

Tečni farmaceutski preparati za primenu u pedijatriji izrađeni *ex tempore*

**Nataša Bubić Pajić^{1*}, Ivana Pantelić², Snežana Savić²,
Gordana Vuleta²**

¹ Medicinski fakultet – studijski program Farmacija, Katedra za farmaceutsku tehnologiju, Save Mrkalja 14, Banja Luka

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Adresa autora za korespondenciju: natasa_bubic@yahoo.com

Kratak sadržaj

Mnogi lekovi koji se koriste za lečenje beba i dece nisu dostupni na tržištu u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu kod ove populacije pacijenata. Štaviše, veći broj ovih lekova nije registrovan za upotrebu kod pedijatrijske grupe pacijenata. S obzirom da deca najbolje prihvataju tačne farmaceutske preparate za peroralnu primenu, ukoliko nisu dostupni na tržištu lekova, mogu se pripremati *ex tempore* za pojedinačnog pacijenta iz dostupnih registrovanih lekova. Izrada tačnih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu iz čvrstih farmaceutskih oblika zahteva pažljivo razmatranje mnogih faktora, kao što su fizičko-hemijske osobine aktivnih i pomoćnih supstanci i kompatibilnost lekovitih supstanci sa ekscipijensima, ali i kompatibilnost pomoćnih materija međusobno. Kod izbora formulacije, uvek treba da se odabere ona za koju u stručnoj literaturi postoje podaci o stabilnosti preparata, eventualno i roku upotrebe, biološkoj raspoloživosti, efikasnosti i podnošljivosti leka koji je izrađen *ex tempore*. U ova nastojanja uključila su se i brojna ovlašćena tela donošenjem odgovarajućih dokumenata, poput Uredbe EU broj 1901/2006 koja je stupila na snagu 1.1.2007. godine, sa ciljem da se lekovi za pedijatrijsku populaciju učine dostupnijim, kao i da se osigura izrada lekova najvišeg kvaliteta s obzirom da *ex tempore* izrađeni lekovi ne prolaze kroz prekliničke i kliničke studije.

Ključne reči: *ex tempore* izrada lekova, farmaceutski oblici za decu, tačni farmaceutski preparati, peroralna primena

Uvod

Uprkos brojnim registrovanim lekovima na tržištu, pri lečenju je ponekad potrebno propisati i izraditi magistralni lek prilagođen potrebama pojedinačnog pacijenta. Godinama su magistralni lekovi/preparati činili samo nekoliko procenata svih propisanih lekova, ali je poslednjih godina njihovo propisivanje češće, jer se povećava potreba za individualizovanom terapijom. Ona je najpotrebnija deci i posebnim grupama bolesnika, poput starijih ljudi, za koje često nema registrovanog leka u odgovarajućem farmaceutskom obliku (1).

Aktivne supstance se primenjuju kao deo farmaceutskih preparata u kojima su kombinovane sa jednom ili više pomoćnih/nelekovitih supstanci (poznatim kao farmakološki neaktivne supstance ili ekscipijensi), koje imaju različite, specijalizovane funkcije u farmaceutskom obliku. Formulacija farmaceutskog oblika zahteva razmatranje fizičkih, hemijskih i bioloških karakteristika svih aktivnih supstanci i ekscipijenasa koji će se koristiti za oblikovanje lekovitog proizvoda. Lekovite i pomoćne supstance moraju biti kompatibilne da bi se proizveo lek koji je stabilan, efikasan, prihvatljivog ukusa, koji se lako primenjuje i dobro podnosi (2,3).

Cilj ovog rada je razmatranje faktora koji utiču na *ex tempore* pripremanje farmaceutskih oblika lekova pogodnih za pedijatrijsku primenu.

Farmaceutski oblici lekova pogodni za pedijatrijsku primenu

Deca nisu mali ljudi! Fiziološki procesi koji određuju raspoređivanje ili „sudbinu“ leka u organizmu, podležu radikalnim promenama tokom biološkog sazrevanja, naročito tokom prvih nedelja i u prvoj godini života (4). Shodno tome, menja se i način na koji se lekovi apsorbuju, raspoređuju, metabolišu i eliminišu iz organizma, što se ne može predvideti iz podataka za odrasle osobe (5). Starosna dob pacijenata za koje je lek namenjen takođe ima važnu ulogu u oblikovanju farmaceutskih preparata.

U vodiču za kliničko ispitivanje lekova za pedijatrijsku populaciju (CPMP/ICH/2711/99), pedijatrijski bolesnici su klasifikovani u sledeće četiri kategorije (6,7):

- prevremeno rođena novorođenčad
- novorođenčad rođena u terminu (0 - 27 dana starosti)
- odojčad i mala deca (1 - 23 meseca)
- deca (2 – 11 godina)
- adolescenti (12 – 16 ili 18 godina).

Bebe i deca mlađa od 5 godina starosti ne mogu da gutaju čvrste farmaceutske oblike (npr. tablete, tvrde kapsule). Čvrsti oblici koji sadrže fiksnu dozu leka (npr. 250 mg) takođe ne bi bili praktični za upotrebu kod ovakvih pacijenata jer doziranje zavisi od telesne mase (mg/kg) ili telesne površine (mg/m²) deteta. Stoga, tečni lekoviti preparati imaju prednost kod oralne primene kod odojčadi i dece u odnosu na čvrste

farmaceutske oblike. Jedan pedijatrijski tečni peroralni preparat (npr. paracetamol, sirup 120 mg/5ml) se može koristiti kod beba i dece svih uzrasta, jer se doza leka može prilagoditi pacijentima variranjem zapremina leka (deca uzrasta do 3 meseca treba da uzimaju 5-10 mg/kg; deca od 3 meseca do 1 godine 60-120 mg (2,5-5 ml) 1-4 puta dnevno; deca od 1 do 5 godina 120-250 mg (5-10,4 ml) 1-4 puta dnevno; deca od 6 do 12 godina 250-500 mg (10,4-20,8 ml) 1-4 puta dnevno (3,8,9).

U nedostatku registrovanih lekova na tržištu, farmaceuti širom sveta (često) pribegavaju izradi tečnih preparata za peroralnu primenu iz sprasanih tableta, ili tvrdih kapsula, tako što ih disperguju (suspenduju) ili rastvaraju u odgovarajućem vehikulumu. U tim slučajevima je registrovan/gotov lek u obliku tableta ili kapsula izvor lekovite supstance i oblikovanjem u tečan farmaceutski oblik, postiže se lakše i preciznije doziranje za pacijente kojima nisu propisane standardne doze leka, kao što su bebe i mala deca, i bolja komplijansa/adherenca.

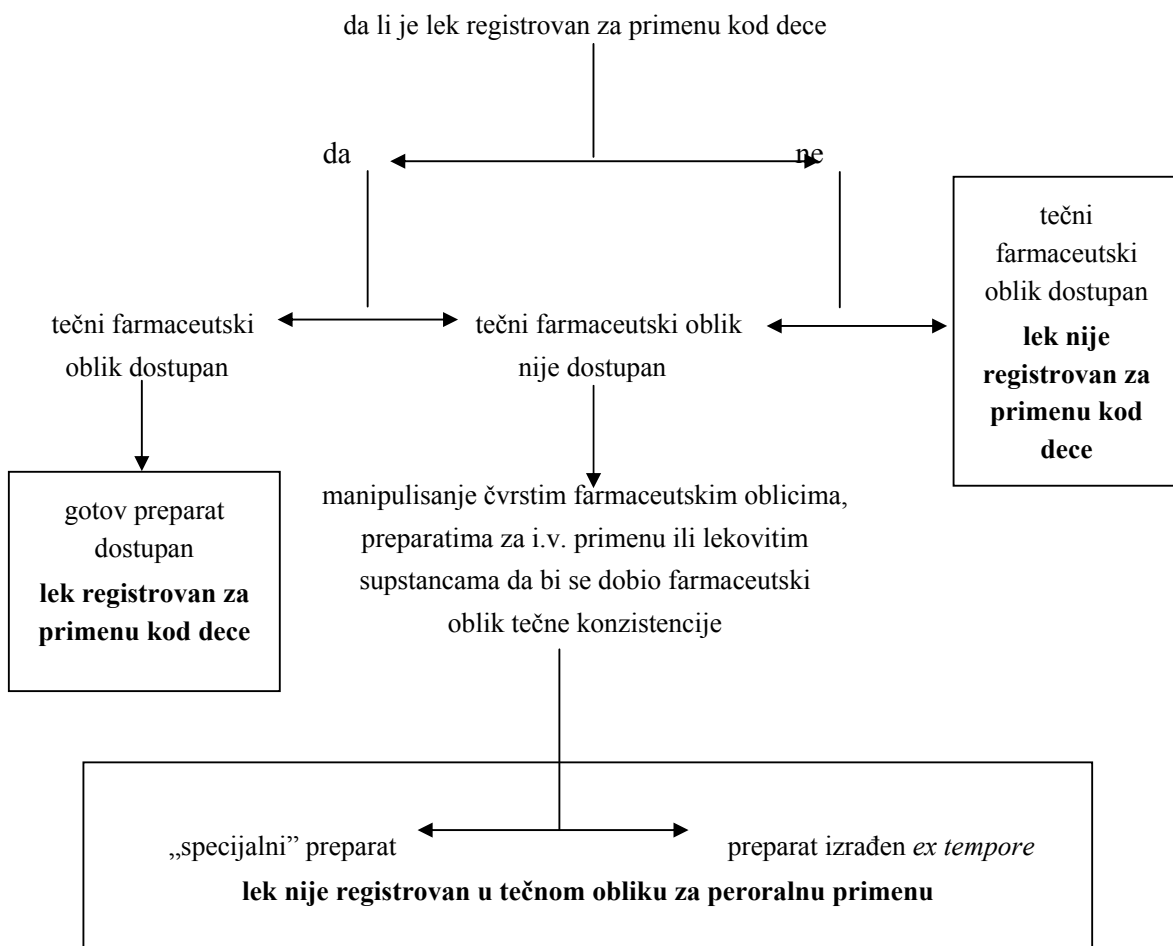
Registrovani lekovi za decu na tržištu i „specijalni” preparati

Odgovarajući farmaceutski oblici za primenu kod dece postoje za veoma mali broj komercijalno dostupnih lekova te se potreba za *ex tempore* izradom preparata stalno povećava, uzimajući u obzir da se povećava i broj registrovanih lekova za odrasle sa očekivanom upotrebom i kod dece (10). Većina lekova nije registrovana za primenu kod pedijatrijskih pacijenata zbog velikog broja razloga, izuzev kada neka bolest široko pogađa bebe i decu. Jedan od tih razloga je mnogo manje tržište za decu u odnosu na tržište za odrasle, pogotovo za lekove za česte bolesti (npr. hipertenzija). Takođe, farmaceutska industrija se nerado odlučuje da registruje lekove za bebe i decu, jer to zahteva izvođenje adekvatnih studija na pedijatrijskoj populaciji. Stoga, dodatni troškovi, ograničena finansijska dobit, potencijalno usporavanje izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet za odrasle osobe, shvatanje da su pravna odgovornost i regulatorni zahtevi za sprovođenje studija kod dece veći nego kod studija na odraslim ljudima, prepreke su za formulisanje i registrovanje pedijatrijskih farmaceutskih oblika na tržištu (8,10).

Farmaceutski preparati izrađeni *ex tempore* nisu registrovani lekovi te ne podležu zahtevima regulatornih organa. Stoga lekar koji propisuje lek i farmaceut koji ga izrađuje ne mogu imati iste pretpostavke o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti tog leka, kao što bi imali za registrovane lekove (11). Sprovođenjem nekoliko studija u Velikoj Britaniji ustanovljeno je da oko 11 % lekova koji se koriste za lečenje dece nije registrovano za primenu kod ove populacije (eng. *off label*) ili uopšte nemaju dozvolu za stavljanje leka u promet (eng. *unlicensed*). Situacija je slična i u ostalim evropskim zemljama (12).

Mnogi lekovi prisutni na tržištu dostupni su samo u obliku čvrstih farmaceutskih oblika, koje deca, u zavisnosti od uzrasta, ne mogu da progutaju. Nadalje, doza koja treba da se primeni predstavlja samo deo čvrstog farmaceutskog oblika, a proporcionalno smanjivanje je teško postići. Na Slici 1 prikazane su smernice za

obezbeđivanje odgovarajućih peroralnih doza leka za decu kod kojih primena tableta ili kapsula nije pogodna (5).



Slika 1 Smernice za obezbeđenje odgovarajućih peroralnih doza leka za decu kod kojih primena tableta ili kapsula nije pogodna (5)

Figure 1 Decision pathway for providing oral doses to children for whom whole tablets/capsules are unsuitable (5)

U nekim zemljama, određeni preparati se ponekad izrađuju *ex tempore* u većim količinama. Izrada ovakvih preparata se vrši u laboratorijama i bolničkim apotekama koje primenjuju standarde Dobre proizvođačke prakse (eng. skraćenica GMP), a registrovanje i inspekciju njihovih aktivnosti obavljaju agencije za lekove. U Velikoj Britaniji, Agencija za kontrolu lekova (eng. *Medicines Control Agency*) može da izda

dozvolu za stavljanje u promet za preparate izrađene u ovim laboratorijama i ovakvi preparati se označavaju kao „specijalni” preparati. Izradom „specijalnih” preparata i njihovim plasmanom na tržište mogu se baviti i veće kompanije. Farmaceut koji nabavlja specijalitet (a ne lekar koji ga propisuje) odgovoran je za kvalitet preparata. Nabavka treba da se obavlja prema specifikaciji preparata i uz savetovanje sa farmaceutima koji su zaduženi za obezbeđenje kvaliteta pri nacionalnoj zdravstvenoj službi (eng. *National Health Service*) (5,12).

Farmaceutski oblici za decu koji se najčešće izrađuju *ex tempore* razlikuju se od države do države. Na primer, u Velikoj Britaniji, Norveškoj i Švedskoj preparati izbora su tačni lekoviti oblici za peroralnu primenu, u Francuskoj i Španiji kapsule, dok se u Italiji i Finskoj najčešće izrađuju praškovi za peroralnu primenu. Lek koji se u jednoj zemlji izrađuje *ex tempore*, u drugoj može biti registrovan na tržištu. Zbog ograničenih podataka o dostupnosti ovakvih lekova, uvoz lekova je otežan ili gotovo nemoguć (12).

Formulacija tačnih preparata za peroralnu primenu kod dece zahteva pažljivo razmatranje mnogih faktora koji obezbeđuju izradu lekova optimalnog kvaliteta i efikasnosti. Izradu ovih preparata iz sprasjenih tableta treba primenjivati samo ako postoje adekvatni podaci o stabilnosti proizvoda, i treba uvek imati na umu da često postoje jednostavnije i pouzdanije metode za pripremu farmaceutskog oblika (13). Rizici povezani sa *ex tempore* izradom lekova, upotrebom lekova koji nisu registrovani za primenu kod dece, uključuju korišćenje pogrešnih proskripcija i proračuna, izbor neodgovarajućih ekscipijenasa, korišćenje pogrešnih količina supstanci i formulisanje nestabilnih proizvoda. Posledice mogu biti fatalne. Jedna beba je umrla u Engleskoj 2000. godine, nakon što je primila preparat koji je *ex tempore* izrađen iz leka koji nije registrovan za decu, a finalni/konačni preparat koji je izdat sadržavao je hloroform. Naime, u *ex tempore* izrađen preparat pogrešno je uključen koncentrovani rastvor hloroforma (eng. *Chloroform Water Concentrate*) umesto hloroform vode dvostruke jačine (eng. *Chloroform Water Double Strength*) (14).

O registrovanim lekovima za decu na svetskom tržištu i *ex tempore* izradi preparata za pedijatrijske pacijente, kao i o problemu u vezi sa njihovom stabilnošću, odgovarajućim pakovanjem i primenom, diskutovano je tokom predavanja na osmom Svetskom kongresu o farmaceuticima, biofarmaceuticima i farmaceutskoj tehnologiji (eng. *8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*), održanom u Istanbulu, od 19. do 22. marta 2012. godine. Između ostalog, obrazložen je sadržaj nacrtu novog Vodiča za razvoj farmaceutskih preparata za primenu u pedijatriji (eng. *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*, EMA/CHMP/QWP/180157/2011) (15,16). Kada je reč o tačnim farmaceutskim preparatima, u Vodiču se favorizuje primena rastvora pre nego suspenzija za peroralnu primenu, kad god je to moguće, s obzirom da je primena suspenzija povezana sa potencijalnim rizikom od pogrešnog doziranja, bilo usled neodgovarajućeg mućkanja preparata pre primene ili kao posledica nestabilnosti preparata (aglomeracija, flokulacija, flotacija ili sedimentacija, kao najčešće pojave

nestabilnosti farmaceutskih suspenzija). Iako se primenom oralnih kapi (tečnih farmaceutskih preparata koji se doziraju na kapi) obezbeđuje pouzdanije doziranje, u nacrtu Vodiča se navodi da na ambalaži u tom slučaju mora biti naveden najveći broj kapi koji se može uneti kao pojedinačna doza, kao i da to ne bi trebalo da bude više od 10 kapi (tj. oko 0,5 ml) preparata. Tekst Vodiča dostupan je za komentare stručne javnosti do kraja 2012. godine (16).

Izrada tečnih farmaceutskih preparata za peroralnu primenu

U Tabeli I su prikazani primeri lekova koji nisu dostupni na tržištu u obliku koji je pogodan za primenu kod beba i male dece (3,8). Kao što se vidi, veći broj lekovitih supstanci iz različitih farmakoterapijskih grupa, a najviše su zastupljeni lekovi koji se koriste za lečenje kardiovaskularnih bolesti, bolesti nervnog sistema i antineoplastici, nije dostupan u adekvatnom obliku za primenu kod ove populacije pacijenata.

U apotekama, uključujući i apoteke u bolnicama i domovima za negu dece, izrađuje se nekoliko stotina različitih preparata za primenu kod dece. Neki od njih imaju monografije u farmakopejama ili su podaci o njima objavljeni u relevantnoj stručnoj literaturi. Oralne/peroralne kapi, sirupi i oralne/peroralne suspenzije su pogodne za primenu kod novorođenčadi, beba i male dece, dok su tablete ili kapsule prihvatljive za stariju decu i adolescente (8).

Farmaceuti mogu da pripremaju tečne lekovite preparate iz komercijalno dostupnih tableta i tvrdih kapsula. Iako bi neke od ovih preparata mogli da pripremaju i staratelji deteta, farmaceut bi trebalo da ih izrađuje kako bi se smanjila mogućnost nastajanja grešaka u doziranju. Postupak izrade podrazumeva najčešće prevođenje registrovanih lekova u oblik koji pacijent može lako da primeni peroralnim putem. Većina lekova se ne rastvara potpuno u vodi, zbog čega najviše *ex tempore* izrađenih tečnih preparata iz tableta ili kapsula, predstavljaju suspenzije za peroralnu primenu/peroralne suspenzije (3).

Tabela I Primeri lekovitih supstanci koji na tržištu nisu dostupni u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu kod beba i male dece (3,8)

Table I Examples of medications not available in a suitable dosage form (eg. a liquid formulation) for infants and young children (3,8)

acetazolamid	fenobarbiton	metotreksat	prokarbazon
albendazol	fenoksibenzamin	meflokvin	propafenon
amiodaron	glutamin	metilfenidat	riboflavin
amitriptilin	hidroksiurea	metimazol	sakvinavir
arginin	holestiramin	minoksidil	sertralin
aspartat	irbesartan	natrijum-benzoat	sildenafil
biotin	kaptopril	neomicin	skopolamin
bupropion	karbenicilin	nikardipin	sotalol
busulfan	klindamicin	nimodipin	spirinolaktan
cink-sulfat	klobazam	ofloksacin	testosteron
dantrolen	klonazepam	olanzapin	tiagabin
deksametazon	klonidin	paramomicin	topiramat
enalapril	lanzoprazol	piridoksin	ursodiol
etambutol	leukovorin	prazosin	varfarin
etionamid	lizinopril	primidon	verapamil
famciklovir	lomustin	probenecid	vigabatrin

U Tabeli II su prikazani primeri odabranih formulacija/receptura za *ex tempore* izradu tečnih lekovitih preparata za peroralnu primenu (1,2,11).

Iako ne postoji zvaničan protokol za *ex tempore* izradu tečnih preparata iz tableta ili kapsula, postupak obično uključuje sprašivanje tableta ili pražnjenje sadržaja kapsula u tarionik. Zatim se prašku dodaje mala količina izabranog vehikuluma i uz mešanje izradi glatka pasta. Ostatak vehikuluma se dodaje postepeno, uz mešanje. Smeša se potom prenese u menzuru. Tarionik se ispere malom količinom vehikuluma te se i taj sadržaj doda u menzuru, i menzura dopuni vehikulomom do potrebne količine/zapremine preparata (1,2). U ove preparate se mogu dodavati i ekscipijensi kao što su konzervansi, sredstva za suspendovanje i korigensi ukusa. Često se koristi vehikulum koji predstavlja smešu glicerola ili sirupa, sa metilcelulozom kao sredstvom za suspendovanje i parabenima kao konzervansima (13). Komercijalno dostupni vehikulumi za suspendovanje (npr. Ora-Plus[®], Paddock Laboratories, Minneapolis, SAD) se mogu kombinovati sa jednakom zapreminom sirupa (Ora-Sweet[®], Paddock Laboratories). Vehikulum koji sadrži metilcelulozu se takođe priprema *ex tempore*, s obzirom da na tržištu nije registrovan. Ipak, treba imati u vidu da se pH vrednost ovih vehikuluma razlikuje: Ora-Plus[®]/Ora-Sweet[®] imaju pH vrednost oko 4,2 do 4,4, dok 1 % suspenzija metilceluloza/sirup ima pH vrednost oko 6,8 (3).

Tabela II Odabrane formulacije za *ex tempore* pripremu tečnih preparata za peroralnu primenu iz komercijalno dostupnih (registrovanih) lekova (1,11)

Table II Oral liquid dosage forms prepared by modification of commercial medications (1,11)

Farmaceutski preparat	Sastav	Uslovi čuvanja	Rok upotrebe
amiodaron, oralna suspenzija 40 mg/ml (11)	amiodaron hidrohlorid, tableta 200 mg x 20 Ora-Plus® 50 ml Ora-Sweet SF® do 100 ml	u frižideru, u tamnoj staklenoj boci	28 dana
kaptopril, rastvor za oralnu primenu 1 mg/ml (1)	kaptopril, tableta 12,5 mg x 8 natrijum-askorbat, injekcija 500 mg sterilna voda za irigaciju do 100 ml	u frižideru, u tamnoj boci	56 dana
kaptopril, oralna suspenzija 1 mg/ml (11)	kaptopril, tableta 25 mg x 4 Ora-Plus® do 50 ml Ora-Sweet® do 100 ml	u frižideru, u tamnoj staklenoj boci	7 dana
klonidin, oralna suspenzija 0,1 mg/ml (1)	klonidin, tableta 0,2 mg x 15 sterilna voda za irigaciju 1-2 ml obični sirup (USP) do 30 ml	u frižideru, u tamnoj boci	28 dana
piridoksin hidrohlorid, oralna suspenzija 10mg/ml (11)	piridoksin hidrohlorid, tableta 50 mg x 20 ksantan guma 0,5% rastvor (Keltrol®) do 100 ml	u frižideru, u tamnoj staklenoj boci	28 dana
spirinolakton, oralna suspenzija 2,5 mg/ml (1)	spirinolakton, tableta 25 mg x 12 sterilna voda za irigaciju 5 ml Sirup od višnje (NF) do 120 ml	na sobnoj temperaturi ili u frižideru, u tamnoj boci	28 dana

U formulaciju nekih preparata se prema stručnoj literaturi (1,11) mogu uključiti i vehikulumi koji su oficinalni u farmakopejama (USP30/NF25). U Tabeli III su prikazani neki oficinalni (prema USP30/NF25) i neki komercijalno dostupni vehikulumi i njihov sastav (1,10,17,18).

Tabela III Primeri vehikuluma za *ex tempore* izradu tečnih lekovitih preparata**Table III** Examples of vehicles for extemporaneous liquid dosage forms

Vehikulum	Sastav	Proizvođač
Sirup od višnje Cherry Syrup NF (14)	sok od višnje, saharoza, etanol, prečišćena voda	
Sirup od narandže Orange Syrup NF (14)	tinktura kore slatke narandže, limunska kiselina, talk, saharoza, prečišćena voda	
Ora-Plus® (1,10)	prečišćena voda, mikrokristalna celuloza, karmeloza-natrijum, ksantan guma, korigens ukusa, limunska kiselina, trobazni natrijum- fosfat, simetikon, metil paraben, kalijum-sorbat	Paddock Laboratories, SAD
Ora-Sweet® (1,10)	prečišćena voda, saharoza, glicerol, sorbitol, korigens ukusa, limunska kiselina, trobazni natrijum-fosfat, metil paraben, kalijum-sorbat	Paddock Laboratories, SAD
Ora-Sweet SF® (1,10)	prečišćena voda, glicerol, sorbitol, saharin-natrijum, ksantan guma, korigens ukusa, limunska kiselina, natrijum-citrat, metil paraben, propil paraben, kalijum-sorbat	Paddock Laboratories, SAD
Bicitra® (10)	natrijum-citrat, dihidrat (500 mg /5 ml); limunska kiselina, monohidrat (334 mg/5 ml)	Draxis Pharma, SAD

Ponekad se u recepturu mogu uključiti i alternativni rastvarači kao što je etanol, naročito kad je lek teško rastvorljiv u vodi, i puferi kojima se podešava pH na vrednost optimalnu za stabilnost aktivne supstance ili aktivnost konzervansa. Iako se formulacije tečnih preparata koji se izrađuju iz čvrstih farmaceutskih oblika čine jednostavne, one su veoma često kompleksna smeša vehikuluma i rastvora ili suspenzije ekscipijenasa i lekovite supstance. Ukoliko je aktivna supstanca rastvorena, nerastvorni ekscipijensi bi se mogli ukloniti filtracijom, ali bi moglo doći i do gubitka značajnih količina leka, ako je njegovo rastvaranje iz preparata nepotpuno. Suspendovani ekscipijensi mogu da utiču negativno na izgled preparata, a rastvoreni mogu da umanje stabilnost leka, npr. menjanjem pH vrednosti preparata. Zato se preporučuje upotreba samih čistih aktivnih supstanci, koje su često teško dostupne, umesto korišćenje registrovanih preparata (13).

S obzirom da deca odbijaju da peroralno uzimaju lekove koji nemaju prijatan miris i ukus, u preparate se često dodaju ekscipijensi koji koriguju ove osobine tečnih preparata. Takođe, upotreba ekscipijensa je neophodna da bi se obezbedila ujednačenost sadržaja leka, povećala stabilnost i sprečio rast mikroorganizama za vreme čuvanja i upotrebe preparata. Za razliku od aktivnih supstanci, status ekscipijensa nije regulisan u većini zemalja, iako neki od njih mogu da budu štetni za decu (5). Stoga, veoma je važno da se prilikom izbora formulacije/recepture razmotre mogući neželjeni efekti ekscipijensa za izradu preparata.

Za korigovanje ukusa preparata mogu se koristiti prirodni i veštački zaslađivači. Upotreba saharoze, glukoze i fruktoze može dovesti do povećanja nivoa šećera u krvi, kao i do nastanka karijesa, pogotovo ako se koriste rastvori sa više od 10 % saharoze. Deca koja imaju naslednu netoleranciju na fruktozu, mogu da razviju značajne simptome nakon uzimanja saharoze. Sorbitol i manitol mogu da izazovu osmotsku dijareju. U vezi sa primenom veštačkih zaslađivača kao što su saharin, ciklamat i aspartam, postoje podaci o neželjenim efektima koji još uvek nisu dovoljno razjašnjeni. Karcinogeni potencijal saharina i ciklamata pokazan u ispitivanjima na životinjama, nije dokazan i kod ljudi. Primena aspartama, koji je izvor fenilalanina, može da izazove fenilketonuriju. Sa njegovom upotrebom se takođe povezuje hiperaktivnost kod dece, ali to još nije potvrđeno (3,19-21).

Etanol se često upotrebljava kao korastvarač u vodi teško rastvornih lekovitih supstanci, te je moguće da dovede do pojave akutnih i hroničnih toksičnih neželjenih efekata (hipoglikemija, letargija, stupor, koma, depresija disanja i kardiovaskularni kolaps). Komisija za lekove američkog udruženja pedijatara (*The Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics*) preporučuje da lekovi namenjeni za decu budu formulisani bez upotrebe etanola. Ukoliko je dodatak etanola neophodan, zbog stabilnosti i/ili rastvorljivosti aktivne supstance, njegova koncentracija u preparatu ne sme da bude veća od 5 % (V/V). Ovo udruženje takođe preporučuje da pakovanje preparata sa etanolom treba da bude što manje kako bi se sprečilo uzimanje letalnih doza, ukoliko bi dete popilo celo pakovanje (13,20,22).

Glicerol i propilenglikol se takođe upotrebljavaju kao korastvarači u tečnim lekovitim preparatima za primenu kod dece. Blago su slatkog ukusa. Kada se glicerol primeni u visokim koncentracijama (40 %) i zapreminama, može da prouzrokuje mukozitis u stomaku. Zbog higroskopskih osobina i osmotskog delovanja, može da dovede do dijareje i disbalansa elektrolita (19). Propilenglikol se smatra manje toksičnim od ostalih glikola. Međutim, njegova toksičnost je procenjena na jednu trećinu toksičnosti etanola. Primena propilenglikola je povezana sa kardiovaskularnim, hepatičkim, respiratornim i neželjenim efektima na centralnom nervnom sistemu, posebno kod novorođenčadi kod kojih je njegovo biološko poluvreme eliminacije produženo (~17h) u poređenju sa odraslima (5h) (5,7,20).

Primena estara parahidroksibenzojeve kiseline (parabeni), benzojeve kiseline i natrijum-benzoata može da prouzrokuje reakcije hipersenzitivnosti i izazove simptome

astme (13,21). Osim toga, smatra se da benzoati i parabeni mogu pogoršati neonatalnu hiperbilirubinemiju vezujući se za proteine plazme umesto bilirubina, ali ovaj efekat još nije dokazan *in vivo* (13).

Nedostaci *ex tempore* izrađenih tečnih farmaceutskih preparata za peroralnu primenu

Uobičajen problem u vezi sa *ex tempore* izradom lekovitih preparata je nedostatak podataka o njihovoj fizičkoj i hemijskoj stabilnosti. Ovi podaci nedostaju čak i u priručnicima koji su objavljivani kao vodiči za pripremu tečnih farmaceutskih preparata za decu. Prvi takvi priručnici su predstavljali skup formulacija/receptura/proskripcija koje su izrađivane u bolnicama i formulacija koje su preporučile farmaceutske kompanije, sa malim osvrtom na objavljene naučne podatke (13). U poslednje tri decenije naučnici širom sveta su sprovodili ispitivanja stabilnosti *ex tempore* izrađenih preparata iz komercijalno dostupnih farmaceutskih oblika. Predviđanje roka upotrebe ovakvih preparata se uglavnom zasnivalo na podacima o hemijskoj stabilnosti, koji su dobijeni HPLC analizom. U većini slučajeva testovi stabilnosti nisu uključivali ispitivanje fizičke i mikrobiološke stabilnosti, i nisu oponašali uslove kojima su preparati izloženi za vreme čuvanja i upotrebe (5).

U stručnoj literaturi su dostupni podaci o stabilnosti preparata koji su *ex tempore* izrađeni iz čistih aktivnih supstanci. Pretpostavke da i preparati izrađeni iz tableta ili kapsula iste aktivne supstance imaju istu stabilnost mogu biti veoma opasne. U istraživanju u kojem je ispitivana stabilnost tečnog preparata izoniazida izrađenog iz tableta prema propisu BPC (*British Pharmaceutical Codex*) je pokazano da je degradacija leka nakon tri dana čuvanja preparata na 4°C i 25 °C bila značajna ($\geq 10\%$), dok su kontrolni uzorci (izrađeni sa samim izoniazidom) ostali pod istim uslovima stabilni nakon 30 dana. Utvrđeno je da je laktoza prisutna u tabletama prouzrokovala brzu degradaciju leka. BPC za *ex tempore* izrađenu suspenziju izoniazida navodi rok upotrebe od 28 dana. Pokazano je da ovaj rok upotrebe važi samo za suspenziju izrađenu od čiste aktivne supstance, ali ne i za suspenziju izrađenu iz tableta. To pokazuje koliko je važno da se vrši procena stabilnosti kada se postojeće formulacije menjaju na bilo koji način (10,23,24).

Prema tome, kada je neophodno da se farmaceutski preparati izrađuju *ex tempore* iz komercijalno dostupnih lekova, najbolje je da se izrađuju prema formulaciji za koju postoje podaci o stabilnosti, koja je procenjena odgovarajućim analitičkim metodama. U preglednom članku koji su Glass i Haywood objavili 2006. godine (10) obrađena su 83 *ex tempore* izrađena tečna farmaceutska preparata iz registrovanih lekova, gdje je pokazano da je samo 7,2% od analiziranih formulacija diskutabilne stabilnosti. Taj relativno mali broj *ex tempore* izrađenih lekova se odnosi na: kaptopril, hidralazin-hidrohlorid, izoniazid, levotiroksin-natrijum, fenoksibenzamin-hidrohlorid i tetraciklin-hidrohlorid. Na osnovu iznetih podataka u ovom radu, kao i brojnih informacija koje se

moгу pronaći u stručnoj literaturi, u Tabeli IV su prikazani korisni izvori informacija o farmaceutskim preparatima za decu.

Tabela IV Korisni izvori informacija o farmaceutskim preparatima za decu (2,11,25-30).
Table IV Useful sources of information about pediatric formulations (2,11,25-30).

British National Formulary for Children, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society, London: Pharmaceutical Press, 2011-2012
Costello I, Long P, Wong I, Tulen C, Yeung V. Pediatric Drug Handling, London: Pharmaceutical Press, 2007
Nahata MC, Pai V. Pediatric drug formulations. 6th ed. Sinsinati: Harvey Whitney Books Co., 2011
Sagraves R. Pediatric Dosing and Dosage Forms, U: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3rd ed), London: Informa Healthcare, 2006
Taketomo C, Hodding J, Kraus D. Pediatric dosage handbook (13th ed), Hadson: Lexi-Comp Inc, 2006
Trissel LA. Stability of compounded formulations. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000
Jakševac Mikša M. Magistralni pripravci. Zagreb: Hrvatsko farmaceutsko društvo, 2008
Jackson M, Lowey A. Handbook of extemporaneous preparation: a guide to pharmaceutical compounding, London: Pharmaceutical Press, 2010
Jew RK, Soo-HooW, Erush SC. Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients. 2nd ed. Bethesda, MD: American Society for Health-System Pharmacists; 2010

Još jedan problem koji postoji u vezi sa *ex tempore* izradom preparata iz komercijalno dostupnih lekova je i nedostatak podataka o biološkoj raspoloživosti aktivne supstance, nakon njihove primene u konačnom (finalnom) obliku koji će se primeniti, a koja može da bude nepredvidiva. Kada se za izradu preparata koriste tablete ili tvrde kapsule sa trenutnim oslobađanjem leka, pretpostavlja se da biološka raspoloživost leka neće biti promenjena. Međutim, pri upotrebi oblika sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance, koji ima posebne osobine, treba imati u vidu da se način oslobađanja potpuno menja kada se tableta spravi i od nje izradi tečni oblik kao što je npr. peroralni rastvor ili suspenzija (5,8).

Za većinu *ex tempore* izrađenih preparata ne izvode se farmakokinetičke, farmakodinamičke i studije biološke raspoloživosti zbog visokih troškova i složenosti samog izvođenja studija. Stoga terapiju ovakvim lekovima treba pažljivo nadgledati i pratiti njihovu efikasnost i podnošljivost, kada se primene na ovaj način (8). Problemi izazvani nedostatkom lekova odgovarajućih za primenu kod dece uslovlili su donošenje različitih dokumenata od strane regulatornih agencija. U zemljama članicama Evropske

unije od januara 2007. godine na snazi je Uredba broj 1901/2006 o lekovima za primenu u pedijatriji (31), dok je u SAD donet dokument pod nazivom *Best Pharmaceuticals for Children Act*, usvojen zajedničkim naporima Američke uprave za hranu i lekove (FDA) i Nacionalnog instituta za zdravlje dece (eng. *National Institute of Child Health and Human Development*, NICHD). Ovim putem ovlašćena tela su definisala zahteve koje treba da ispuni 'idealni' farmaceutski preparat koji se primenjuje u pedijatriji: da se primenjuje kao rastvor ili rastvara u ustima; da je bez ukusa; pruža mogućnost podešavanja doze pacijentima najnižih uzrasta; sadrži minimalan broj ekscipijenasa; stabilan je pod uticajem svetlosti, vlage i toplote; kao i da omogućava nesmetano oslobađanje lekovite supstance (32).

Zaključak

Iako su lekovi za decu još pre više od 30 godina opisani kao „lekovi siročad“, stvari se još uvek nisu značajno promenile. Mnogi lekovi koji se široko upotrebljavaju za lečenje odraslih nisu registrovani za primenu kod dece. Iako se neki od takvih lekova opravdano propisuju, njihova optimalna doza ili učestalost primene kod dece često nije poznata, naročito u prvih nekoliko godina nakon registracije leka za odrasle. U nedostatku registrovanih lekova za primenu u dečijoj populaciji, izrada *ex tempore* preparata je i dalje prisutna u praksi. S obzirom da efikasnost i bezbednost lekova koji nisu namenjeni za lečenje dece nije adekvatno proučena, *ex tempore* izradi tečnih lekovitih oblika treba uvek pristupati sa naročitim oprezom. Iskustva nakon primene *ex tempore* izrađenih farmaceutskih preparata u bolnicama treba da budu zabeležena u literaturi što bi omogućilo izradu vodiča za optimalnu primenu lekova u pedijatrijskoj populaciji.

U radu su, između ostalog, prikazani podaci o *ex tempore* izradi odabranih peroralnih tečnih farmaceutskih preparata za decu, preporučenim vehikulumima, uslovima čuvanja i rokovima upotrebe, kao i korisni izvori informacija o farmaceutskim preparatima za decu.

Literatura

1. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. Extemporaneous formulations. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc, 2003.
2. Jakševac Mikša M, ed. Magistralni pripravnici. Zagreb: Hrvatsko farmaceutsko društvo, 2008.
3. Nahata MC, Allen LV. Extemporaneous Drug Formulations. Clin Ther. 2008;30(11):2112-9.
4. Pokrajac M. Farmakokinetika. Beograd: Grafolik, 2002.
5. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – Getting to the heart of the problem. Int J Pharm. 2005;300:56-66.
6. International Conference on Harmonisation. The guideline on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
7. European Medicines Agency. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. London, 2006.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf

8. Patel VP, Desai TR, Chavda BG, Katira RM. Extemporaneous dosage form for oral liquids. *Pharmacophore*. 2011;2(2):86-103.
9. Registar lijekova Bosne i Hercegovine. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, 2012.
10. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006;9(3):398-426.
11. Jackson M, Lowey A. *Handbook of extemporaneous preparation: a guide to pharmaceutical compounding*. 1st. ed. London: Pharmaceutical Press, 2010.
12. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child*. 2003;88:369-71.
13. Woods DJ. Extemporaneous formulations of oral liquids - a guide. <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf> (poslednji pristup 13.03.2012.)
14. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the „off-label” use of medicines. *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):89-95.
15. Sam T. New dosage forms and devices for children. 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul, 19-22. mart 2012.
16. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use (Draft). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/QWP/180157/2011.
17. The United States Pharmacopoeia 30, The National Formulary 25, Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2007.
18. Freed AL, Silbering SB, Kolodsick KJ, Rossi DT, Mahjour M, Kingsmill CA. The development and stability assessment of extemporaneous pediatric formulations of Accupril. *Int J Pharm*. 2005;304(1-2):135-44.
19. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: Role of excipients. *Pediatr Drugs* 2002;4(6):371-9.
20. World Health Organisation. Training workshop. Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing. 2010 June 21-25; Beijing. http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/22/002-Excipients.pdf
21. Stoltenberg I, Winzenburg G, Breitreutz J. Solid dosage forms for children – formulations, excipients and acceptance issues. *European Industrial Pharmacy*. 2011;8(2):4-7.
22. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA Inc, 2007.
23. Haywood A, Glass B. Paediatric mixtures. *Australian Pharmacist*. 2010;29(4):316
24. Lund W. *The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics*. 12th ed. London: Pharmaceutical Press, 1994.
25. *British National Formulary for Children*, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society, London: Pharmaceutical Press, 2011-2012.
26. Costello I, Long P, Wong I, Tulen C, Yeung V. *Pediatric Drug Handling*. London: Pharmaceutical Press, 2007.
27. Nahata MC, Pai V. *Pediatric drug formulations*. 6th ed. Sinsinati: Harvey Whitney Books Co, 2011.
28. Takemoto C, Hodding J, Kraus D. *Pediatric dosage handbook*. 13th ed. Hadson: Lexi-Comp Inc, 2006.
29. Trissel LA. *Stability of compounded formulations*. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000.

30. Jew RK, Soo-Hoo W, Erush SC. Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients. 2nd ed. Bethesda, MD: American Society for Health-System Pharmacists, 2010.
31. Regulation No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use, Strasbourg, 12. decembar 2006.
32. Best Pharmaceuticals for Children Act, Pediatric Formulation Initiative Working Meeting, Inter-Agency Agreement between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the FDA, Bethesda, 2007.

Liquid extemporaneous pharmaceutical preparations for pediatric patients

**Bubić Pajić Nataša^{1*}, Pantelić Ivana², Savić Snežana²,
Vuleta Gordana²**

¹ Faculty of Medicine – studies of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Save Mrkalja 14, Banja Luka

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Many drugs used for the treatment of babies and children are not available in the market in dosage forms appropriate for this population. Moreover, a considerable number of these drugs are not registered for pediatric use. Since liquid oral dosage forms are considered most acceptable for children, if not available in the market, they can be extemporaneously prepared from available registered drug preparations. Preparation of such liquid oral dosage forms from solid dosage forms demands meticulous consideration of many factors, such as physicochemical characteristics of both active substances and excipients, along with drug-excipient and excipient-excipient compatibility. When deciding on a formulation, the one with literature background concerning stability data, recommended expiry date, expected bioavailability, efficacy and tolerability of the *ex tempore* prepared drug should preferably be selected. Many regulatory bodies have recognized the importance of these issues, and introduced suitable guidelines such as Regulation of the EU No 1901/2006 that became mandatory on 1.1.2007., with the purpose to make pediatric drugs more available, as well as to ascertain the preparation of drugs of outmost quality, having in mind that extemporaneous drugs are not submitted through preclinical and clinical trails.

Key words: extemporaneous drug preparation, pediatric dosage forms, liquid pharmaceutical preparations, oral application
