeni glasnik RS, br. 10/2012.
23. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek, Službeni glasnik RS, br. 41/2011.
24. Smernice Dobre proizvođačke prakse, Službeni glasnik RS, br. 86/2010.
25. Smernice Dobre proizvođačke prakse, Službeni glasnik RS, br. 28/2008.
26. Deutscher Arzneimittel Codex/Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF), Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker Verlag; 2007.
27. The fifth supplement of the The United States Pharmacopoeia, 23th rev., and The National Formulary 18th ed. (USP23/NF18, The Fifth Supplement). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 1996;3531-5.
28. The United States Pharmacopoeia, 24th rev., and The National Formulary 19th ed. (USP24/NF19). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 2000. 3531-5.
29. The United States Pharmacopoeia, 27th rev., and The National Formulary 22nd ed. (USP27/NF22). Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 2004. 2350-70.
30. The United States Pharmacopoeia 34th edition, The National Formulary 29th edition (USP34/NF19), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
31. Expert Workshop Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients Proceedings. 24, September 2009, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg.
32. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, Committee of Ministers, 2011, [cited 2013 Apr 15]. Available from: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
33. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2003; L 262/22 – 26.

34. PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [Internet]. 2008 Oct 01 [cited 2013 Aug 10]. Available from:  
[http://www.picscheme.org/pdf/23\\_pe0103-revisedgppguide.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf)
35. European Pharmacopoeia 7th Edition, Supplement 7.7, Strasbourg, EDQM, 2012. 5291-3.
36. European Pharmacopoeia 7th Edition, Strasbourg, EDQM, 2010.
37. Dobra apotekarska praksa, Farmaceutska komora Srbije, 2013. Available from:  
[http://www.farmkom.rs/index.php?option=com\\_content&view=article&id=282:dap-javna-rasprava&catid=92:fp-opsirnije](http://www.farmkom.rs/index.php?option=com_content&view=article&id=282:dap-javna-rasprava&catid=92:fp-opsirnije)

# **Extemporaneous drugs and stock preparations – legislation aspects and standards**

**Ljiljana Đekić\*, Bojan Čalija, Gordana Vuleta**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical technology and cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

\* E-mail: [ljiljanadjek@gmail.com](mailto:ljiljanadjek@gmail.com); Tel: +381113951359

---

## **Summary**

Nowadays, registered drugs available on market do not always meet the needs of individual patients. This emphasizes importance of pharmaceutical skills and knowledge required for drug compounding. The need for compounded drugs has been driven by: limited choice of doses and dosage forms of registered drugs available on market (especially for pediatric patients), shortage of the orphan drugs, and requirements for combinations of two or more active pharmaceutical ingredients in the same dosage form. Furthermore, the problem of sudden drug shortages can be solved by drug compounding which is of great importance for every health care system. Current opinion of pharmaceutical practitioners concerning drug compounding is defined by documents such as: Ph. Eur 7.7 monograph Pharmaceutical Preparations (04/2013:2619), EU resolution CM/ResAP (2011)1, USP34/NF29 monographs 795 and 797, and Good Pharmacy Practice (part Good Compounding Practice).

**Keywords:** extemporaneous drugs, stock preparations, pharmaceutical preparations, legislation aspects of compounded drugs

---