

Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Katedra za farmaciju



**MAGISTRALNA IZRADA PRAŠKOVA ZA DECU ZA
PERORALNU UPOTREBU**

- DIPLOMSKI RAD -

Mentor:

dr sc Mladena Lalić-Popović

Kandidat:

Nataša Miroslavljević

Novi Sad, 2014

University of Novi Sad
Faculty of Medicine
Department of Pharmacy



COMPOUNDING OF POWDERS FOR ORAL USE FOR CHILDREN

- GRADUATE THESIS -

Menthor:

dr sc Mladena Lalić-Popović

Candidate:

Nataša Miroslavljević

Novi Sad, 2014.

ZAHVALNOST

Neizmerno hvala mojoj mentorki, docentkinji dr Mladeni Lalić-Popović, bez čije pomoći, zalaganja i saveta tokom pripreme, istraživanja i uobličavanja mog diplomskog rada, ne bih uspela da ga dovedem do konačne verzije koja se nalazi pred vama.

Posebnu zahvalnost dugujem i Saši i svojim roditeljima, bez čije ljubavi, podrške, strpljenja i razumevanja tokom mog školovanja, ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

BIOGRAFIJA



Nataša Miroslavljević rođena je 28. decembra 1990. godine u Novom Sadu. Osnovnu školu „Jovan Popović“ u Novom Sadu završila je sa Vukovom diplomom. Nakon toga je upisala novosadsku gimnaziju „Isidora Sekulić“, prirodno-matematički smer, i maturirala takođe kao vukovac. Tokom školovanja je učestvovala na brojnim takmičenjima iz hemije, matematike, srpskog i francuskog jezika, i dobitnik je nekoliko diploma i nagrada.

Na Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedru za farmaciju, upisala se školske 2009/2010. godine. Tokom studija je učestvovala na 55. Kongresu studenata biomedicinskih nauka Srbije sa internacionalnim učešćem u Vrnjačkoj banja (2014. godine). Govori engleski, a služi se i francuskim jezikom.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Hemangiom.....	2
1.1.1 Klinički izgled.....	2
1.1.2 Vrste	3
1.1.3 Dijagnoza	4
1.1.4 Lečenje	4
1.2 Propranolol.....	5
1.2.1 Hemijska struktura.....	6
1.2.2 Farmakokinetika.....	6
1.2.3 Indikacije, kontraindikacije i neželjena delovanja	7
1.2.4 Interakcije.....	8
1.2.5 Doziranje.....	8
1.2.6 Toksičnost	9
1.2.7 Oblici na tržištu.....	9
1.2.8 Terapija dečijeg hemangioma propranololom	10
1.3 Praškovi	11
1.3.1 Podela	11
1.3.2 Izrada praškova	13
1.3.3 Triturati i potupak trituracije	18
2. Ciljevi	19
3. Materijal i metode.....	20
3.1. Magistralna izrada praškova	20
3.2. Spektrofotometrijsko merenje.....	22
3.2.1. Hemikalije i pribor	22
3.2.2. UV/Vis spektrofotometrijsko merenje	22
3.2.3. Radni rastvor i kalibracija metoda	22
3.2.4. Priprema uzoraka	23
3.2.5. Specifičnost metoda	24
3.2.6. Tačnost i preciznost metoda.....	24
3.3. Variranje sadržaja i variranje mase	25
3.4. Obrada i prikaz podataka	26
4. Rezultati	27
5. Diskusija.....	35
6. Zaključak	41
7. Literatura	43

1. Uvod

Mnogi lekovi su komercijalno dostupni samo u čvrstoj formi (tablete ili kapsule) i u jačini koja je određena za odrasle osobe, te je magistralna izrada preparata neophodna kod mnogih bolesti ili stanja kod kojih ne postoji odgovarajući registrovani lek za pedijatrijsku populaciju [1].

Magistralni preparati se uglavnom izrađuju na osnovu farmakopejskih propisa ili propisa iz drugih, akreditovanih izvora. Magistralni preparati namenjeni za dečiju upotrebu uglavnom se izrađuju pražnjenjem sadržaja kapsula ili mrvljenjem tableta, nakon čega se taj sadržaj rastvara ili disperguje u pogodnim vehikulumima [1]. Najčešći oblici magistralnih preparata namenjenih za pedijatrijsku populaciju su praškovi, rastvori ili sirupi, od kojih su najstabilniji praškovi. Tečni lekoviti oblici omogućavaju veću fleksibilnost doziranja i brže se izrađuju, ali su podložniji mikrobiološkoj kontaminaciji, imaju kraći rok trajanja i teže se postiže maskiranje neprijatnog ukusa i mirisa. Mogu sadržati pomoćne materije koje mogu izazvati neželjene efekte kod dece, a mane su im i to što je transport skuplji, zauzimaju puno prostora za skladištenje a nekad zahtevaju i posebne uslove čuvanja [1, 2]. Praškovi ne sadrže vodu i teže podležu mikrobiološkoj kontaminaciji, a prednost im se ogleda i u tome što ih je najlakše transportovati i pri čuvanju zauzimaju manje prostora u odnosu na tečne lekovite oblike [1]. Najveća mana čvrstih lekovitih oblika za decu je ta što je potrebno izdvojiti više vremena za njihovu izradu. Dečiji praškovi se uobičajeno deci daju uz tečne namirnice (sok, čaj ili vodu). Kod novorođenčadi je preporučljivo da se lekovi, kad god je to moguće, daju peroralnim putem [3]. Ovaj metod aplikacije lekova je najneinvazivniji i smanjuje stres kod dece i roditelja, a ujedno smanjuje i dužinu boravka u bolnici i troškove aplikacije leka.

1.1. Hemangiom

Reč "*hemangiom*" potiče iz grčkog jezika od reči: *haema* (αἷμα) što znači "krv", *angeio* (αγγείο) što znači "žila" i *oma* (ωμα) što znači "tumor" [4].

Hemangiomi su dobroćudne vaskularne novotvorine koje nastaju proliferacijom endotelnih vaskularnih ćelija i predstavljaju najčešće tumore dečijeg doba [5]. Incidenca hemangioma kod novorođenčadi je 1-2%, a kod dece u periodu dojenja čak 10%.

Hemangiomi se obično javljaju sporadično, a primećena je učestala pojava kod prevremeno rođene dece koja teže manje od 1.000 grama na rođenju. Takođe je primećeno da su žene tri do pet puta sklonije dobijanju hemangioma. Sam uzrok njihovog nastanka nije poznat, ali mehanizam njihovog razvoja jeste. Nastaju kada krvni sudovi, koji se formiraju u toku trudnoće, nastave da se razvijaju i nakon rođenja deteta [4, 6].

Mogu biti vidljivi pri rođenju, ali se većinom javljaju tokom prva dva meseca života. Tokom prva tri meseca razvoja hemangiomi narastu do 80% svoje maksimalne veličine, a zatim polako prestaju da rastu, uglavnom oko petog meseca života, mada razdoblje intenzivnog rasta zna da se produži sve do jedne i po godine života. Hemangiomi se u poslednjoj fazi razvoja spontano povlače i to 60% hemangioma involuira do pete godine života, a 90-95% do devete godine [4].

Iako spontano smanjenje hemangioma postoji ono nije pravilo i ne može se predvideti. Kod neke dece proces je brži, a kod neke sporiji. Hemangiomi koji se jave na samom rođenju, povlače se brže nego oni koji se pojavljuju kasnije [7].

1.1.1 Klinički izgled

Klinički izgled može biti veoma različit, od svetlo crvenih mrlja do plavičastih i purpurnih plakova i čvorova, a najčešći su takozvani jagodasti hemangiomi koji se u proseku javljaju kod svakog desetog deteta. U početku je hemangiom u vidu crvene tačke ili blede mrlje koja potom počinje da se uvećava, buja i postaje crvenija, pogotovo u slučaju površinskih hemangioma. Veoma često, kada je hemangiom veoma velik ili je

peteljkast, promena na koži ostane trajno. Ta promena podrazumeva to da koža ostaje bleđa i mekša u odnosu na zdravu kožu, da visi i da je na mestu na kojem se nalazio hemangiom rastegnuta i mnogo manjeg kvaliteta u odnosu na zdravu kožu [4].

1.1.2 Vrste

Hemangiomi mogu biti površni, duboki i mešani. Mogu se nalaziti na bilo kojem delu tela, a najčešće se javljaju na koži. Preko 50% ih je smešteno u području glave i vrata a mogu se nalaziti i na unutrašnjim organima, najčešće na jetri i grkljanu [4, 6].

Postoje mnoge vrste hemangioma, od kojih su najznačajniji: hemangiomi kože, jetre, tankog i debelog creva. [6]

Hemangiomi kože su benigni tumori koji su posledica hiperplazije krvnih sudova. Ispoljavaju se u dva oblika: kapilarni i kavernozni. *Hemangioma capillare* se manifestuje kao *naevus flameus*, *naevus teleangiectaticus* i *angioma senile*. *Naevus flameus* se viđa još na rođenju u vidu plavkastocrvenih mrlja lokalizovanih najčešće u predelu lica, sa osobinom da spontano regredira. *Naevus teleangiectasius* je varijanta prethodnog, sa osobinom da se povećava proporcionalno rastu kože i ne regredira spontano. *Angioma senile* su sićušni, multipli, intenzivno eritemni tumori veličine zrna sočiva, koji se javljaju kod starijih osoba u predelu trupa ili ekstremiteta. *Hemangioma cavernosum* se javlja posle rođenja u vidu eritemnih prominencija različite veličine. Nema osobinu spontane regresije. *Angioma stelatum* je čest hemangiom lokalizovan na koži lica mlađih osoba. Lečenje se sprovodi primenom elektroauterizacije i krioterapije.

Hemangiomi jetre su najčešći benigni tumori jetre i nalaze se kod oko 10% ljudi na rutinskim pregledima (ultrazvuk). Obično su mali, solitarni, ali su opisani i veliki, multipli. Klinički su asimptomatski, osim ako su veliki pa vrše kompresiju okolnih struktura i organa.

Hemangiomi tankog i debelog creva su retki. Mogu uzrokovati manifestno ili okultno krvarenje, retko daju opstruktivne promene. Krvarenje se manifestuje u vidu masivnih i bezbolnih melena ili zagasitocrvene krvi. U slučaju komplikacija lečenje je hirurško.

1.1.3 Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja pri kliničkom pregledu. U 50% slučajeva kod dece koja imaju hemangiom na koži može da postoji i hemangiom na unutrašnjim organima, te se zbog toga kod te dece rutinski sprovodi ultrazvučni pregled mozga i abdomena. Mogu se dijagnostifikovati i kompjuterizovanom tomografijom sa kontrastom, a najpouzdanija dijagnoza je pomoću *blood-pool* scintigrafije. Biopsija ovih tumora je kontraindikovana zbog krvarenja kao moguće komplikacije [4].

1.1.4 Lečenje

Većinu hemangioma nije potrebno lečiti jer se spontano povuku, ali postoje i hemangiomi koji svojom lokacijom i rastom mogu remetiti funkcije određenih organa i takvi hemangiomi zahtevaju lečenje. Smatra se da oko 10% hemangioma kod dece u periodu dojenja imaju teške kliničke manifestacije koje zahtevaju lečenje, a 1% ugrožava život prvenstveno zbog opstrukcije disajnih puteva [4].

Mogućnosti lečenja su: laserska terapija, kortikosteroidna sistemska terapija (npr. prednizonom), intralezijska aplikacija kortikosteroida, terapija α -interferonom, terapija vinkristinom, zračenje i hirurški zahvat [4]. Način i mesto primene kortikosteroida zavisi od lokacije i veličine hemangioma. Kortikosteroidi se primenjuju ubrizgavanjem u sam hemangiom ili davanjem peroralnim ili intravenskim putem, a ređe se primenjuju lokalno u obliku masti. Deluju tako što sprečavaju dalju proliferaciju hemangioma ali ne izazivaju smanjenje već postojećeg hemangioma, te su delotvorni samo u ranoj proliferativnoj fazi razvoja hemangioma. Iako izazivaju dosta ozbiljnih neželjenih delovanja poput hipertenzije, adrenalne supresije i hiperglikemije, do skoro su bili lekovi prvog izbora u terapiji hemangioma [5]. U slučaju da je terapija kortikosteroidima bila bezuspešna, primenjuju se interferon α i vinkristin, koji takođe, pokazuju brojne i ozbiljne neželjene efekte [5]. U lečenju hemangioma dobre rezultate pokazuje i primena

različitih tipova lasera. Laserska operacija je najuobičajeniji način odstranjivanja hemangioma kod pacijenata starijih od deset godina. Mana ove metode u dečijem uzrastu je ta što zahteva izvođenje intervencije u opštoj anesteziji.

Uspeh lečenja je često varijabilan, a svaka od ovih terapijskih mogućnosti ima svoje brojne i teške nuspojave [4].

U poslednjih par godina se sve češće u terapiji hemangioma upotrebljava propranolol jer dovodi do potpunog nestanka hemangioma, a starost pacijenta ne igra ulogu u započinjanju i sprovođenju terapije [5].

1.2 Propranolol

Propranolol je lek koji spada u grupu neselektivnih inhibitora beta-adrenergičkih receptora. Adrenergički beta-blokatori su lekovi koji kompetitivnim mehanizmom blokiraju adrenergičke β_1 i β_2 receptore. Deluju na sve organe i tkiva u kojima se nalaze beta-receptori, od kojih su najznačajniji srce, pluća, oko, krvni sudovi i neke metaboličke funkcije [8]. Izvestan broj adrenergičkih beta-blokatora deluje selektivno na β_1 -receptore koji se nalaze na miokardu, dok druga grupa deluje podjednako i na β_1 i β_2 receptore, te se prva grupa beta-blokatora naziva kardioselektivnim a druga grupa neselektivnim beta-blokatorima. Bitno je napomenuti da je kardioselektivnost relativna, jer se gubi prilikom primene doza koje su veće od terapijskih [8, 9].

Usled blokade β_1 receptora smanjuje se aktivacija adenil-cikaze i koncentracija cikličnog adenozin monofosfata u ćelijama, kao i sistema renin-angiotenzin, čija se aktivnost reguliše preko beta receptora u jukstaglomerularnom aparatu bubrega. Dejstvo ovih lekova je izraženije kod mladih osoba sa povišenim tonusom simpatikusa nego kod starijih osoba i pušača [8, 9].

1.2.1 Hemijska struktura

Svi beta-adrenergički blokatori sadrže bočni izopropilni lanac koji je bitan za prepoznavanje beta-receptora. Propranolol se u farmaceutskim oblicima nalazi u vidu racemata, a bitno je napomenuti da su samo levo-rotacijski izomeri beta-blokatora u stanju da aktiviraju receptore, dok dekstro-rotacijski izomeri ne ispoljavaju blokirajuće dejstvo na beta-adrenergičke receptore [9].

1.2.2 Farmakokinetika

Propranolol se dobro resorbuje iz digestivnog trakta nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije u krvi postižu se nakon jednog do tri sata od oralnog uzimanja, dok se nakon unošenja lekovitih oblika sa produženim oslobađanjem lekovite supstance maksimalna koncentracija u krvi dostiže nakon sedam sati [8, 9].

Propranolol se najvećim delom metaboliše putem jetre i pokazuje saturabilnu kinetiku. Do neaktivnih metabolita se metaboliše putem aromatične dehidroksilacije, N-dealkilacije i direktne glukuronidacije [7]. Nakon resorpcije podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, zbog čega mu je biološka raspoloživost niska. Ona kod većine populacije iznosi oko 30% a zabeležene su i velike induvidualne varijacije [8, 9, 10]. Povećanjem doze može se postići povišenje koncentracije leka u plazmi, a znatno više koncentracije propranolola u krvi se postižu i parenteralnim načinom primene leka.

Propranolol je visoko lipofilna supstanca koja prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu. Brzo se raspodeljuje u organizmu i ima veliki volumen distribucije, koji iznosi oko 4-5 l/kg [7]. U velikom procentu se vezuje za proteine plazme (90-95%), te je potrebno obratiti pažnju ukoliko se u terapiju uvode drugi lekovi koji se, takođe, u velikom procentu vezuju za proteine plazme [8, 9].

Poluvreme eliminacije propranolola je tri do šest sati, a ukupni klirens iznosi 800 mL/min/1.73 m². S obzirom da se najvećim delom metaboliše putem jetre, eliminacija propranolola je znatno usporena kod ljudi koji imaju neki poremećaj ili oboljenje jetre

[10]. Oko 20% se eliminiše putem urina u formi konjugata glukuronida, a manje od 0,5% se ekskretuje nepromenjeno preko urina. U mleku se izlučuje u koncentraciji koja je jednaka polovini koncentracije u krvi, te se ne preporučuje dojenje u toku trajanja terapije propranololom [8, 9].

1.2.3 Indikacije, kontraindikacije i neželjena delovanja

Najznačajniji efekat propranolola je zaštita srca od prekomernog simpatičkog uzbuđenja ili cirkulišućih kateholamina psihičkog ili fizičkog porekla. Propranolol smanjuje srčanu frekvenciju i snagu srčane kontrakcije, te smanjuje udarni i minutni volumen i potrebu srčanog mišića za kiseonikom. Polako i ravnomerno snižava krvni pritisak kod bolesnika sa esencijalnom i bubrežnom hipertenzijom. Najvažnije indikacije za propranolol su angina pectoris, srčane aritmije, arterijska hipertenzija, infarkt miokarda i tireotoksikoza. Propranolol ne smeju koristiti pacijenti koji pate od srčane dekompenzacije, kardiogenog šoka, izražene bradikardije, bronhijalne astme, opstruktivnog bronhitisa i labilnog dijabetesa melitusa [8, 9].

Neželjena dejstva propranolola su posledica blokade beta-receptora u srcu, krvnim sudovima, bronhijama, pankreasu i drugim organima. Većina neželjenih efekata se može predvideti na osnovu poznavanja mehanizma delovanja propranolola, mada postoje i ona neželjena dejstva koja se ne mogu predvideti. Najčešća očekivana neželjena dejstva su bradikardija, hladni ekstremiteti, srčana dekompenzacija, atrioventrikularni blok, poremećaj lipoproteina u plazmi i hipotenzija, dok nepredvidivi neželjeni efekti obuhvataju pojavu antinukleusnog faktora, kožnih lezija i retroperitoneumske fibroze [8, 9].

1.2.4 Interakcije

Propranolol stupa u klinički značajne interakcije sa nekim lekovima, te je od izuzetne važnosti raspitati se, pre propisivanja propranolola, da li pacijent pije još neke lekove.

Propranolol je supstrat citohroma P450 2D6 i 1A2, te su moguće brojne interakcije sa lekovima koji se metabolišu istim ili sličnim enzimskim putem [7]. Barbiturati, fenitoin i rifampicin indukuju jetrene enzime i na taj način smanjuju bioraspoloživost propranolola, dok antacidi smanjuju želudačnu apsorpciju propranolola. Histaminski H₂ antagonisti i oralni kontraceptivi mogu povećati koncentraciju propranolola u plazmi i do 50% inhibicijom jetrenih enzima. Verapamil, amjodaron, digoksin i diltiazem deluju sinergistički sa propranololom i mogu dovesti do ozbiljne bradikardije, dok salicilati i indometacin smanjuju antihipertenzivno dejstvo propranolola. Kod pacijenata koji koriste druge antihipertenzive, antiaritmike ili antidijabetike, propranolol treba uvoditi u terapiju sa većim oprezom i češćim lekarskim kontrolama, a ne treba ga primenjivati zajedno sa ergot derivatima ili inhibitorima monoaminoksidaze [7-9].

1.2.5 Doziranje

Propranolol se u terapiju uvodi tako što se tokom određenog vremenskog perioda postepeno povećavaju doze, sve dok se ne postigne željena terapijska koncentracija leka u plazmi. Za kardiovaskularna oboljenja propranolol se primenjuje oralno u inicijalnoj dozi od 40 mg dva puta na dan, dok kod intravenskog davanja optimalna doza iznosi 1-3 mg. Oralno doziranje kod dece se sprovodi u dozama od 0,25 do 0,5 mg/kg/24 h, koje su podeljene na tri do četiri dnevne doze, dok se intravenski daje 0,025 do 0,05 mg/kg, tri ili četiri puta na dan, uz obavezno praćenje srčane funkcije pomoću elektrokardiograma (EKG) [7].

Važno je napomenuti da posle dugotrajne primene propranolola dolazi do nishodne regulacije beta-adrenergičkih receptora. Usled ove pojave, pri naglom prekidu terapije dolazi do znatnog pogoršanja postojeće bolesti, a može doći i do iznenadne smrti. Zbog toga je vrlo bitno napomenuti pacijentima, ili njihovim starateljima, da se terapija propranololom mora prekidati postepeno, uz obavezan lekarski nadzor [8, 9].

1.2.6 Toksičnost

Toksičnost propranolola se ispoljava prvenstveno kao kardiotoksičnost koja je dozno zavisna. Simptomi se javljaju jedan do dva sata nakon ingestije, a sem kardiovaskularnih efekata, javljaju se i efekti na centralnom nervom sistemu i hipoventilacija. Kardiovaskularni efekti najčešće obuhvataju bradikardiju, hipotenziju i kardiogeni šok, dok u efekte na centralnom nervom sistemu spadaju letargija, koma, konvulzije i midrijaza [9]. Pacijente koji pokazuju simptome trovanja propranololom treba što pre staviti na posmatranje, najbolje bi to bilo izvesti u jedinici intenzivne nege. Ukoliko se javi sinusna bradikardija potrebno je primeniti atropin u dozi od 1-2 mg, a ukoliko dođe do atrioventrikularnog bloka ili šoka daje se glukagon. Inicijalna doza glukagona iznosi od 50 do 150 µg/kg i aplikuje se u vidu intravenske injekcije, a zatim se aplikacija leka nastavlja u vidu spore intravenske infuzije u količini od 1-5 mg/h. Ukoliko je došlo do trovanja deteta, primenjuju se isti terapijski postupci, a doze lekova treba da budu prilagođene težini deteta [9].

1.2.7 Oblici na tržištu

U Republici Srbiji je propranolol registrovan u formi neobloženih tableta sa trenutnim oslobađanjem, tableta sa filmom, tableta sa produženim oslobađanjem, tableta sa modifikovanim oslobađanjem i injekcija [11]. Stoga je njegova primena u populaciji

novorođenčadi moguća samo pravljjenjem dečijih praškova ili sirupa koji sadrže od 3 mg propranolola pa na dalje po jednoj dozi preparata.

1.2.8 Terapija dečijeg hemangioma propranololom

U roku od nekoliko sati od započinjanja terapije propranololom dolazi do vazokonstrikcije koja dovodi do promene boje hemangioma iz crvene u ljubičastu i smanjenja lezija [5]. Primarni efekat propranolola je izmena u angiogenezi hemangioma, a pretpostavlja se da deluje na tri načina na hemangiome u proliferativnoj fazi. Smanjuje ekspresiju proangiogenih faktora: osnovnog faktora rasta fibroblasta (*basic fibroblast growth factor*) i faktora rasta vaskularnog endotela (*vascular endothelial growth factor*), izaziva apoptozu endotelinih ćelija hemangioma i vazokonstrikciju [7].

Prednost davanja propranolola peroralnim putem se ogleda u tome što se on nakon oralne primene dobro apsorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi nakon jednog do tri sata od aplikacije. Zbog izraženog efekta prvog prolaska kroz jetru, koncentracija koju dostiže u krvi je znatno manja od primenjene doze leka, te je bitno uspostaviti odgovarajuć način doziranja. Za ovu indikaciju se upotrebljava u dnevnoj dozi od 2 do 3 mg/kg, doze propranolola se podešavaju u skladu sa povećanjem mase deteta na mesečnom nivou, a izračunavanje potrebne količine leka se vrši na osnovu opšteprihvaćenih formula [7].

Uobičajeno je da se propranolol daje dva puta na dan, jednom ujutru i jednom kasno popodne, uz hranu zbog toga što postoji mogućnost da utiče na nivo šećera u krvi. Pre davanja prve doze leka potrebno je uraditi kompletnu analizu krvne slike, glikemiju, osnovni kardiovaskularni pregled i EKG [5, 7]. Nakon davanja inicijalne doze, pacijenti se prate u roku od četiri do pet sati i ukoliko nema komplikacija napuštaju bolnicu. Terapija propranololom se uglavnom sprovodi u kućnim uslovima, sem kod dece mlađe od šest nedelja ili dece sa težim komplikacijama hemangioma, kod kojih se preporučuje hospitalizacija za vreme trajanja terapije [12, 13]. Praćenje kardiovaskularnih parametara i nivoa gukoze u krvi se vrši nakon inicijalne doze propranolola kao i nakon svake korekcije doziranja [5, 7]. Trenutno ne postoji dovoljan broj studija koje govore o

preporučenoj dužini trajanja terapije propranololom, ali se u praksi terapija sprovodi od devet do dvadeset i četiri meseca [12].

Propranolol u uobičajenim dozama, koje se koriste u terapiji hemangioma, retko izaziva neželjena dejstva i generalno se dobro podnosi, ali su lekar ili farmaceut u obavezi da informišu roditelje o mogućim neželjenim dejstvima. Propranolol kod dece najčešće izaziva: pospanost, hipotenziju, bradikardiju, bronhospazam i hipoglikemiju. Ova neželjena dejstva su uglavnom dozno zavisna i ublažavaju se ili potpuno povlače nakon korigovanja doze propranolola i uglavnom nema potrebe za prekidom terapije [5, 7]. Deca koja pate od srčane dekompenzacije, kardiogenog šoka, bradikardije, bronhijalne astme i opstruktivnog bronhitisa ne smeju koristiti propranolol u terapiji hemangioma, te se ona upućuju na druge načine lečenja ove pojave [13].

1.3 Praškovi

Praškovi (*Pulveres*) su čvrsti oblici lekova koji se dobijaju sitnjenjem droga i hemikalija i sejanjem kroz farmakopejom propisana sita. Sastoje se iz jednolično i propisano usitnjenih smeša čvrstih lekovitih supstanci, droga ili preparata droga, a izrađuju se sa ili bez dodatka pomoćnih sredstava [14].

1.3.1 Podela

Postoji više podela praškova, a najčešće se oni dele prema: stepenu usitnjenosti, sastavu, načinu upotrebe i načinu izrade [15].

Prednosti praškova kao farmaceutskih oblika su: mogućnost individualne terapije i kombinovanja više lekovitih supstanci, brzo dostizanje željene koncentracije leka u krvi (nema koraka liberacije), stabilnost (u odnosu na tečne oblike) i pogodno i lako uzimanje (dispergovanjem ili rastvaranjem u čaši vode). Mogu imati rok trajanja do jedne do tri godine nerekonstituisani i pogodni su kod lekovitih supstanci koje se uzimaju u velikoj

dozi pa nije izvodljivo praviti tablete ili kapsule jer bi bile jako velike. Nedostaci praškova kao farmaceutskih oblika su: dužina izrade, nepouzdanost doziranja (npr. kod nepodeljenih praškova), nisu pogodni za izradu higroskopnih i lako topljivih lekovitih supstanci i ne mogu se koristiti kod lekovitih supstanci osetljivih na stomačnu sredinu. Imaju robusnije pakovanje od tableta i kapsula, pa ih pacijent teže nosi sa sobom, a teško je maskirati neprijatan ukus i miris pojedinih lekova [16, 17].

Prema stepenu usitnjenosti, praškovi se dele na grube, sitne i veoma sitne praškove. Grubi praškovi (*Pulvis grossus*) su oni koji prilikom prosejavanja prolaze kroz sito čija je dužina otvora stranice 0,75 mm, sitni praškovi (*Pulvis subtilis*) prolaze kroz sito otvora stranice 0,3 mm a veoma sitni (*Pulvis subtilissimus*) kroz sito otvora stranice 0,15 mm [15].

Prema sastavu razlikujemo jednostavne praškove (*Pulveres simplices*), koji se sastoje od jedne lekovite supstance, i složene praškove (*Pulveres mixti*), koji sadrže dve ili više lekovitih supstanci, droga ili pripravaka droga [14].

Prema upotrebi dele se na praškove za spoljašnju i unutrašnju upotrebu. Praškovi za spoljašnju primenu su nepodeljeni oblici lekova, namenjeni za posipanje kože, sluznica i rana. Propisuju se u masi od 20 g do 100 g i izdaju u kartonskoj ili plastičnoj kutiji i najčešće sadrže antiseptike, adstrigense, fungicide, antibiotike, itd. Ukoliko su namenjeni za posipanje po ranama moraju biti sterilni [16].

Praškovi za unutrašnju upotrebu se primenjuju peroralno i mogu se propisivati kao nepodeljeni i podeljeni praškovi. Primenjuju se tako što se razmute u vodi ili nekoj drugoj pogodnoj tečnosti.

Prema načinu izrade dele se na nepodeljene i na podeljene praškove. Nepodeljeni praškovi se dele na praškove za posipanje, za inhalaciju, za oralnu upotrebu i za pripremu rastvora za obloge. Nepodeljeni praškovi za unutrašnju upotrebu (*Pulveres ad usum perorales non divisi*) sadrže lekove slabog dejstva i bolesnik ih sam dozira pomoću kafene ili supene kašike. Propisuju se u količini od 30 g do 50 g. Podeljeni praškovi za unutrašnju upotrebu (*Dosipulveres*) sadrže lekove jakog i veoma jakog dejstva te se doziraju, odnosno pakuju, isključivo u apoteci [14, 16]. Podeljen prašak može biti propisan na dva načina:

1) Metodom divizije (*Div. in dos. aeq., Divide in doses aequales*), što znači da je propisana masa za sve pojedinačne praškove, te se pojedinačna doza dobija deljenjem sa brojem praškova, i

2) Metod dispencije (*D.t.d., Dentur tales doses*), što znači da je na receptu propisana masa komponenti po jednoj dozi, te se ukupna masa za izradu dobija množenjem sa brojem doza.

Masa jednog podeljenog praška treba da iznosi: 0,2g za dečije praškove i 0,5 g za praškove za odrasle. Ako je masa glavne aktivne supstance manja do propisane mase dodaje se konstituens, najčešće neki indiferentni prašak koji je ujedno i korigens ukusa (npr. saharoza, laktoza, itd.). Ovi praškovi se izdaju u kesicama koje sadrže uglavnom po jednu srednju pojedinačnu dozu leka (SPD) [18].

1.3.2 Izrada praškova

Dečiji praškovi se izrađuju magistralno u slučaju da određen lek nije registrovan za decu ili ne postoji u odgovarajućoj dozi, tj. dozi propisanoj od strane lekara. Izrađuju se od čistih aktivnih principa ili već postojećih tableta ili kapsula (ukoliko nije moguće nabaviti farmaceutske aktivne supstance). Najpre se doze za decu preračunavaju, na osnovu telesne težine ili površine deteta, upotrebom usvojenih formula, a zatim se dodavanjem sredstva za dopunjavanje prave praškovi propisane mase [10].

Doziranje prema godinama deteta je najjednostavniji način određivanja doza, ali i najmanje precizan.

Ovaj način podrazumeva korišćenje sledećih formula:

- Formula prema **Bologniniju**:

$$D_{\text{dete}} = D_{\text{za odrasle}} \times (1/(20\text{-meseći}))$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),

meseći – uzrast deteta (u mesecima)

Ova formula se koristi za preračun doze kod dece mlađe od jedne godine, gde se posmatra da je doza za dete ovoga uzrasta uobičajeno 1/10 ili 1/20 doze za odrasle [19, 20].

- Formula po Dillingovom pravilu:

$$D_{\text{dete}} = (g/20) \times D_{\text{za odrasle}}$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),
 g – uzrast deteta (u godinama)

Prema Dillingovom pravilu detetu se daje toliko dvadesetina doze koliko dete ima godina.

Ovako dobijene vrednosti dobro se poklapaju sa proračunom dečije doze normalno razvijenog deteta prema telesnoj masi [19, 20].

- Youngo-ova formula (za decu uzrasta od dve godine i više):

$$D_{\text{dete}} = (g / (g+12)) \times D_{\text{za odrasle}}$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),
 g – uzrast deteta (u godinama)

Prema Youngovoj formuli dobijene vrednosti daju najbolje rezultate za uzrast između između treće i dvanaeste godina života. Ovom formulom dobijaju se nešto veće vrednosti doze nego korišćenjem Dilling-ove formule.

Formule koje uzimaju u obzir telesnu masu i površinu tela ustvari uzimaju u obzir i razvijenost deteta, te su bolje za određivanje doze kod dece koja nemaju standardan razvoj za svoj uzrast [19, 20].

Često su u upotrebi sledeće formule:

- Formula po prema Thiernich-Feer-u

$$D_{\text{dete}} = D_{\text{za odrasle}} \times (m \text{ (kg)} / 70)$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),

m – masa deteta (u kg)

Ova formula određuje deo doze koja se daje detetu u odnosu na masu, tj. određuje detetu deo doze odraslog čoveka koji odgovara delu mase deteta u odnosu na prosečnu masu odraslog čoveka, za koju se uzima da iznosi 60-70 kg [19].

- Formula prema Clark-u

$$D_{\text{dete}} = (m/150) \times D_{\text{za odrasle}}$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),

m – masa deteta u lb, gde je 1kg=2,2046 lb [19]

- Formula po Fried-u

$$D_{\text{dete}} = (\text{meseci}/150) \times D_{\text{za odrasle}}$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),

meseci – uzrast deteta (u mesecima) [19]

- Formula prema površini tela deteta

$$D_{\text{dete}} = D_{\text{za odrasle}} \times (TP_{\text{dete}}/TP_{\text{odrasli}})$$

D_{dete} – terapijska doza leka za dete u odnosu na maksimalnu dozu leka za odraslog

čoveka ($D_{\text{za odrasle}}$),

TP_{dete} – površina deteta (u m^2)

TP_{odrasli} – površina odraslog čoveka (u m^2) [19]

Površina deteta se može računati preko nomograma što je najbrži metod, gde se nalaze tri skale horizontalno poredane. Skale idu redom visina (cm), telesna površina (m^2) i telesna masa (kg). Lenjirom se povezuje skala visine i mase, a na preseku u sredini se dobija približna površina [10].

Prosečna površina novorođenčeta iznosi $0,25 m^2$, za mlađu decu od jedne do pet godina $0,5 m^2$, za decu od šest do osam godina $0,8 m^2$, od devet do dvanaest godina $1 m^2$, od trinaest do šesnaest godina $1,5 m^2$, a za odrasle se uzima da je prosečna površina $1,73 m^2$ [10].

Terapijske doze za decu se mogu naći i u farmakopejama gde su navedene tabelarno, izražene u gramima (Ph. Jug. IV, str 373). Najpravilniji način preračuna doze je na osnovu razvijenosti deteta (tj. telesne težine u odnosu na visinu i uzrast deteta). Podaci o dečijim dozama se mogu naći u sažetku karakteristika leka, Nacionalnom registru lekova, farmakopejama (Ph. Jug. IV, *Martinadale, USP drug information*), nacionalnim formulama (MF 2008-Prilog XIII, *BNF for children*, itd), nekim priručnicima (*Pediatric Dosage Handbook*) i različitim *internet site*-ovima ([http:// www. epocrates.com](http://www.epocrates.com), [http:// www. emiphysicians. com /calculator1. html](http://www.emiphysicians.com/calculator1.html), [http:// www. medcalc. com/ pedidose.html](http://www.medcalc.com/pedidose.html), itd).

Praškovi se, u uslovima apoteke, izrađuju u tarioniku sa pistilom. Praškaste supstance se najpre proseju kroz odgovarajuće sito (sito 355 po Ph. Jug. V), a zatim se odmere na vagi i dodaju po rastućim masama u tarionik. Zatim se mešaju pistilom s desna na levo određeno vreme (5 minuta je potrebno za masu praška od 10-20 g). U toku

izrade, poželjno je povremeno skidati slepljene čestice sa zidova tarionika i pistila pomoću plastične kartice. Kada je prašak propisano izmešan, deli se na zadat broj doza tako što se odmerava na kartice "od oka" ili tako što se svaki pojedinačni prašak odmerava na vagi. Praškovi se ne smeju razmeravati "od oka" kada je masa pojedinačnog praška veća od 1 g, kada prašak sadrži supstance jakog i vrlo jakog dejstva i kada se izrađuje više od deset praškova [21].

Gotovi praškovi se izdaju u:

- papirnim kapsulama (*chartae papiraceae*),
- kapsulama od voštanog papira (*chartae ceratae*) za higroskopne materije (npr. NaBr, KBr, KCO₃, NaI, K-citrat, suvi biljni ekstrakti, itd.) i lako isparljive sastojke (npr. timol, mentol, itd.),
- skrobnim kapsulama (*capsulae amylacae*) za pakovanje praška neprijatnog ukusa i mirisa, raznih boja, praškova koji izazivaju lokalnu anesteziju jezika (skrobne kapsule se ne koriste za jodide i higroskopne supstance),
- želatinskim kapsulama (*capsulae gelatinosae*), koje se danas široko koriste a prašak se u njih pakuje ručno ili korišćenjem kapsulirke.

Najčešće se praškovi izdaju u papirnim kapsulama koje se zatvaraju i pakuju tako što se ređaju tri kapsule vertikalno, a dve se horizontalno provlače kroz vertikalno poređane kapsule (princip 3+2 pakovanja). Ovako poređane kapsule se pakuju u kesu na kojoj piše uputstvo za pacijenta.

Praškovima namenjeni za unutrašnju upotrebu imaju po pravilu belu signaturu, na kojoj se navodi upotreba, datum izrade i odgovorni farmaceut se potpisuje (parafira) [15, 18].

1.3.3 Triturati i postupak trituracije

Triturati (*Triturationes*) su smeše lekovite supstance jakog delovanja ili preparata droga i sredstava za dopunjavanje, najčešće laktoze. Izrađuju se da bi se lekovita supstanca, koja je propisana u masi manjoj od 0,05 g, mogla lakše i tačnije odmeriti. Triturati se izrađuju u količinskim odnosima 1:10, 1:100 i 1:1000. Nisu namenjeni, prema Ph. Jug. IV, za neposrednu upotrebu pacijenta, već ih farmaceut koristi isključivo za pripremu drugih lekovitih preparata, te se prave u propisanoj koncentraciji kao triturati praškova ili kao triturati masti [15].

U farmaceutskoj praksi danas nije česta izrada triturata u smislu Ph. Jug. IV, ali se često trituracijom u bolničkim apotekama i drugim apotekama sa magistralnom izradom prave praškovi za oralnu upotrebu namenjeni deci. Pravilno bi bilo izrađivati dozirane praškove od čistih aktivnih principa, ali s obzirom na specifičnost i raznovrsnost aktivnih principa ovi praškovi se često prave iz postojećih registrovanih lekova u formi tableta ili kapsula registrovanih za odrasle. Postupak izrade ovakvih dečijih praškova je nalik izradi triturata. Odnosno određen broj tableta (koji zavisi od potrebne mase aktivnog principa) se umrve u tarioniku (ili se sadržaj određenog broja kapsula sipa u tarionik) a zatim se dodaje sredstvo za dopunjavanje čija masa odgovara masi praška u tarioniku. Smeša se meša 4 minuta na jednu pa 4 minuta na drugu stranu do utroška celokupne mase laktoze [21].

2.Ciljevi

Ciljevi rada bili su:

- Da se magistralno izradi dečiji prašak koji sadrži 1 mg i 5 mg propranolol hidrohlorida korišćenjem komercijalnih tableta propranolola (što je uobičajeno u farmaceutskoj praksi)
- Da se utvrdi variranje sadržaja u pojedinačnom prašku kada je masa aktivnog principa 1 mg tj. manja od 2% u odnosu na masu praška (0.2 g).
- Da se utvrdi variranje sadržaja u pojedinačnom prašku kada je masa aktivnog principa 5 mg tj. veća od 2% u odnosu na masu praška (0.2 g).
- Da se odredi da li je variranje sadržaja propranolola veće kada je njegova masa manja od 2% u odnosu na masu pojedinačne doze praška.
- Da se uporedi uticaj dužine mešanja magistralnih praškova na variranje sadržaja propranolola (poređenje standardnog mešanja i trituracije).
- Da se utvrdi da li je variranje mase (odnosno sadržaja) praška, nakon razvage “od oka” po 0,2 g praška, znatno veće nego nakon direktne odvage praška (metod koji se koristi u magistralnoj praksi za podeljene praškove).

3. Materijal i metode

3.1. Magistralna izrada praškova

Pravljeni su praškovi za decu koji su sadržali 1 mg i 5 mg propranolol hidrohlorida. Pravljeno je po 80 doza praška jer je u praksi uobičajeno pravljenje većeg broja praškova ovog tipa. Izrada je vršena korišćenjem komercijalnih tableta propranolola (Propranolol 40 mg, Galenika, JKL).

Za izradu praškova čija je pojedinačna doza 1 mg korišćene su dve komercijalne tablete (80 mg propranolol hidrohlorida, što je dovoljno za izradu 80 praškova od 1 mg), a za izradu praškova sa 5 mg propranolol hidrohlorida korišćeno je 10 tableta (400 mg propranolol hidrohlorida što je dovoljno za izradu 80 praškova od 5 mg) .

Prašak je pravljen po pravilima magistralne izrade podeljenih praškova za oralnu upotrebu [22,23] U praksi masa podeljenog praška za decu uobičajeno iznosi 0,2 g. Formulacija magistralnog oralnog praška se sastoji od aktivnih principa i sredstava za dopunjavanje. U ovom radu kao sredstvo za dopunjavanje korišćena je laktoza.

Izrada se zasnivala na prethodnom drobljenju tableta u tarioniku sa pistilom, a zatim dodavanju potrebne mase laktoze. Masa tableta je vagana pre mrvljenja i potom je određivana masa laktoze tako da podelom na 80 doza pojedinačna masa praška bude 0,2 g kao što je prikazano u formuli 1.

$$m_{\text{laktoze}} [\text{g}] = 80 \times 0,2 - m_{\text{tablete}} \quad (\text{Formula 1}).$$

Laktoza je dodavana odjednom ili u porcijama. Odnosno rađena su dva tipa magistralnog mešanja: a) standardno mešanje s desna na levo 5 minuta (što je uobičajeno mešanje u magistralnoj praksi za masu praška od 10-20 g), i b) mešanje trituracijom koje se zasniva na dodavanju laktoze u masi koja odgovara masi tableta u tarioniku te se meša

4 minuta na jednu pa potom 4 minuta na drugu stranu. Zatim se laktoza dodaje opet u masi koja odgovara masi praška u tarioniku i princip mešanja i dodavanja se ponavlja do utroška laktoze. Mešanje tritracijom nije uobičajen postupak mešanja praškova, odnosno ovaj postupak se koristi za izradu triturata koji po IV Jugoslovenskoj farmakopeji nisu za izdavanje pacijentu. Međutim ovo je uobičajen način izrade u farmaceutskoj praksi kada su u pitanju dečiji praškovi.

Na ovaj način su izrađene 4 grupe praškova koje su deljenje u 80 doza i pakovane u papirne kapsule. Grupa 1 i 2 su sadržale 1 mg propranolol hidrohlorida, a grupa 3 i 4 5 mg propranolol hidrohlorida. Takođe, mešanje u grupi 1 i 3 je trajalo 5 minuta a u grupi 2 i 4 30 minuta (Tabela 1).

Razmereno je još i po 10 pojedinačnih praškova mešanih 30 minuta koji sadrže 1 mg ili 5 mg propranolol hidrohlorida principom razmeravanja “od oka”, gde se masa za 10 praškova deli od oka na 10 jednakih delova i pakuje u papirne kapsule (Grupe 5 i 6). Ovaj metod deljenja je uobičajen u farmaceutskoj praksi kod iskusnijih farmaceuta, ali se ne koristi kod supstanci jakog delovanja, kada ima više od 10 praškova i kada je masa pojedinačnog praška veća od 1 g [22, 23].

Mase tableta kao i mase upotrebljene laktoze date su u tabeli 1.

Tabela 1. Masa tableta Propranolola i masa laktoze.

	pojedinačna doza propranolol hidrohlorida [mg]	masa tableta [g]	masa laktoze [g]	dužina mešanja [min]
Grupa 1	1	0,4076	15,5844	5
Grupa 2	1	0,4002	15,5833	30
Grupa 3	5	2,0012	13,9988	5
Grupa 4	5	2,0045	12,9955	30
Grupa 5	1	0,4002	15,5833	30
Grupa 6	5	2,0045	12,9955	30

3.2. Spektrofotometrijsko merenje

3.2.1. Hemikalije i pribor

U radu je korišćen propranolol hidrohlorid standard (Sigma-Aldrich, USA), metanol (POCH S.A., p.a., Poland), laktoza (POCH S.A., Poland), komercijalne tablete Propranolol 40 mg (Galenika, Srbija), skrob (POCH S.A., Poland), Azorubine boja (A0508 EC No 222-657-4, Tokyo Chemical Industry Co.LTD, Tokyo Japan), magnezijum starat (Centrohem, CAS, Srbija). Korišćene su i tehnička vaga (Radwag PS 450/C/2) i analitička vaga (Radwag AS 220/C/2).

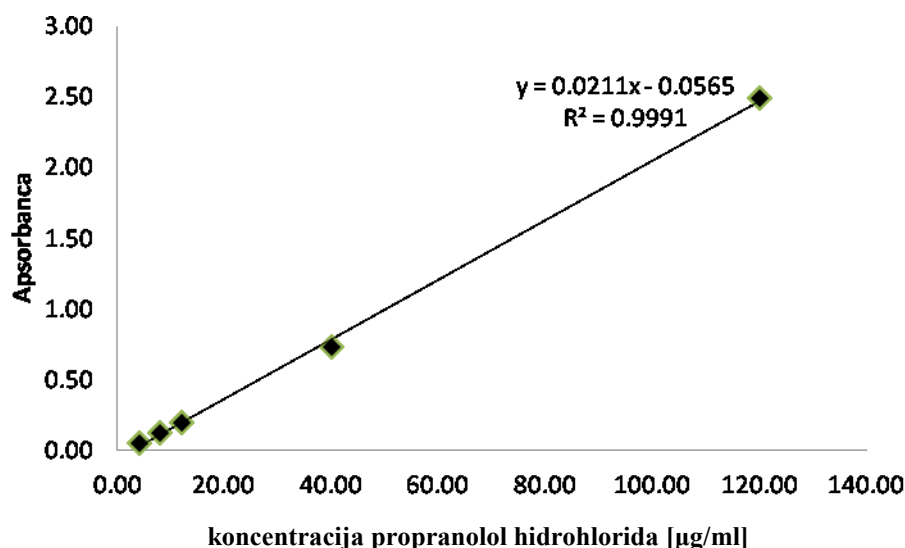
3.2.2. UV/Vis spektrofotometrijsko merenje

Sadržaj i variranje sadržaja propranolol hidrohlorida u magistralno pripremljenim praškovima određivano je korišćenjem modifikovanog UV/Vis spektrofotometrijskog metoda ranije publikovanog [24]. Upotrebljen je Shimadzu UV/Vis spektrofotometar sa dvostrukim zrakom, model 1800 sa dva mesta za kvarcne kivete. Spektar je sniman u opsegu od 200 do 350 nm. Apsorbanca propranolol hidrohlorida je merena na 289 nm.

3.2.3. Radni rastvor i kalibracija metoda

Radni rastvor je pravljen rastvaranjem 40 mg propranolol hidrohlorida u 100 ml metanola u normalnom sudu. Kalibraciona kriva je pravljena razblaživanjem radnog rastvora propranolol hidrohlorida tako da je dobijena serija razblaženja od 4, 8, 12, 40 i 120 µg/ml (Grafikon 1). Kalibraciona kriva je bila linearna u datom opsegu ($R^2=0,999$).

Određeni su i specifičnost, tačnost, preciznost, kao i prinos ekstrakcije propranolol hidrohlorida iz oralnog praška.



Grafikon 1. Kalibraciona kriva propranolol hidrohlorida u metanolu.

3.2.4. Priprema uzoraka

Sadržaj propranolol hidrohlorida u svim grupama praškova je određivan na isti način. Propranolol hidrohlorid je iz uzoraka ekstrahovan metanolom. Pojedinačni prašak propranolol hidrohlorida je prenošen u normalni sud od 10 ml i dodavan je metanol do crte. Smeša je mešana 15 minuta. Laktoza kao i pojedini sastojci tablete su gotovo nerastvorni u metanolu te je nakon mešanja ostajao talog. Nakon sleganja taloga odmeravano je 1 ml rastvora iznad taloga i prenošeno u normalni sud od 10 ml u koji je opet dodavan metanol do crte. Rastvor je mešan 5 minuta nakon čega je prenošen u kvarcne kivete i merena je apsorbance na 289 nm. Očekivana koncentracija propranolol hidrohlorida u rastvoru je bila 10 μg/ml za praškove koji sadrže 1 mg, odnosno 50 μg/ml za praškove koji sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida.

Slepa proba je pravljena odmeravanjem 0,2 g laktoze u normalni sud od 10 ml i dalje se postupak radio kao kod uzoraka praška.

Prilikom merenja u jednu kvarcnu kivetu je stavljan rastvor uzorka a u drugu

rastvor slepe probe.

Prinos ekstrakcije propranolol hidrohlorida određen je pravljjenjem smeše praška laktoze sa poznatom masom propranolol hidrohlorida (100 mg propranolol hidrohlorida i 1900 mg laktoze). Dobijeni prinos ekstrakcije je iznosio $98,2 \pm 1,3\%$.

3.2.5. Specifičnost metoda

Utvrđena je i specifičnost metoda snimanjem spektara skroba, laktoze, magnezijum stearata i boje Carmonosa (E122) koji su navedeni u sažetku karakteristika kao sastojci formulacije tablete propranolola u opsegu od 200-350 nm. Metanolni rastvori su pravljjeni merenjem po 0,2 g svakog jedinjenja, sem boje koje je odmereno 2 kapi normalnom kapaljkom, i razblaživanjem sa metanolom u normalnom sudu do 10 ml. Sadržaj suda je mešan 15 minuta. Jedinjenja laktoza, skrob i magnezijum stearat su gotovo nerastvorna u metanolu, te su dobijani talozi. Nakon sleganja taloga rastvor iznad taloga je prenošen u kvarcnu kivetu i meren je spektar. Metanolni rastvori ovih jedinjenja u navedenom opsegu nisu pokazali apsorbancu iako su odmerene mase pomenutih jedinjenja (sem laktoze) bile veće nego što bi bile unete u formulaciju preko komercijalnih tableta.

3.2.6. Tačnost i preciznost metoda

Preciznost metoda je određivana vršenjem 10 ponavljanja snimanja istog uzorka, u kvarcnoj kivetu, koncentracije 40 µg/ml. Preciznost je računata formulom 2

$$RSD\% = \frac{100 \times SD}{\bar{c}_{sr}} \quad (Formula\ 2)$$

RSD%- relativna standardna devijacija, SD-standardna devijacija, \bar{c}_{sr} -srednja vrednost ponovljenih 10 merenja.

Tačnost je rađena sa tri uzastupna pripremanja tri koncentracije propranolol hidrohlorida od 16, 40 i 80 µg/ml. Tačnost je praćena 3 dana i računata je korišćenjem formule 3.

$$Tačnost\% = \frac{100 \times (C_{sr} - C_{mereno})}{C_{mereno}} \quad (Formula\ 3)$$

C_{sr}-srednja vrednost tri merenja, C_{mereno} je izmerena pojedinačna koncentracija

Rezultati za tačnost i precizost su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Vrednost tačnosti i preciznosti uređaja u unutar jednog dana i u toku tri uzastopna dana.

Koncetracija propranolol hidrohlorida [µg/ml]	Preciznost RSD%	Tačnost%	
		Unutra dana	Tri uzastopna dana
16	/	0,5-2,8	0,4-3,2
40	0,05	0,3-1,7	0,3-2,6
80	/	0,1-2,1	0,1-2,3

3.3. Variranje sadržaja i variranje mase

Ispitivanje variranja mase i sadržaja aktivnog principa je rađeno u skladu sa zahtevima V Jugoslovenske farmakopeje (poglavlja 2.9.5. i 2.9.6.).

Prema Ph. Jug. V ispitivanje variranja sadržaja se radi tako što se slučajno odabere 20 kapsula. Mere se pune kapsule a potom se sadržaj kapsule prazni i mere se prazne kapsule. Razlika masa pune i prazne kapsule se označava kao masa sadržaja kapsule. Potom se prati odstupanje mase svakog pojedinačnog sadržaja kapsule u odnosu na vrednost srednje mase sadržaja svih kapsula. Dozvoljeno je da dve vrednosti

odstupaju u odnosu na srednju vrednost više od 10 %, a nijedna ne sme da odstupa više od 20% (procenat je dat u tabeli u farmakopeji za masu sadržaja manju od 300 mg).

Prema Ph. Jug. V variranje sadržaja aktivnog principa se radi slučajnim odabirom 10 kapsula, gde se sadržaj u svakoj jedinici posebno meri odgovarajućom analitičkom metodom (što je u našem slučaju bila UV/Vis spektrofotometrija).

U zavisnosti od očekivanog sadržaja aktivnog principa, na dobijene rezultate se primenjuje test A ili test B.

Test A se koristi kada je udeo aktivnog principa veći od 2 mg ili 2% u odnosu na masu sadržaja kapsule, kao što je slučaj sa grupama praškova koje sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida. Po ovom testu dozvoljeno je da jedan sadržaj odstupa od deklarisanog izvan granice 85-115%, ali da se nalazi unutar 75-125%. Ako jedan odstupa merenje se ponavlja sa još 20 kapsula.

Test B se primenjuje kada je sadržaj aktivnog principa manji od 2 mg ili 2% u odnosu na masu sadržaja kapsule, kao što je slučaj sa grupama praškova koje sadrže 1 mg propranolol hidrohlorida. Prema testu B, takođe, sadržaj aktivnog principa svih uzoraka mora biti unutar opsega 75-125%, a jedan sadržaj može da odstupa u rasponu od 85-115%. Ako dva ili tri uzorka imaju sadržaj izvan 85-115% a unutar 75-125% merenje se ponavlja sa još 20 kapsula.

3.4. Obrada i prikaz podataka

Podaci su prikazani tabelarno i grafički. Numeričke vrednost podataka su prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Proračuni su rađeni pomoću softverskog paketa Microsoft Exel for Windows, v 2007.

4. Rezultati

Sadržaj propranolol hidrohlorida je određivan u 6 serija praškova, gde je u poslednje dve rađen farmakopejski test variranja mase nakon razmeravanja na tehničkoj vagi i merenja "od oka". Tri serije praškova sadržale su po 1 mg propranolol hidrohlorida, a tri po 5 mg propranolol hidrohlorida po dozi praška.

Na seriju praškova grupa 1, 2 i 5, odnosno na seriju praškova koja je sadžala 1 mg propranolol hidrohlorida za određivanje variranja sadržaja primenjen je Test A (Tabela 3) koji se primenjuje kada je masa aktivnog principa manja od 2% u odnosu na masu doziranog preparata [18]. Takođe je beležena masa svakog praška u kome je određen sadržaj propranolol hidrohlorida, da bi se kontrolisalo da li je variranje sadržaja posledica nehomogene smeše za razmeravanje praškova ili velikog variranja masa (Tabela 4). Variranje mase je smatrano znatnim ako je bilo veće ili jednako 10% u odnosu na srednju vrednost mase praška.

U grupi 1 četiri uzorka imaju vrednosti koje su izvan granica koje propisuje farmakopeja, u grupi 2 tri uzorka se nalaze izvan dozvoljenog propisanog opsega, a u grupi 5 pet uzoraka odstupa od propisanih vrednosti. Spram ovih rezultata možemo zaključiti da je variranje sadržaja propranolol hidrohlorida u magistralno izrađenim oralnim praškovima koji sadrže 1 mg propranolol hidrohlorida van granica koje propisuje farmakopeja u sve tri grupe, odnosno da ih ne zadovoljava. Mase praškova u gupama 1 i 2 nisu imale znatnu varijaciju te nisu doprinele variranju sadržaja propranolol hidrohlorida, dok je grupa 5 imala znatnu varijaciju mase koja je doprinela variranju sadržaja propranolol hidrohlorida u ovoj grupi.

Tabela 3. Procenat variranja sadržaja propranolol hidrohlorida u magistralno izrađenim oralnim praškovima koji sadrže 1 mg propranolol hidrohlorida (sivo su obeleženi sadržaji koji su izvan opsega 85-115%).

uzorak	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 5
	%od 1mg		
1	92,90	87,90	101,90
2	109,40	88,90	93,40
3	84,40	115,90	80,40
4	65,40	109,90	75,40
5	89,90	89,40	132,90
6	97,40	105,40	80,40
7	73,90	88,90	102,90
8	102,40	81,40	97,40
9	40,45	126,40	80,40
10	108,90	99,90	105,90
sr. vrednost	86,51	98,50	95,10
SD	21,55	12,96	17,31

Tabela 4. Mase magistralno izrađenih oralnih praškova koji sadrže 1 mg propranolol hidroklorida po prašku u kojima je određivan sadržaj (sivo su obeležene mase koje odstupaju više od 10 % u odnosu na srednju vrednost).

uzorak	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 5
	m [g]		
1	0,19	0,20	0,19
2	0,19	0,20	0,18
3	0,19	0,20	0,17
4	0,20	0,20	0,17
5	0,21	0,20	0,25
6	0,20	0,20	0,18
7	0,20	0,20	0,24
8	0,20	0,20	0,16
9	0,20	0,20	0,18
10	0,20	0,20	0,17
sr. vrednost	0,20	0,20	0,19
SD	0,01	0,00	0,03

Standardna devijacija je najveća u grupi 1 i iznosi 21,55, a pošto su mase bile ujednačene u pomenutoj grupi, sve ukazuje na nehomogenost smeše i da dužina od 5 minuta mešanja nije bila dovoljna (Tabela 3). U grupi 5, standardna devijacija iznosi 17,31, a uzrok tome može biti taj što je variranje mase koja je ekstrahovana iz kapsula bilo veće od onog koji je dozvoljen propisima iz farmakopeje. Najmanju standardnu devijaciju pokazuje grupa 2, ona iznosi 12,96, što nam ukazuje na to da je variranje sadržaja najmanje kada se prašak izrađuje metodom trituracije i razmerava na vagi.

Na seriju praškova grupa 3, 4 i 6, odnosno na praškove koji su sadržali 5 mg propranolol hidroklorida, za određivanje variranja sadržaja primenjen je Test B (Tabela 5) koji se koristi kada je masa lekovite supstance veća od 2% u odnosu na masu praška

[18]. I ovde je, takođe, beležena masa svakog praška u kome je određen sadržaj propranolola. (Tabela 6).

Tabela 5. Procenat variranja sadržaja propranolol hidrohlorida u magistralno izrađenim oralnim praškovima koji sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida (sivo su obeleženi sadržaji koji su izvan opsega 85-115%).

uzorak	Grupa 3	Grupa 4	Grupa 6
	%od 5mg		
1	82,80	85,10	150,80
2	80,70	94,80	113,80
3	79,70	85,10	87,80
4	81,50	92,80	90,80
5	78,20	104,80	93,80
6	70,60	95,80	101,80
7	77,90	102,80	96,80
8	88,20	109,80	181,80
9	89,10	101,80	80,80
10	97,60	103,50	78,80
sr. vrednost	82,63	97,57	107,70
SD	7,43	8,45	33,29

Tabela 6. Mase magistralno izrađenih oralnih praškova koji sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida po prašku u kojima je određivan sadržaj supstance (sivo su obeležene mase koje odstupaju više od 10 % u odnosu na srednju vrednost).

uzorak	Grupa 3	Grupa 4	Grupa 6
	m [g]		
1	0,20	0,20	0,23
2	0,20	0,20	0,18
3	0,20	0,20	0,19
4	0,20	0,20	0,20
5	0,21	0,20	0,20
6	0,21	0,20	0,19
7	0,20	0,20	0,19
8	0,20	0,20	0,24
9	0,20	0,20	0,16
10	0,20	0,20	0,14
sr. vrednost	0,20	0,20	0,19
SD	0,00	0,00	0,03

Grupe 3 i 6 ne zadovoljavaju zahteve propisane farmakopejom jer sadrže sedam, odnosno četiri uzorka koja se nalaze van dozvoljenog opsega (Tabela 5). Grupa 4 ne sadrži nijedan uzorak koji se nalazi van propisanog opsega, te se može zaključiti da su praškovi koji sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida, a izrađeni su trituracijom i razmeravani na vagi, homogeno umešani i precizno razmereni. Zanimljivo je da je standardna devijacija u grupi 3 najmanja i da iznosi 7,43, što je znatno manje nego u grupi 1 na koju je primenjena ista tehnika mešanja od 5 minuta sa desna na levo (standradno vreme u magistralnoj praksi za tu masu smeše praškova). Ovo znači da je prašak bio homogeniji u grupi 3 nego u grupi 1, verovatno jer je masa udrobljenih tableta bila veća a masa laktoze manja u grupi 3 nego u grupi 1.

Podaci koji se odnose na grupu 3 ukazuju da je deo tabletne mase ostao neumešan sa laktozom što je dovelo do gubitka propranolol hidrohlorida jer su svi praškovi imali sadržaj manji od 100%. Verovatno je došlo do lepljenja mase za dno tarionika, a usled kratkog vremena mešanja, masa ulepljenog praška sa zidova tarionika nije umešana u ostatak smeše.

U grupi 4 standardna devijacija variranja sadržaja je 8,45 dok je standardna devijacija u grupi 6 najveća i iznosi 33,29. U grupi 6 četiri mase koje su ekstrahovane iz kapsula ne odgovaraju propisima za variranje mase, što je naravno uzrok variranja masa propranolola u ovoj grupi.

Na osnovu ovih rezultata možemo zaključiti da je variranje sadržaja propranolol hidrohlorida veće kod onih praškova gde je njegova masa 1 mg, tj manja od 2% mase preparata, bez obzira na to da li je prašak izrađen standardnom metodom mešanja ili trituracijom.

Utvrđeno je da je optimalno mešanje mešanje principom trituracije kada je masa propranolol hidrohlorida 5 mg po kapsuli, te je iz ove serije urađeno farmakopejsko testiranje variranja mase praška nakon razmeravanja na tehničkoj vagi i nakon razmeravanja "od oka" u kapsule praška (Tabela 7).

Tabela 7. Uporedni prikaz variranja mase praškova nakon merenja direktno u kapsulu (na tehničkoj vagi) i razmeravanja "od oka" (rađeno za praškove koji sadrže 5 mg propranolol hidrohlorida i mešani su trituracijom; sivo su obeležene mase koje odstupaju više od 10 % u odnosu na srednju vrednost).

	Grupa 4	Grupa 6
	m [g]	
1	0,1987	0,2101
2	0,2002	0,1864
3	0,2042	0,1755
4	0,2045	0,1689
5	0,2093	0,1857
6	0,1991	0,2172
7	0,2165	0,2225
8	0,2003	0,2519
9	0,2004	0,2113
10	0,2178	0,2200
11	0,2124	0,2024
12	0,2081	0,2144
13	0,2105	0,2000
14	0,1928	0,2276
15	0,2058	0,1954
16	0,2006	0,1673
17	0,1954	0,1457
18	0,2025	0,2243
19	0,2067	0,1871
20	0,2004	0,2090
sr. vrednost	0,2043	0,2011
SD	0,0066	0,0250

Iz Tabele 7 se vidi da u grupi 4, gde su praškovi mereni direktno u kapsulu na tehničkoj vagi a kontrola je rađena na analitičkoj vagi, nijedna masa ne odstupa od dozvoljene vrednosti, dok u grupi 6, gde su praškovi razmeravani "od oka", osam masa odstupa od dozvoljenih vrednosti. Iz dobijenih rezultata može se zaključiti da prašak koji je meren na tehničkoj vagi zadovoljava farmakopejske uslove i u pogledu zahteva variranja mase.

S obzirom da se prašak isipa iz papirnih kapsula pre upotrebe, testirano je i da li postoji mogućnost da je deo variranja sadržaja posledica nejednakog isipanja praška iz kapsule. U proseku je nakon isipanja sadržaja u kapsuli ostajalo $1,06 \pm 0,38\%$ što čini samo neznatni deo praška koji je zaostao. Ovo ukazuje na to da masa praška koja zaostaje na kapsuli ne utiče znatno na doziranje propranolol hidrohlorida kod novorođenčadi koliko utiče neprecizno mešanje i razmeravanje podeljenog preparata.

5. Diskusija

U ovom radu je praćeno variranje sadržaja propranolol hidrohlorida u praškovima izrađenim na način koji je uobičajen u farmaceutskoj praksi, odnosno korišćenjem gotovih tableta propranolola uz dodavanje laktoze. Propranolol je lek koji se uobičajeno koristi u terapiji poremećaja rada srčanog ritma, ali u poslednje vreme našao je primenu i u terapiji hemangioma kod novorođenčadi [5, 7, 12, 13]. Propranolol nije registrovan za ovu indikaciju i takva primena leka se naziva *off-label* primenom [25].

Važnost ispitivanja variranja sadržaja kod magistralno izrađenih praškova se ogleda u činjenici da se farmakokinetika, kao i farmakodinamika lekova, razlikuju kod dece i odraslih. Uzrok tome je nerazvijenost druge faze metabolizma lekova kod male dece, usled nerazvijenosti enzimskih sistema, kao i različit sadržaj vode u organizmu dece i odraslih osoba, koji znatno utiče na vrednost volumena distribucije lekova. Usled ovih razlika može doći do kumulacije leka u telu deteta i ispoljavanja toksičnih efekata [26]. Zbog osetljivosti dečijeg metabolizma mora se voditi računa da napravljeni dozirani preparat bude homogen u sastavu, jer male varijacije u dozi leka mogu dovesti do velikih varijacija u farmakokinetici leka kao i povećanja mogućnosti za ispoljavanje neželjenih efekata.

U ovom istraživanju utvrđeno je da praškovi koji su izrađeni metodom izrade magistralnih složenih praškova, gde mešanje praška traje 5 minuta za masu praškova od 10-20 g (grupe 1 i 3), ne daje zadovoljavajuće rezultate u pogledu variranja sadržaja lekovite supstance gledano prema farmakopejskim zahtevima. Pri tom grupa 3, koja sadrži po 5 mg propranolol hidrohlorida po dozi praška, pokazuje znatno manju standardnu devijaciju (7,43) od grupe 1, koja sadrži pet puta manju masu propranolol hidrohlorida po dozi praška (21,55). Može se zaključiti da je variranje sadržaja propranolol hidrohlorida veće kada je njegova masa 1 mg, tj kada je manja od 2% u odnosu na ukupnu masu praška, nego kada je masa propranolol hidrohlorida 5 mg po dozi praška. Razlog ovome je što je masa tableta, odnosno broj tableta, za pravljenje

praškova sa dozom propranolol hidrohlorida od 1 mg bila manja i dužina mešanja od 5 minuta nije bila dovoljna da se prašak homogeno umeša.

Praškovi koji su izrađeni trituracijom i razmeravani na tehničkoj vagi pokazuju da grupa 4 koja sadrži 5 mg propranolol hidrohlorida po dozi praška zadovoljava zahteve farmakopeje u pogledu variranja sadržaja dok ih grupa 2 koja sadrži 1 mg propranolol hidrohlorida ne zadovoljava. Dakle variranje sadržaja propranolol hidrohlorida je znatno manje kod praška koji sadrži 5 mg u odnosu na prašak koji sadrži 1 mg propranolol hidrohlorida. U prašak koji sadrži 5 mg propranolol hidrohlorida je dodata manja masa laktoze nego u prašak koji sadrži 1 mg propranolol hidrohlorida, čime je bilo lakše homogenizovati prašak koji sadrži 5 mg propranolol hidrohlorida po kapsuli.

Praškovi koji su izrađeni trituracijom i razmeravani "od oka" ne zadovoljavaju zahteve koje propisuje farmakopeja u pogledu variranja sadržaja propranolola što je posledica velikog variranja mase ovako podeljenih praškova. S toga razmeravanje "od oka" nije precizna metoda odmeravanja praškova. U farmaceutskoj praksi razmeravanje "od oka" nije preporučljiva metoda razmeravanja podeljenih praškova, pogotovo ako osoba koja to radi nema dovoljno iskustva.

Takođe rezultati testiranja procenta zaostajanja praška na papirnoj kapsuli nakon isipanja (što je standardna operacija pre primene doziranog preparata) su pokazali da neznatan deo, oko 1%, ostaje na kapsuli, a i variranje mase dela koji zaostaje je malo i ne utiče znatno na variranje doziranja preparata.

Ipak roditeljima treba skrenuti pažnju na to da moraju isprazniti celokupan sadržaj kapsule u vodu, voćni sok ili neku drugu pogodnu tečnost pre nego što daju prašak deci, da bi se izbeglo variranje doziranja i smanjila mogućnost pojave neželjenih efekata.

Porodicu obolelog deteta treba, pre početka terapije, upoznati sa mogućim rizicima upotrebe propranolola. Kao što je već napomenuto, propranolol se u uobičajenim dozama generalno dobro podnosi i retko izaziva neželjena dejstva. Ukoliko se neželjena dejstva jave, uglavnom su dozno zavisna i nakon korigovanja doze propranolola se ublažavaju ili potpuno povlače. Međutim, ukoliko napravljeni preparat ima znatno variranje sadržaja propranolol hidrohlorida po dozi, ove korekcije doziranja će biti znatno

otežane i efekat terapije umanjen. Jedno od najčešćih dozno zavisnih neželjenih delovanja propranolola predstavlja pojava hipoglikemije, te je potrebno roditelje upoznati sa mogućim simptomima koji se u tom slučaju javljaju, poput drhtanja, letargije i znojenja. Farmaceut ili lekar su u obavezi da napomenu roditeljima ili starateljima deteta da, ukoliko dođe do hipoglikemije, treba hitno da se obrate lekaru radi simptomatske terapije i korigovanja doze propranolola [8, 9].

Iz svega gore navedenog, može se zaključiti da bi metod razmeravanja praška na vagi trebao da postane dominantan metod u magistralnoj praksi jer se njime postiže najmanje variranje mase preparata i sadržaja lekovite supstance, iz čega proizilazi i najtačnije doziranje propranolola kod novorođenčadi. Bitno je napomenuti da je u magistralnoj praksi uobičajeno da je doza propranolol hidrohlorida veća od 1 mg, jer je standardno doziranje propranolola 2-3 mg / kg / dan a prosečna masa novorođenčeta je 3,4 kg.[5, 7]

Osim praškova, za dečiju upotrebu, izrađuju se i tečni lekoviti oblici, od kojih se najčešće upotrebljavaju sirupi i rastvori. Doziranje tečnih lekovitih oblika se postiže korišćenjem špriceva ili odgovarajućih pipeta koje su namenjene za peroralno davanje leka [3].

Ukoliko se ovi oblici lekova pripremaju za kratkotrajnu primenu, mogu se pripremati mrvljenjem tablete ili pražnjenjem sadržaja kapsule uz dodatak odgovarajućeg vehikuluma. Međutim, ukoliko je potrebno sprovoditi terapiju na duži vremenski period, biraju se druge, pogodnije formulacije [27].

Kod tečnih preparata postoji veća mogućnost da će doći do razvoja mikroorganizama i ovi preparati su podložniji hemijskoj degradaciji u odnosu na čvrste forme, kao što su podeljeni magistralni praškovi. S toga, ovi preparati imaju kraći rok trajanja a mogu zahtevati i posebne uslove čuvanja [2,3,25]. To je slučaj i sa propranololom, čiji tečni oblici preparata imaju rok trajanja od 30 dana i moraju biti čuvani u frižideru. Tečni preparati mogu sadržati lekovite supstance veoma neprijatnog ukusa koji je potrebno maskirati, a to se postiže teže kod tečnih nego kod čvrstih formi

lekova [25, 28]. Takođe, često je potrebno dodavati veću količinu ekscipijensa u odnosu na čvrste preparate [3].

U ovom istraživanju kao sredstvo za dopunu, ili ekscipijens, korišćena je laktoza s obzirom da je masa propranolol hidrohlorida bila 1mg odnosno 5 mg što je znatno manje od najmanje mase oralnog doziranog preparata koja iznosi 0,2 g.

Sam pojam ekscipijens se odnosi na pomoćne materije. S obzirom da one često predstavljaju i preko 90% mase preparata, moraju biti fiziološki neaktivne supstance koje ulaze u sastav leka i sigurne za ljudsku upotrebu. U pomoćne materije spadaju sredstva za dopunjavanje, sredstva za vezivanje, sredstva za kliženje, rastvarači, surfaktanti, puferi, antioksidansi, konzervansi, zaslađivači, arome, boje, itd. [3, 28].

Ekscipijensi u pedijatrijskoj populaciji moraju da ispunjavaju određene zahteve, koji su rigorozniji od zahteva koji se postavljaju za odrasle osobe, zbog fizioloških razlika koje postoje među ovim populacijama. S toga, neki ekscipijensi koji su bezbedni za upotrebu kod odraslih, ne smeju da se koriste u pedijatrijskoj populaciji. Vrste i količine pomoćnih materija koje se koriste u izradi lekovite formulacije određuju se na osnovu procene odnosa koristi i rizika. Za procenu rizika se koriste termini: "Prihvatljivi Dnevni Unos" (*Acceptable Daily Intake*, ADI), koji predstavlja dozvoljenu masu ekscipijensa po kilogramu telesne težine po danu (mg/kg/d), i "Dozvoljeno Dnevno Izlaganje" (*Permitted Daily Exposure*, PDE), koji se odnosi na dozvoljenu količinu rezidua rastvarača [28].

Farmaceut prilikom magistralne izrade preparata mora voditi računa o tome da neke pomoćne materije mogu izazvati neželjena delovanja. Tako, na primer, neki zaslađivači, kao što su aspartam, fruktoza, laktoza, sukroza i sorbitol, mogu prouzrokovati toksičnu reakciju kod pacijenata sa poremećajima metabolizma poput fenilketonurije. Posebnu problematiku u magistralnoj praksi predstavljaju netolerancije na laktozu i fruktozu [29]. Laktoza se često koristi kao sredstvo za dopunjavanje oralnih podeljenih praškova kao što je i slučaj u ovom istraživanju. U slučaju pacijenata koji nemaju normalnu funkciju beta-laktamaze laktoza se menja skrobom ili dekstrinom, uz dodatak veštačkih zaslađivača poput saharina, manitola i sorbitola. Takođe, zaslađivači ili

sredstva za dopunjavanje koja u svojoj osnovi sadrže šećer mogu uticati na nivo šećera u krvi, što je posebno bitno kod dece koja boluju od dijabetesa melitusa. Kod ovakve dece je moguće koristiti laktozu kao sredstvo za dopunjavanje kod izrade podeljenih praškova jer ona poseduje mali glikemijski indeks te neće izazvati nagle fluktuacije nivoa šećera u krvi. Potrebno je voditi računa i o problemu doziranja zaslađivača jer su pojedini od njih, poput saharina, veoma slatki te mogu prouzrokovati neprijatnost ili čak nemogućnost uzimanja preparata. Iz tog razloga se, kad god je to moguće, kao sredstvo za dopunjavanje koristi laktoza.

Veoma je bitno odabrati odgovarajuću formulaciju leka, jer od formulacije zavisi da li će odgovarajuća doza leka uspešno biti postignuta u odgovarajuće vreme na odgovarajućem mestu. Da bi se obezbedio pravilan odabir farmaceutske formulacije potrebno je uzeti u obzir fizičke, hemijske i mikrobiološke karakteristike aktivnih supstanci i svih ostalih sastojaka koji ulaze u sastav formulacije. Svi sastojci moraju biti međusobno kompatibilni da bi se proizveo lek koji je stabilan, efikasan, lak za korišćenje i dobro podnošljiv. Idealna formulacija za decu treba da pokazuje minimalne fluktuacije u dozi, da sadrži minimum netoksičnih ekscipijenata, da ima pogodan, lak i pouzdan način davanja, da bude laka za proizvodnju, stabilna, jeftina i komercijalno dostupna [29]. Takođe, bitno je obratiti pažnju na starost pacijenta, jer ona igra bitnu ulogu u odabiru pogodnog oblika leka. Treba napomenuti da se magistralni preparati, sem za pedijatrijsku populaciju, koriste i kod drugih stanja, poput osoba koji imaju problema sa gutanjem i osoba koje imaju nazogastričnu ili neku drugu intubaciju [25].

Magistralna izrada lekova sa sobom nosi i određene rizike. Prilikom magistralne izrade može doći do izbora loše formulacije leka ili do greške u proračunu, te se nekad dobijaju preparati koji su neprijatnog ukusa ili mirisa, nezgodni za uzimanje i koji imaju kratak rok trajanja [25]. Testiranja bioraspoloživosti, farmakokinetike i farmakodinamike magistralnih preparata su retka zbog visoke cene i kompleksnosti izvođenja [1, 29]. Problem se javlja i usled nepostojanja dokumenta koji predstavlja informaciju za pacijenta, jer se na taj način stvara konfuzija i neosnovana briga kod pacijenata [26]. Zbog toga je vrlo važno da lekar ili farmaceut objasni roditeljima na koji način se lek upotrebljava, koliko često, kao i koja se potencijalna neželjena delovanja mogu javiti.

Magistralnu izradu lekovitih preparata za dečiju upotrebu bi trebalo standardizovati kako bi se smanjila mogućnost greške prilikom pripreme samog preparata i kako bi se dobio stabilan, kvalitetan i pouzdan krajnji proizvod koji je bezbedan za upotrebu kod pedijatrijske populacije. Neophodno je uspostaviti jedinstveni standard za ove lekove i uspostaviti pravilnu komunikaciju između svih učesnika u nezi deteta [1, 26, 29].

Dobijeni rezultati ukazuju na važnost postupka mešanja i razmeravanje praškova, odnosno ukazuje na to da izradu podeljenih praškova treba uvek da radi iskusan farmaceut uz veliku koncentraciju, jer variranje sadržaja lekovite supstance ili variranje mase doziranog preparata može da prouzrokuje subdoziranje ili predoziranje pacijenata. S obzirom da je variranje sadržaja propranolol hidrohlorida i variranje mase praškova grupe koja je sadržala 5 mg propranolol hidrohlorida a mešanje je vršeno trituracijom (grupa 4) bilo u skladu sa zahtevima V Jugoslovenske farmakopeje, može se zaključiti da je doziranje propranolola putem magistralne izrade podeljenih praškova iz gotovih tableta pouzdan i pogodan metod.

6. Zaključak

Dečiji praškovi su najbolji izbor sa pedijatrijsku populaciju jer imaju lak način primene, veliku stabilnost i ne zahtevaju posebne uslove čuvanja. Sadrže pomoćne materije koje se generalno dobro podnose, a uz odgovarajuć odabir ekcipientenasa, mogu se koristiti i kod posebnih stanja, poput dijabetesa melitusa.

U idealnim uslovima, čvrste magistralne preparate bi trebalo izrađivati od farmaceutskih praškastih lekovitih supstanci, međutim to je u praksi redak slučaj zbog nedostupnosti i visoke cene farmaceutskih supstanci. Ovaj rad je pokazao da se izradom magistralnog dečijeg praška, kada se kao izvor aktivnog principa koristi drugi preparat, dobijaju lekoviti preparati zadovoljavajuće homogenosti sastava. Da bi se ovo postiglo preparat se mora izraditi u skladu sa principom izrade triturate jer je ovo jedini način izrade kojim se dobija preparat koji zadovoljava farmakopejske zahteve za variranje sadržaja lekovite supstance i mase.

Ovo istraživanje je pokazalo da dužina mešanja praškova, kod unošenja manjih masa aktivnog principa, mora biti duža od standardnih zahteva (5 minuta za 10-20 g praška), jer ukoliko je dužina mešanja u skladu sa zahtevima, dobijaju se preparati koji imaju veliko variranje sadržaja. Takođe, ovo istraživanje ukazuje da razmeravanje praškova treba biti precizno. Kao dominantan metod u razmeravanju praškova treba koristiti metod razmeravanja na vagi jer se tako postiže najbolje doziranje lekovitog principa. Ukoliko se koristi metod razmeravanja "od oka" dobijaju se preparati sa velikim variranjima sadržaja i mase, a male varijacije u masi vode ka varijaciji u količini unetog leka u organizam deteta, čime se pri svakom doziranju apsorbuju različite masa leka. Na ovaj način se u centralnom kompartmanu javljaju različite koncentracije leka i veća je mogućnost za pojavu neželjenih dejstava.

S druge strane ovaj rad pokazuje da je, ukoliko se poštuje dužina mešanja i preciznost razmeravanja, pravljenje dečijih praškova pogodan metod za dobijanje doziranih oblika propranolola u terapiji hemangioma kod dece.

Iz svega gore navedenog možemo zaključiti da je magistralna izrada podeljenih praškova propranolol hidrohlorida pouzdan i pogodan metod za izradu lekovitih oblika.

Bitno je da se u budućnosti donesu standardi za magistralnu izradu lekova kako bi se smanjila mogućnost greške prilikom izrade preparata, jer je magistralna izrada jedan od najbitnijih načina izrade lekova, pogotovo za posebne grupe bolesnika za koje ne postoji gotov lek u odgovarajućoj dozi ili obliku na tržištu, među kojima je najbrojnija pedijatrijska populacija.

7. Literatura

1. Brion F, Nunn AJ ,Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 92 : 486-490. 2003
2. Goločorbin-Kon Svetlana, Lalić-Popović Mladena. *Praktikum iz farmaceutske tehnologije- tečni i polučvrsti preparati*. Ortomedics, Novi Sad, 2012.
3. Nunn Tony, Williams Julie. Formulation of medicines for children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, December 2004
4. Raul Mattassi, Dirk A. Loose, Massimo Vaghi, J. Leonel Villavicencio. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment*. Springer, Italy, 2009
5. Marcia Hogeling, Susan Adams and Orli Wargon. A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2011
6. Mary Wu Chang. Updated Classification of Hemangiomas and Other Vascular Anomalies. *Lymphatic Research and Biology*. December 2003, Vol. 1, No. 4: 259-265
7. Marcia L. Buck, Pharm.D., FCCP, FPPAG. Oral Propranolol for Hemangiomas of Infancy *Pediatr Pharm*. 2010;16(8)
8. Kažić Tomislav. *Farmaologija-klinička farmakologija*, V izdanje, Integra, Beograd, 2008
9. Varagić V., Milošević M: *FARMAKOLOGIJA*, XXII izdanje, Beograd: Elit-medica, 2008
10. Sweetman S. and Martindale: *The complete drug references*, 35th edition, Pharmaceutical Press, London, 2007.
11. Jakovljević V, Mikov M, Tomić Z, urednici. *Lekovi u prometu 2010, priručnik o lekovima i njihovoj primeni*. Novi Sad: Ortomedics; 2010.
12. Yasaman R. Shayan , Julie S. Prendiville and Ran D. Goldman. Use of propranolol in treating hemangiomas. *Can Fam Physician*. Mar 2011; 57(3): 302–303.

13. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [letter]. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
14. Samojlik Isidora , Horvat Olga. Savremena farmakoterapija: praktikum iz farmakografije i oblika lekova, ortomedics, Novi Sad, 2009
15. Farmakopeja SFRJ, Pharmacopea Jugoslavica editio quarta., Savezni Zavod za zdravstvenu zaštitu, Savremena administracija a.d., Beograd, 1984.
16. Jovanović M., Praktikum iz farmaceutske tehnologije sa biofarmacijom, I deo, drugo izdanje, Nijansa, Zemun, 2004.
17. Vasiljević D, Krajišnik D., Grbić S., Đekić Lj., Farmaceutksa tehnologija I, Praktikum, Razvojno – istraživački centar grafičkog inženjerstva TMF, Beograd, 2012.
18. Jugoslovenska farmakopeja V, Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja, Savremena administracija a.d., Beograd, 2000.
19. Troy D.B. ED., Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21 th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006
20. Magistralne formule, MF 2008, Farmaceutsko Društvo Srbije, Grafolik, Beograd, 2008.
21. Allen I.V., The Art, Science and Technology of pharmaceutical compounding, American Pharmaceutical Association, Washington DS, 1998
22. J. Parojčić, S. Ibrić, Z. Đurić, Farmaceutska tehnologija sa biofarmacijom– Priručnik za praktičnu nastavu: biofarmacija, tablete, kapsule, Forma B, Beograd, 2006
23. D. Vasiljević, D. Krajišnik, S. Grbić, Lj. Đekić, Farmaceutska tehnologija I- Praktikum, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2009;
24. Shivarkar A Nikita, Dudhe B Prashik, Nagras A Madhuri. UV-spectrophotometric method development and validation of propranolol hydrochloride and flunarizine dihydrochloride in bulk drug and capsule dosage form. *Contemporary investigations and observations in Pharmacy* 2012, 1(1), 19-23
25. Kairuz Therése, Chhim Srey, Hasan Fhazeel, Kumar Karishma, Lal Aarti, Patel Roshni , et al. Extemporaneous compounding in a sample of New Zealand hospitals: a

retrospective Journal of the New Zealand Medical Association, 23-March-2007, Vol 120 No 1251

26. Conroy S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 2003;92:408-410

27. Fonseca S, Ferreira de O. Pediatric Oral Liquid Preparations. *IJPC*. 2005;9:437-42.

28. Stoltenberg Ines, Winzenburg Gesine , Breitzkreutz Jörg. Solid oral dosage forms for children-formulations, excipients and acceptance issues. *European Industrial Pharmacy*, February 2011

29. Riddhi M. Katira, Vipul P. Patel, Tushar R. Desai. Paediatric formulations or extemporaneous dosage form for oral liquids.

<http://www.pharmatutor.org/articles/paediatric-formulations-or-extemporaneous-dosage-form-for-oral-liquids?page=0,0> ; 2014