Regulatorni aspekti pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu

Starčević, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:947759

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Starčević

REGULATORNI ASPEKTI POMOĆNIH TVARI U LIJEKOVIMA ZA DERMALNU PRIMJENU

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 13.04.2018. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2. Doc. dr. sc. Ivan Pepić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
3. Dr. sc. Ivica Malnar, znanstv. sur., HALMED

Rad ima 97 listova.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Hvala mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, strpljenju, pomoći i vremenu tijekom izrade specijalističkog rada.

Hvala Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na pristupu bazama koje su korištene u izradi specijalističkog rada.

Hvala mojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

Hvala Zoranu na ljubavi, razumijevanju, potpori i vjeri u mene.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Lijekovi za dermalnu primjenu su tekući, polučvrsti ili čvrsti farmaceutski oblici koji rijetko uključuju samo jednu pomoćnu tvar, a njihov je broj često veći od 10. Izbor pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu ovisi je li cilj postizanje lokalnog (lijek se zadržava u strukturama kože) ili sistemskog (lijek doseže sistemsku cirkulaciju) učinka.

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno opisati pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima za dermalnu primjenu u smislu njihove uloge i regulatornih zahtjeva u postupku davanja odobrenja i nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Materijali i metode

Prilikom izrade specijalističkog rada literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno u širokom rasponu članaka, od članaka opće tematike do specijaliziranih članaka, pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada, te izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada koristile su se on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, baza Agencije za lijekove i medicinske proizvode i Google pretraživač).

Rezultati

Odabir pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu uvelike ovisi o putu primjene i farmaceutskom obliku lijeka. Zbog velike raznolikost pomoćnih tvari teško ih je klasificirati na

osnovu jednog parametra. Njihov razvoj i razvoj tehnologije dovodi do sve složenijih pomoćnih tvari što dodatno otežava klasifikaciju pomoćnih tvari.

Posebna pažnja u lijekovima za dermalnu primjenu pridaje se pomoćnim tvarima koje imaju ulogu antimikrobnih konzervansa i antioksidansa. Odabirom odgovarajućeg antioksidansa i antimikrobnih konzervansa može se spriječiti rast mikroorganizama, smanjiti vanjskih utjecaji i očuvati stabilnost lijeka tijekom višestruke upotrebe.

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Smjernica o klasifikaciji izmjena (br. 1234/2008) u EU je u upotrebi od 2013. godine i jako dobro pokriva sve izmjena koje imaju utjecaj na lijek, a samim time i izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijeku. Prema podatcima dostupnim u bazama HALMED-a izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijekovima za dermalnu primjenu nisu česte. Mali broj izmjena ukazuje na činjenicu da su pomoćne tvari u lijekovima za dermalnu primjenu kvalitetne, sigurne i učinkovite.

Zaključak

U prošlosti sva pažnja farmaceutske industrije i regulatornih tijela uglavnom je bila usmjerena na djelatnu tvar, a pomoćne tvari su smatrane u potpunosti inertne tvari. U današnje vrijeme poznata su brojna funkcionalna svojstva pomoćnih tvari koja uvelike mogu utjecati na brojne značajke lijeka.

Detaljne informacije o pomoćnim tvarima koje je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU propisani su u smjernici Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) pri čemu se posebna pažnja pridaje pomoćnim tvarima koje se koriste u lijekovima za lokalnu primjenu kao što su dermalni lijekovi.

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Prema podatcima dostupnim u bazi HALMED-a izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijekovima za dermalnu primjenu nisu česte.

SUMMARY

Objectives

The drugs for dermal use are liquid, semisolid or solid pharmaceutical forms and often contain more than 10 excipients (rarely only one). The choice of excipients for drugs for dermal use depends on drug application that can be either: local (retaining on the skin) or systemic (getting through skin).

The aim of this paper is to describe excipients that are used in drugs for dermal use, with a focus on topical drugs and in line with their role and regulatory requirement for marketing authorisation applications and variations of application.

Materials and methods

Literature search was done by topic and subject of research, authors and journals. Literature search included general and specialized articles and guidelines relevant for the problem of the final paper. The most important outcomes, discussion and conclusion were selected from relevant articles and guidelines. During literature search and collection of relevant data, on-line databases were used (PubMed, ScienceDirect, medicinal products database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices, Google).

Results

The choice of excipients for drugs for dermal use depends on the route of administration and the dosage form of the drug. Excipients are a big group of different substances that is difficult to classify according to one parameter. Further development of the excipients and improvement of technology complicates the classification of excipients. Special attention in drugs for dermal use is directed to antimicrobial preservatives and antioxidants. Appropriate antioxidants and antimicrobial preservatives

can prevent growth of microorganisms, reduce external influences and keep drug stability during multiple use.

After obtaining a marketing authorization, a lot of variations in excipients can be made. EU Classification guideline (No 1234/2008) is in use since 2013 and covers almost all changes related to drugs and excipients. According to the data available in HALMED database, changes in excipients in drugs for dermal use are not frequent. A small number of changes point to fact that excipients in drugs for dermal use are of good quality, safe and effective.

Conclusion

In the past, all the attention of the pharmaceutical industry and regulatory has focused on the active substance. Excipients are considered completely inert. Today, a lot of functional characteristics of excipients are known. Detailed information about excipients that should be submitted in marketing authorization procedure is listed in the Guidelines on Excipients in the Marketing Authorization Application (EMEA / CHMP / QWP / 396951/2006). In guidelines, special attention is directed to excipients used for local applications such as drugs used for dermal use. After obtaining a marketing authorization, a lot of variations in excipients can be made. According to the data available in HALMED database, changes in excipients in drugs for dermal use are not frequent.

Popis kratica

ASMF	Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari (eng. *Active Substance Master File*)
CAS	Jedinstveni identifikacijski broj za kemijske elemente, spojeve, polimere, biološke sljedove, smjese i slitine (eng. *Chemical Abstracts Service*)
CEP COS	Ovjernica Europske farmakopeje (eng. *Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia*)
CHMP	Povjerenstvo za lijekove za humanu primjenu Europske agencije za lijekove (eng. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)
CMC	Kemija, proizvodnja, kontrola/ farmaceutska kakvoća (eng. *Chemistry, Manufacturing and Controls*)
CMDh	Koordinacijska grupa za MRP i DCP, za lijekove za primjenu na ljudima (eng. *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products*)
CP	Centralizirani postupak (eng. *Centralized Procedure*)
CTD	Zajednička tehnička dokumentacija (eng. *Common Technical Document*)
DCP	Decentralizirani postupak (eng. *Decentralized Procedure*)
DEG	Dietilenglikol
EDQM	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (eng. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*)
EK	Europska komisija (eng. *European Commission*)
EMA	Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*)
EU	Europska unija (eng. *European Union*)
ExcpDG	CHMP-ova radna skupina za pomoćne tvari (eng. *CHMP Excipients drafting group*)
FAO	Organizacija za prehranu i poljoprivredu (eng. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*)
FRC	Karakteristike pomoćnih tvari vezane uz funkcionalnost (eng. *functionality-related characteristics*)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode (eng. *Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia*)
ICH	Međunarodna konferencija za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu (eng. *International Conference on Harmonization of Technical Requirenments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)
IID	Baza pomoćnih tvari (eng. *Inactive Ingredient Database*)
INN	Preporučeno međunarodno nezaštićeno ime (eng. *International Nonproprietary Names*)

IPEC	Međunarodno vijeće za pomoćne tvari (eng. *International Pharmaceutical Excipients Council*)
IST	Izotermalni stresni uvjeti (eng. *Isothermal Stress Testing*)
JECFA	Zajednički FAO/WHO stručni odbor za prehrambene aditive (eng. *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*)
JPED	Japanski rječnik pomoćnih tvari (eng. *Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary*)
Lab	Označavanje (eng. *Labelling*)
MIC	Minimalna koncentracija inhibicije (eng. *Minimum Inhibitory Concentrations*)
MRP	Postupak međusobnog priznavanja (eng. *Mutual Recognition Procedure*)
NP	Nacionalni postupak (eng. *National Procedure*)
NTA	Uputa za podnositelje zahtjeva (eng. *Notice to Applicant*)
Ph.Eur.	Europska farmakopeja (eng. *European Pharmacopoeia*)
PIL	Uputa o lijeku (eng. *Package Leaflet*)
PMF	Glavna dokumentacija o plazmi (eng. *Plasma Master Files*)
RH	Republika Hrvatska (eng. *Republic of Croatia*)
QRD	Uputa o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku (eng. *Quality Review of Documents*)
SAD	Sjedinjene Američke Države (eng. *United States of America*)
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka (eng. *Summary of Product Characteristics*)
TSE	Prijenosne spongiformne encefalopatije (eng. *transmissible spongiform encephalopathies*)
USP-NF	Američka farmakopeja (eng. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary*)
VAMF	Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva (eng. *Vaccine Antigen Master Files*)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

Sadržaj

1 Uvod i pregled područja istraživanja 1

2 Cilj istraživanja 4

3 Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi 5

3.1 Pomoćne tvari 6

3.1.1 Klasifikacija pomoćnih tvari 7

3.2 Pomoćne tvari u lijekovima za dermalnu primjenu 15

3.3 Pomoćne tvari u odobrenim lijekovima za dermalnu primjenu na području RH 17

3.4 Regulatorni aspekti pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu 50

3.5 Izmjene odobrenja nakon stavljanja lijeka u promet 74

4 Rasprava 83

5 Zaključak 86

6 Literatura 87

7 Životopis 96

1 Uvod i pregled područja istraživanja

Primjena pripravaka za kožu seže u davnu prošlost sve do drevnog Egipta (oko 1550. godine pr. Kr.). U jednom od najstarijih i najvažnijih medicinskih dokumenata iz tog doba, dokumentu poznatom pod nazivom Papyrus Ebers, opisano je više od 800 recepata i oko 700 lijekova od kojih se dio odnosi na liječenje i zaštitu kože, pr. recepti za liječenje opeklina i rana na koži (1).

Danas, nekoliko tisućljeća kasnije, lijekove koji se primjenjuju na kožu dijelimo na topikalne i transdermalne pripravke. Topikalni pripravci su lijekovi koji djeluju lokalno, zadržavaju se u strukturama kože (u epidermisu ili dermisu) i koriste za liječenje dermatoloških stanja kože (pr. dermatitis, gljivična oboljenja, akne). Za razliku od topikalnih, transdermalni pripravci djeluju sistemski pri čemu koža služi kao put primjene lijeka. Lijekovi za dermalnu primjenu su tekući, polučvrsti ili čvrsti farmaceutski oblici koji djeluju na kožu i uz djelatnu tvar često sadrže i više od 10 pomoćnih tvari. U lijekovima za dermalnu primjenu pomoćne tvari čine više od 90% sadržaja farmaceutskog oblika lijeka i imaju različite funkcionalne uloge u tim farmaceutskim oblicima te njihov odabir uvelike ovisi radi li se o lijeku s lokalnim ili sistemskim učinkom (2)(3). Neke od uloga pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu su: poboljšanje topljivosti djelatne tvari, kontroliranje oslobađanja djelatne tvari, poboljšavanje prijenosa djelatne tvari u kožu, reguliranje oslobađanja djelatne tvari, osiguravanje stabilnosti djelatne tvari/lijeka, sprječavanje sekundarnih kontaminacija mikroorganizama, poboljšanje senzornih značajki lijeka s ciljem povećanja adherencije bolesnika i sl. (2)(4)(5)(6).

Najveći dio farmaceutskog oblika lijeka za dermalnu primjenu čine pomoćne tvari koje imaju ulogu podloge, otapala i nosača djelatne tvari; primjerice voda. Uz vodu, koja je jedan od najčešćih otapala u lijekovima za dermalnu primjenu, koriste se i različite tvari kao što su polietilenglikol, propilenglikol i alkoholi koji mogu utjecati na topljivost djelatne tvari. Glicerol, triacetin i polioli su pomoćne tvari koje se u lijekovima za dermalnu primjenu s visokim udjelom vode (primjerice, u hidrogelovima) koriste kao sredstva za vlaženje (humektansi) (2).

U pokušaju prilagodbe barijerne funkcije kože, u farmaceutske oblike lijekova za dermalnu primjenu dodaju se različiti pojačivači dermalnog prijenosa djelatne tvari; primjerice, masne kiseline, alkoholi, površinski aktivne tvari, glikoli, fosfolipidi. Izbor takvih tvari ovisi o farmaceutskom obliku i namijeni lijeka pri čemu treba uzeti u obzir njihovu potencijalnu farmakološku aktivnost, toksičnost, djelovanje, mehanizam učinka na barijeru kože, stabilnost i kozmetičku prihvatljivost. Neki od pojačivača prijenosa utječu i na topljivost djelatne tvari (2)(7).

Brojni farmaceutski oblici lijekova za dermalnu primjenu s visokim udjelom vode podložni su mikrobiološkoj kontaminaciji i oksidacijskoj razgradnji te zahtijevaju dodatak konzervansa i antioksidansa (2)(8). Konzervansi koji se koriste u lijekovima za dermalnu primjenu trebaju biti širokog spektra antimikrobnog učinka (primjerice benzilni alkohol) (3)(8). Nadalje, primjeri često korištenih antioksidansa uključuju alkilne galate, butilirani hidroksianisol, butilirani hidroksitoluen i tokoferole, od kojih većina pokazuju sinergističke učinke kada se koriste u kombinaciji ili u prisutnosti metalnih kelatora kao što je edetatna kiselina (2). Na stabilnost lijeka može utjecati i pH zbog čega se koriste puferi za prilagođavanje i održavanje pH u lijekovima za dermalnu primjenu. Također, područje pH vrijednost konačnog oblika može biti određeno pomoćnim tvarima u izradi pojedinog oblika (primjerice, karbomeri kao sredstva za povećavanje viskoznosti ili geliranje) (2).

Kako pomoćne tvari mogu imati utjecaja na niz svojstava lijeka i kako bi se osigurala kakvoća, sigurnost i djelotvornost lijekova Europska agencija za lijekove (EMA), u suradnji s regulatornim tijelima zemalja članica propisuje smjernicu *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) u kojoj su propisane detaljne informacije o pomoćnim tvarima koje je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Europske unije (EU) (9). Posebna pažnja pridaje se pomoćnim tvarima koje se koriste u lijekovima za lokalnu primjenu kao što su dermalni pripravci. Dodatno, kod pripravaka za parenteralnu, topikalnu i okularnu primjenu, prema čl. 54. stavak (d) i čl. 59(1) Direktive 2001/83/EC, odnosno prema smjernici *Notice to applicants, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* (CPMP/463/00) sve pomoćne tvari sadržane u formulaciji lijeka moraju biti navedene na vanjskom pakiranju lijeka, uputi o lijeku i

sažetku opisa svojstava lijeka (10)(11). Nadalje, za pomoćne tvari koje se prvi put spominju u farmaceutskom pripravku smjernica *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituent* propisuje da je potrebno dostaviti odgovarajuće toksikološke i farmakološke podatke te podatke o sigurnoj primjeni u ljudi kako bi se dokazalo da je primijenjena pomoćna tvar biološki neaktivna i sigurna (12).

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Izmjene u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari nakon dobivanja odobrenja moguće su sukladno smjernici o klasifikaciji izmjena (13).

2 Cilj istraživanja

Razvoj lijekova za dermalnu primjenu i izbor pomoćnih tvari veliki je izazov u razvoju dermalnih farmaceutskih oblika s obzirom na složeni međuodnos djelatne tvari, podloge i kože. Osim poznavanja stanja kože s obzirom na konačnu namjenu lijeka, poznavanje farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih značajki pomoćnih tvari te sigurnosti njihove primjene ključni su parametri u razvoju lijekova za dermalnu primjenu. Lijekovi za dermalnu primjenu su tekući, polučvrsti ili čvrsti farmaceutski oblici koji rijetko uključuju samo jednu pomoćnu tvar, a njihov je broj često veći od 10. Izbor pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu ovisi je li cilj postizanje lokalnog (lijek se zadržava u strukturama kože) ili sistemskog (lijek doseže sistemsku cirkulaciju) učinka.

U postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU potrebno je dostaviti detaljne informacije o pomoćnim tvarima pri čemu se posebna pažnja pridaje pomoćnim tvarima koje se koriste u lijekovima za lokalnu primjenu kao što su dermalni pripravci.

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno opisati pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima za dermalnu primjenu u smislu njihove uloge i regulatornih zahtjeva u postupku davanja odobrenja i nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

3 Materijali i metode – sustavni pregled saznanja o temi

Metode koje su se koristile za izradu ovog rada su znanstveni članci i regulatorne smjernice koje su dale pregled pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu, njihove uloge i svojstava te regulatornih zahtjeva u razvoju, postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i izmjena odobrenja nakon stavljanje lijeka u promet.

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno u širokom obimu članaka, od članaka opće tematike do specijaliziranih članaka, pri čemu su odabrani članci i smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada, te izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada koristile su se on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect, baza Agencije za lijekove i medicinske proizvode i Google pretraživač).

Ključni pojmovi korišteni u pretraživanju su: lijekovi za dermalnu primjenu, farmaceutski oblici za dermalnu primjenu (krema, gel, mast, otopina), pomoćne tvari, regulatorni zahtjevi za pomoćne tvari, antioksidansi, konzervansi, interakcije pomoćnih tvari, sigurnost pomoćnih tvari, značajke pomoćnih tvari.

Pretraživanje lijekova razvrstanih u lijekove za dermalnu primjenu provedeno je putem baza lijekova dostupnih na mrežnim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i EMA-e.

3.1 Pomoćne tvari

Pomoćne tvari (eng. excipients) zajedno sa djelatnom tvari čine lijek. Prema čl. 3. Zakona o lijekovima objavljenom u Narodnim novinama (NN) 76/13. i 90/14. lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari sa značajkama liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi odnosno svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Tvar navedena u definiciji Zakona o lijekovima može biti djelatna tvar te pomoćna tvar (14). Odnosno, prema smjernici *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) pomoćne tvari su sastavni dio farmaceutskog oblika koje nisu djelatna tvari (9).

U prošlosti sva pažnja farmaceutske industrije i regulatornih tijela uglavnom je bila usmjerena na djelatnu tvar, a pomoćne tvari su smatrane u potpunosti inertnim tvarima koje nemaju utjecaja na djelatnu tvar, a samim time i na organizam što se nije pokazalo točnim. Jedan od primjera je i lijek sulfanilamid koji se 30-tih godina dvadesetog stoljeća koristio za liječenje bakterijske infekcije uzrokovane bakterijom streptokok. 1937. godine Harold Cole Watkins, glavni kemičar i farmaceut farmaceutske kompanije S.E. Massengill Company otkriva da se sulfanilamid otapa u dietilenglikolu (DEG) koji se u daljnjem razvoju koristi kao pomoćna tvar za otapanje sulfanilmida. Iste godine, nakon ispitivanja okusa, mirisa i izgleda, ali ne i provedenih farmakoloških studija, dobivena otopina je stavljena na tržište pod nazivom „Eliksir sulfanilamid“. S obzirom da nisu provedene potrebne farmakološke studije, nije uočeno da je DEG toksičan što je dovelo do smrti više od stotinu ljudi (15). Nažalost, kroz povijest se javlja još niz tragedija povezanih s pomoćnim tvarima. Osim navedenog eliksira sulfanilamida još jedan lijek je sadržavao DEG, lijek paracetamol koji je korišten 1992. godine u Nigeriji, 1995. godine u Bangladešu i 1998. godine na Haitima što je uzrokovalo smrt 47 djece u Nigeriji, 51 djeteta u Bangladešu i 85 djece na Haitima (16). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 1970. godine pjena za kupanje novorođenčadi koja sadrži heksaklorofen (poznati neurotoksin) uzrokovala je niz neurotoksikoloških posljedica, dok je 1972. godine u Francuskoj od posljedice korištenja pudera za djecu koji je sadržavao 6,3 % heksaklorofena umrlo 36 djece (16).

Danas, pomoćne tvari igraju značajnu ulogu u formulaciji i farmaceutskom obliku lijeka. Posjeduju svojstva koja uvelike mogu utjecati na niz svojstava lijeka kao što su (17):

(i) Reguliranje topljivosti i bioraspoloživosti djelatne tvari u organizmu (brzina otpuštanja djelatne tvari u organizam);
(ii) Reguliranje prodiranja djelatne tvari u kožu;
(iii) Održavanje kemijske stabilnosti djelatne tvari (utjecaj na stabilnost lijeka; željena konformacija i polimorfni oblik);
(iv) Održavanje pH i osmolarnosti tekućih formulacija;
(v) Djeluju kao antioksidansi, antimikrobni konzervansi, vezivna sredstva, sredstva za raspadanje, emulgatori, nosači.

3.1.1 Klasifikacija pomoćnih tvari

Pomoćne tvari mogu se klasificirati na osnovi različitih parametara, kao što su dostupne sigurnosne informacije, struktura pomoćnih tvari, podrijetlo pomoćnih tvari, funkcija pomoćnih tvari i put primjene lijeka.

Klasifikacija pomoćnih tvari na temelju funkcija

Najčešća klasifikacija pomoćnih tvari temelji se na ulogama pomoćnih tvari u lijeku. Klasifikacija pomoćnih tvari na temelju uloge, odnosno funkcionalnih kategorija u koje su pomoćne tvari podijeljene na temelju uloge u lijeku, prikazana je u tablici 1. Navedena klasifikacija objavljena je u Američkoj farmakopeji (USP-NF), odnosno monografiji <1059> i USP-NF listi pomoćnih tvari izlistanih prema funkcionalnim kategorijama (18). U tablici 1 navedene su i najčešće funkcije u formulacijama lijeka za svaku funkcionalnu kategoriju i primjer za svaku funkcionalnu kategoriju sa fokusom na pomoćnim tvarima u lijekovima za dermalnu primjenu (18)(19)(20). Za razliku od USP-NF farmakopeje, u EU i Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.) ne postoji službena klasifikacija pomoćnih tvari na temelju funkcionalnih kategorija.

Tablica 1. Klasifikacija pomoćnih tvari na temelju funkcija (prilagođeno prema literaturnim navodima (18)(19)(20)**)**

Funkcionalna kategorija	Opis	Primjer
Adhezivno sredstvo (eng. *adhesive*)	- osigurava vezivanje flastera na površinu primjenom laganog tlaka, bez ostavljanja vizualnih ostataka nakon uklanjanja - može služiti kao nosač djelatne tvari - može služiti za kontrolu oslobađanja djelatne tvari	poliizobutilen*****
Sredstvo za raspršivanje zraka (eng. *air displacement agents*)	- osigurava pomicanje zraka u hermetički zatvorenoj posudi kako bi se poboljšala stabilnost proizvoda	ugljikov dioksid, dušik
Sredstvo za denaturiranje alkohola (eng. *alcohol denaturant*)	- tvar koja se dodaje alkoholu kako bi bio neprikladan za lijekove za oralnu primjenu	sukroza oktaacetat, denatonijev benzoat*
Sredstvo protiv pjenjenja (eng. *antifoaming agent*)	- smanjuje sklonost lijeka za stvaranjem pjene (smanjuje površinsku napetost i kohezivno vezanje tekuće faze) - važan je tijekom punjenja lijeka u primarni spremnik i upotrebe lijekova koji se tijekom korištenja ne smiju pjeniti	dimetikon, oleilni alkohol
Antimikrobni konzervans (eng. *antimicrobial preservative*)	- koristi se za uništavanje ili sprječavanje rasta mikroorganizama (bakterija, gljivica i plijesni) - štiti lijek od kvarenja, oštećenja koja su posljedica mikroorganizama i nehotičnog onečišćenja lijeka od strane pacijenta	benzilni alkohol, klorokrezol
Antioksidans (eng. *antioxidant*)	- koristi se za inhibiranje oksidacije djelatne tvari i ostalih pomoćnih tvari u lijeku - sprječava oksidacijske razgradnje lijeka u prisutnosti kisika ili peroksida	butilhidroksitoluen (BHT), butilhidroksianizol
Vezivno sredstvo (eng. *binder*)	- veže sve praškaste komponente lijeka zajedno kako bi se postigao željeni farmaceutski oblik, najčešće tableta	želatina, glukoza*
Sredstva za punjenje (eng. *bulking agent*)	- dodaje masu i/ili volumen formulaciji lijeka kako bi se osiguralo precizno mjerenje i rukovanje malom količinom djelatne tvari pri proizvodnji lijeka	celuloza
Ovojnica kapsule	- koristi se za oblikovanje ovojnice u svrhu formiranja kapsule (za	želatina*

(eng. *capsule shell*)	formiranje tvrde ovojnice kapsula, meke ovojnice kapsula ili kapsule s prilagođenim oslobađanjem)	
Sredstvo za keliranje i/ili kompleksiranje (eng. *chelating and/or complexing agents*) ili Sredstvo za sekvestiranje (eng. *sequestering agent*)	- koristi se za formiranje kompleksnih spojeva s metalnim ionima (pr. Cu, Fe, Mn, Pb i Ca) kako bi se minimalizirala ili uklonila njihova sposobnost da reagiraju s drugim elementima (pr. sprječavanje njihovog katalitičkog učinaka pri oksidaciji) - stabilizator složenih metala koji mogu utjecati na stabilnost lijeka	dinatrijev edetat, edetatna kiselina (EDTA)
Sredstvo za oblaganje (eng. *coating agent*)	- koristi se za prevlačenje čvrstih farmaceutskih oblika kako bi se povećala stabilnost, maskirao neugodan okus i miris, poboljšao izgled i primjena lijeka (lakše gutanje), te za kontroliranje oslobađanja djelatne tvari iz lijeka	hidroksipropilceluloza, želatina, škrob, saharoza*
Sredstvo za stabiliziranje koloida (eng. *colloid stabilizing agent*)	- koristi se za stabilizaciju koloida (sprječavanje agregacije koloidnih čestica) **koloidi su disperzni sustavi koji se sastoje od najmanje dviju faza, od kojih je jedna homogeni medij(disperzijsko sredstvo) u kojem je druga faza dispergirana (raspodijeljena) u obliku koloidnih čestica (disperzna faza)	želatina
Sredstvo za bojanje (eng. *coloring agent*)	- daju željenu boju formulaciji lijeka - služe za razlikovanje određene formulacije od drugih koje imaju sličan izgled	titanijev dioksid, betakaroten
Sredstvo za sušenje (eng. *desiccant*)	- koristi se za adsorbiranje i zadržavanje vode	kalcijev klorid, kalcijev sulfat*
Sredstvo za razrjeđivanje (eng. *diluent, filler*)	- koristi se kao punilo, odnosno povećavanje volumena/mase lijeka u slučaju kada je formulacija lijeka neadekvatna i skupa za proizvodnju	laktoza, sorbitol, mikrokristalična celuloza*
Sredstvo za raspadljivost (eng. *disintegrant*)	- dodaje se formulacijama lijeka za olakšavanje raspadanja ili dezintegracije u manje jedinice nakon primjene lijeka - u dodiru s vodom, tekućinom iz želudca ili intestinalnom tekućinom djeluje apsorbirajuće pri čemu dolazi do pucanja tablete i povećanja površine te bržeg oslobađanja djelatne tvari	celuloza, škrob, hidroksipropil škrob*

Emolijens (eng. *emollient*)	- pomaže u održavanju mekog, glatkog i zdravog izgleda kože (suzbijanje potencijalnog sušenja/iritirajućeg utjecaja površinski aktivnih tvari na kožu) - pomaže pri stvaranju zaštitnog filma i održavanja funkcije epidermisa	izopropilmiristat, kokosovo ulje
Sredstvo za emulgiranje (eng. *emulsifying agent*)	- koristi se za proizvodnju i održavanje disperzije fino raspodijeljenih čestica tekućine u podlozi s kojom se ne miješa - krajnji proizvod tekuća emulzija ili polukruta emulzija	lanolin, oleinska kiselina, karnauba vosak
Sredstvo za oblikovanje filma (eng. *film-forming agent*)	- koristi se za oblikovanje ovojnice kod krutih farmaceutskih oblika za oralnu primjenu - ovojnica se formira u svrhu zaštite tablete (svijetla i vlage), poboljšanje izgleda ili okusa, olakšanje primjene (gutanje) ili prilagodba oslobađanja lijeka	celuloza, hidrokipropilmetilceluloza*
Sredstvo za okus i miris (eng. *flavors and fragrance*)	- koristi se za dobivanje ugodnog okusa i mirisa - maskiraju specifičan okus i miris komponenti lijeka	mentol, mantol
Sredstvo za kliženje (eng. *glidant*)	- koristi se za poboljšanje protoka praškaste/granulirane smjese (formulacije) smanjujući trenje između čestica	talk
Sredstvo protiv zgrušavanja (eng. *anticaking agent*)	- koristi se za sprječavanje nakupljanja krutih čestica u nakupine - olakšava pakiranje, transport i korištenje	koloidni silicijev dioksid, hidroksietilceluloza
Sredstvo za vlaženje (eng. *humectant*)	- tvar (ugl. higroskopna) koja se koristi za sprječavanje gubitka vlage/ isparavanja otapala iz formulacije lijeka (sprječavanje isušivanja proizvoda nakon nanošenja na kožu i nakon otvaranja) - njihova učinkovitost ovisi o relativnoj vlažnosti okoline	propilenglikol, glicerol
Sredstvo za podmazivanje (eng. *lubricant*)	- koristi se za sprječavanje sljepljivanja komponenti lijeka na površinu kalupa za tabletiranje/punjenje - omogućava da se tableta ili kapsula s lakoćom izdvoji iz kalupa (smanjenje trenja tijekom kompresije)	natrijev stearil fumarat, magnezijev stearat*
Masna faza (eng. *ointment base*)	- koristi se kao podloga/nosač za lijekove za topikalnu primjenu	parafin, tekući, bijeli vazelin, propilenglikol
Voda za farmaceutsku upotrebu	- voda koja se koristi kao otapalo, podloga, sredstvo za	pročišćena voda

(eng. *pharmaceutical water*)	razrjeđivanje ili sredstvo za punjenje - voda za injekcije (WFI), pročišćena voda (PW)	
Sredstvo za prilagođavanje pH (eng. *pH modifier*; acidifying/ alkalizing/buffering agent)	- koristi se za kontroliranje pH otopine upotrebom sredstava za zakiseljavanje (kiselina) i alkalizaciju (baza) te pufera kako bi se: održao pH u blizini pH relevantne tjelesne tekućine (izbjegavanje iritacije), poboljšala stabilnost lijeka koji ovisi o pH, kontrolirala ravnoteža topljivosti slabih kiselina ili baza, održalo konstantno ionizacijsko stanje molekula tijekom kemijske analize	fosforna kiselina, natrijev hidroksid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
Plastifikator (eng. *plasticizer*)	- tvari male molekulske mase koje se koriste za omekšavanje drugih materijala, najčešće polimera, pri čemu tvar postaje fleksibilnija, elastičnija i jednostavnija za rukovanje - u polučvrstim farmaceutskim oblicima, tj. mastima i kremama, dodaje se za poboljšanje reoloških svojstava	polietilenglikol, acetiltributil citrat
Pogonski plin (eng. *propellant*)	- koristi se za razvijanje tlaka unutar spremnika aerosola te omogućava izbacivanje lijeka iz spremnika kada je lijek otvoren	dimetileter
Sredstvo za reduciranje (eng. *reducing agent*)	- tvar koja tijekom reakcije s oksidirajućim sredstvom gubi elektron (elektron-donor) - mogu se koristiti kao antioksidansi	sumporov dioksid*
Otapalo (eng. *solvent*)	- koristi se za otapanje, suspendiranje ili estrahiranje neke tvari u postupku priprave lijeka	etanol, izopropil alkohol
Sorbent (eng. *sorbent*)	- koristi se za zaštitu tablete ili kapsule od vlage apsorpcijom ili adsorpcijom druge tvari - najčešće se nalazi u primarnom pakiranju lijeka	polipropilen*
Sredstvo za očvršćivanje (eng. *stiffening agent*)	- koristi se za povećanje viskoznosti ili tvrdoće lijeka (osobito kod masti i krema) - najčešće su krute tvari visokog tališta koje povećavaju talište masti ili povećavaju konzistenciju krema - mogu biti hidrofilni (pr. polietilenglikol) i hidrofobni (pr. parafin)	cetilni alkohol, stearilni alkohol, pčelinji vosak
Podloga za supozitorije (eng. *suppository base*)	- koristi se u proizvodnji supozitorija za lijekove koji se koriste za vaginalnu i rektalnu primjenu	sintetski lipidi

	- mogu biti hidrofilni i hidrofilni - tale se pri temperaturi nešto višoj od tjelesne temperature pri čemu se oslobađa djelatna tvar	
Sredstvo za suspendiranje i/ili povećanje viskoznosti (eng. *suspending and/or viscosity-increasing agent*)	- koristi se za stabilizaciju disperznih sustava kako bi se smanjila brzina prijenosa otopljene tvari ili čestica, ili kako bi se smanjila fluidnost tekućih formulacija	karbomer, makrogol 400
Sredstva za zaslađivanje (eng. *sweetening agent*)	- koriste se za zaslađivanje oralnih lijekova i za maskiranje neugodnih okusa - vežu se na receptore na jeziku koji su odgovorni za osjećaj slatkoće - standard za slatkoću je saharoza	fruktoza, manitol
Sredstvo za izotonizaciju (eng. *tonicity agent*)	- koriste se za dobivanje svojstava osmotske dekstroze kao u fiziološkim tekućinama	dekstroza, manitol
Podloga (eng. *vehicle*)	- koristi se kao nosač ili medij u koji je uklopljena djelatna tvar	parafin, bijeli
Sredstvo za močenje i/ili otapanje (eng. *wetting and/or solubilizing agent*)	- tvar koja mijenja molekularne sile između sastojaka kako bi se otapalo moglo otopiti u otapalu	glicin, polisorbat

*navedeni primjer ne odnosi se na lijekove za dermalnu primjenu, odnosno primjer pomoćne tvari za navedenu funkciju se uglavnom ne koristi u lijekovima za dermalnu primjenu

U gore navedenoj tablici može se uočiti da jedna pomoćna tvar može imati više različitih uloga ovisno o lijeku, farmaceutskom obliku i putu primjene lijeka. Primjerice u lijekovima za dermalnu primjenu propilenglikol može imati ulogu sredstva za održavanje vlage, konzervansa ili otapala (19) .

Klasifikacija pomoćnih tvari na temelju podrijetla

Pomoćne tvari se na temelju podrijetla mogu podijeliti u četiri kategorije(21):

(i) Životinjskog podrijetla (pr. laktoza, želatina, stearinska kiselina...);

(ii) Biljnog podrijetla (pr. škrob, pepermint..);

(iii) Mineralnog podrijetla (pr. kalcijev fosfat, talk, parafin...);

(iv) Sintetskog podrijetla (pr. povidon, polietilenglikol, polisorbat...).

Klasifikacija pomoćnih tvari na temelju sigurnosti

Prema Međunarodnom vijeću za pomoćne tvari (IPEC) pomoćne tvari se na temelju sigurnosti mogu podijeliti na (22)(23):

1. **Nove pomoćne tvari** - pomoćne tvari koje se prvi puta koriste u lijekovima i za koje ne postoje podatci o upotrebi u odobrenim lijekovima. Za nove pomoćne tvari potrebno je osigurati odgovarajuće toksikološke i farmakološke podatke te podatke o sigurnoj primjeni u ljudi kako bi se dokazalo da je primijenjena pomoćna tvar biološki neaktivna i sigurna.

2. **Ranije poznate pomoćne tvari**

(i) **Postojeće pomoćne tvari - prva upotreba u ljudi** - pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima za životinjsku primjenu, ali se do sada nisu koristili u lijekovima za humanu primjenu i za koje postoje podatci o sigurnosti u životinjama. Za korištenje u lijekovima za humanu primjenu potrebno je prikupiti dodatne sigurnosne informacije kako bi se opravdala

upotreba te pomoćne tvari, ovisno o putu primjene i trajanju primjene lijeka, u lijekovima za humanu primjenu.

(ii) **Postojeće pomoćne tvari** – pomoćne tvari koje se koriste u odobrenim lijekovima i za koje nisu potrebne dodatne sigurnosne informacije, osim u slučaju korištenja poznate pomoćne tvari u novom putu primjene, odnosno kada u odobrenim lijekovima sa željenim putem postojeća pomoćna tvar nije odobrena.

3. **Nove modifikacije ili kombinacije postojećih tvari** – su pomoćne tvari koje su nastale kombinacijom ili modifikacijom ranije korištenih i odobrenih pomoćnih tvari. Kombinacijom dvije ili više pomoćnih tvari odnosno kemijskom modifikacijom pomoćne tvari može nastati nova pomoćna tvar koja zahtjeva detaljne sigurnosne podatke. Fizičkom modifikacijom dvije ili više poznatih pomoćnih tvari ne nastaje nova pomoćna tvar, ali zbog posljedice fizičkih interakcija mogu nastati jedinstvena svojstva zbog kojih takva tvar zahtjeva dodatne sigurnosne podatke koji nisu opsežni kao kod novih pomoćnih tvari.

Nadalje, pomoćne tvari, prema Lass-u i suradnicima, se na temelju sigurnosti mogu podijeliti u četiri kategorije (1-4), odnosno na potencijalno sigurne pomoćne tvari, potencijalno štetne pomoćne tvari, štetne pomoćne tvari i pomoćne tvari s nepoznatim ili nedovoljnim sigurnosnim podatcima (tablica 2) (24)(25).

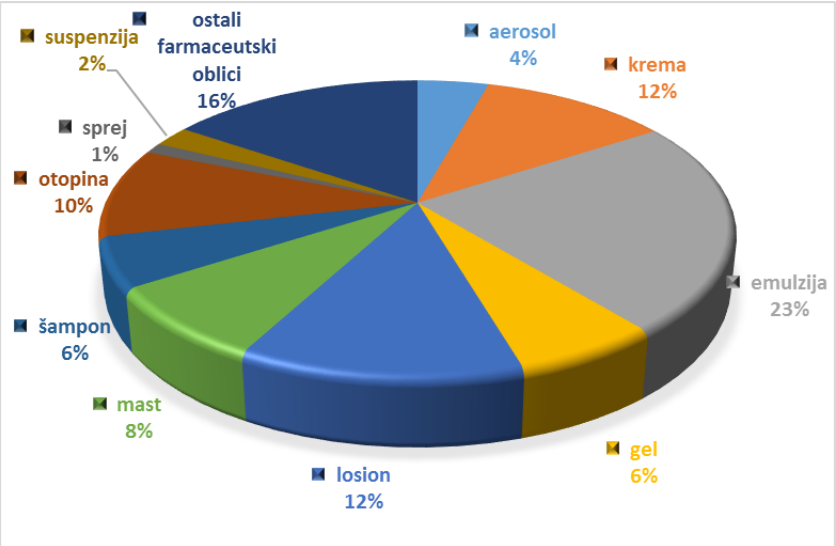
Tablica 2. Podjela pomoćnih tvari na temelju sigurnosti (24)(25)

Kategorija	Sigurnosni status	Opis	Primjer
1	Potencijalno sigurne	Nema prijavljenih nuspojava	Voda, škrob
2	Potencijalno štetne i štetne	Postoje prijavljene nuspojave	Benzilni alkohol, propilenglikol
3	Nepoznati sigurnosni podatci	U literaturi ne postoje podatci o toksičnosti i ljudskoj izloženosti	Karmeloza natrij
4	Nespecifični opis pomoćnih tvari u SPC-u i PIL-u	Nespecifičan opis ne omogućuje detaljno pretraživanje literature	Boje

3.2 Pomoćne tvari u lijekovima za dermalnu primjenu

U lijekovima za dermalnu primjenu pomoćne tvari čine više od 90% sadržaja farmaceutskog oblika lijeka (2). Rijetko lijekovi za dermalnu primjenu u svoju formulaciju uključuju samo jednu pomoćnu tvar (pr. sprej za kožu), te je njihov broj često veći od 10 (pr. krema). Odabir pomoćnih tvari ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima djelatne tvari, farmaceutskom obliku, funkciji pomoćne tvari i svrsi lijeka, odnosno je li cilj lijeka za dermalnu primjenu postizanje lokalnog (lijek se zadržava u strukturama kože) ili sistemskog (lijek doseže sistemsku cirkulaciju) učinka. Tako se u razvoju lijekova za dermalnu primjenu kojima je cilj lokalno djelovanje ne odabiru pomoćne tvari kojima je uloga pojačavanje apsorpcije lijeka kroz kožu (2). Najjednostavniji način odabira pomoćnih tvari u razvoju lijeka za dermalnu primjenu je odabir pomoćne tvari koja se nalazi u odobrenim lijekovima za željeni put primjene. Također, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Japanu postoje baze pomoćnih tvari koje uvelike mogu olakšati odabir pomoćnih tvari u razvoju lijeka.

Na stranicama Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) nalazi se javno dostupna baza pomoćnih tvari (IID) koje se nalaze u lijekovima koji su odobreni u SAD-u i koja sadrži niz informacija o pomoćnim tvarima kao što su naziv, put primjene i farmaceutski oblik lijeka u kojem je pomoćna tvar odobrena, CAS broj (jedinstveni identifikacijski broj za kemijske elemente, spojeve, polimere, biološke sljedove, smjese i slitine), jedinstveni broj pomoćne tvari (UNIII) te maksimalna količina pomoćne tvari u odobrenim lijekovima. IID baza ažurira se četiri puta godišnje, u siječnju, travnju, srpnju i listopadu, pri čemu se uvrštavaju nove pomoćne tvari koje se nalaze u odobrenim lijekovima, a koji se ranije nisu nalazile u IID-u. Pri sljedećem davanju odobrenja za lijek koji sadrži pomoćnu tvar iz IID-a i koji ima isti put primjene i farmaceutski oblik FDA provodi manje opsežnu provjeru odobrene pomoćne tvari. Prilikom pristupa bazi u studenom 2017. u zadnje dostupnoj verziji (kolovoz 2017.) nalazilo se 13 420 pomoćnih tvari od čega 1645 pomoćnih tvari odobrenih u lijekovima za topikalnu primjenu (26). Raspodjela 1645 pomoćnih tvari odobrenih u lijekovima za topikalnu primjenu prema farmaceutskom obliku prikazana je na slici 1.



Slika 1. Raspodjela pomoćnih tvari odobrenih u lijekovima za topikalnu primjenu prema farmaceutskom obliku (26)

U Japanu postoji rječnik pomoćnih tvari (JPED) koji je nastao u suradnji Japanskog vijeća za farmaceutske pomoćne tvari i Ministarstva zdravlja, rada i socijalne skrbi i koji sadrži sve pomoćne tvari koje su poželjne za korištenje u formulaciji lijeka. Osim monografija iz Japanske farmakopeje rječnik sadrži i monografije pomoćnih tvari koje se ne nalaze u farmakopeji, ali su ranije korištene u lijekovima odobrenim u Japanu. Svaka monografija u rječniku osim zahtjeva kakvoće koji su potrebni za zadovoljavanje kakvoće i sigurnosti pomoćnih tvari sadrži i nezaštićeno ime, sinonim i maksimalnu količinu pomoćne tvari u odobrenim lijekovima.

Za razliku od SAD i Japana u EU ne postoji službena lista pomoćnih tvari u odobrenim lijekovima. Prilikom razvoja lijekova za dermalnu primjenu u EU po pitanju pomoćnih tvari potrebno je proučiti Ph. Eur., nacionalne farmakopeje zemalja EU, farmakopeje trećih zemalja (pr. USP-NF, Japanska farmakopeja i sl.), gore navedene baze pomoćnih tvari, priručnike *Handbook of Pharmaceutical Excipients* i *Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* te niz kataloga kao što su *Dictionnaire Vidal* (Francuska), *Die Rote Liste* (Njemačka) i *The Electronic Medicines Compendium* (Velika Britanija) (22).

3.3 Pomoćne tvari u odobrenim lijekovima za dermalnu primjenu na području RH

Prema podatcima iz HALMED-ove baze lijekova, dostupnih na mrežnim stranicama, u Tablici 3 prikazani su trenutačno odobreni lijekovi za dermalnu primjenu, s navedenim farmaceutskim oblikom, djelatnim tvarima, pomoćnim tvarima i farmakoterapijskom skupinom.

U Tablici 4 izdvojeni su lijekovi odobreni putem centraliziranog postupka (CP) čiji podatci su javno dostupni na mrežnim stranicama HALMED-a i EMA-e.

Tablica 3. Pomoćne tvari u trenutačno odobrenim lijekovima za dermalnu primjenu u Republici Hrvatskoj (RH) (prema farmaceutskom obliku) (27)

Naziv lijeka	Djelatna tvar (lat.)	Pomoćne tvari	Pomoćne tvari sa poznatim učinkom
KREMA			
Advantan 1 mg/g krema	metilprednizolonacepo nat (*methylprednisoloni aceponas*)	deciloleat; glicerolmonostearat 40-55 %; cetilni i stearilni alkohol; tvrda mast; triglicerid kaprilatne, kaprilne, miristinske i stearinske kiseline; makrogol stearat 40 (tip I); glicerol (85%); dinatrijev edetat; benzilni alkohol; butilhidroksitoluen; voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol; butilhidroksitoluen
Afloderm krema	alklometazon (*alclometasonum*)	propilenglikol; klorkrezol; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; fosfatna kiselina, koncentrirana; cetilni i stearilni alkohol; makrogolcetilstearileter; glicerilstearat-polietilenglikol-100-stearat; vazelin, bijeli; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	propilenglikol; klorokrezol; cetilni i stearilni alkohol
Atere 10 mg/g krema	terbinafin (*terbinafinum*)	voda, pročišćena; cetilni i stearilni alkohol; izopropilmiristat; cetilpalmitat; sorbitanstearat; benzilni alkohol; polisorbat 60; natrijev hidroksid	cetilni i stearilni alkohol; benzilni alkohol
Beloderm 0,5 mg/g krema	betametazon (*betamethasonum*)	klorokrezol; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; fosfatna kiselina; makrogolcetilstearileter; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; vazelin, bijeli; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	klorokrezol; cetilni i stearilni alkohol
Belogent 0,5 mg + 1 mg/g krema	betametazon, gentamicin (*betamethasonum, gentamicinum*)	klorokrezol; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; fosfatna kiselina; vazelin, bijeli; parafin, tekući; makrogolcetilstearileter; cetilni i stearilni alkohol; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	**
Bepanthen Plus 50 mg/g + 5 mg/g krema	dekspantenol, klorheksidindiklorid (*dexpanthenolum,*	vazelin, bijeli; parafin, tekući; lanolin (E 913); makrogolstearat; cetilni alkohol; stearilni alkohol; DL-pantolakton; voda, pročišćena	**

	chlorhexidinum)		
Betazon **0,5 mg/g krema**	betametazon (*betamethasonum*)	vazelin, bijeli; makrogolcetilstearileter; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; dinatrijev edetat; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; natrijev hidrogenfosfat dihidrat; voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat
Canespor **10 mg/g krema**	bifonazol (*bifonazolum*)	benzilni alkohol (E1519); cetilni i stearilni alkohol; cetilpalmitat; oktildodekanol; polisorbat 60 (E435); pročišćena voda; sorbitanstearat (E491)	**
Canesten **10 mg/g krema**	klotrimazol (*clotrimazolum*)	benzilni alkohol; cetilpalmitat; cetilni i stearilni alkohol; oktildodekanol; polisorbat 60; sorbitanstearat; pročišćena voda	cetilni i stearilni alkohol
Cutticom **1 mg/g krema***	mometazon (*mometasonum*)	heksilenglikol; voda, pročišćena; pčelinji vosak, bijeli; propilenglikolmonopalmitostearat; stearilni alkohol; makrogol 20 cetilstearileter; titanijev dioksid (E171); aluminijev škrob oktenilsukcinat; fosfatna kiselina, razrijeđena (10%); vazelin, bijeli (sadrži butilhidroksitoluen (E321))	propilenglikol; monopalmitostearat; stearilni alkohol; butilhidroksitoluen (E321)
Daktarin **20 mg/g krema**	mikonazol (*miconazolum*)	makrogol; glikol stearat; makrogolglicerololeat; parafin, tekući; butilhidroksianizol; benzoatna kiselina; voda, pročišćena	butilhidroksianizol; benzoatna kiselina
Deep Heat Rub **krema**	metilsalicilat, mentol racemični, eukaliptusovo eterično ulje, terpentinsko ulje (*methylis salicylas, mentholum racemicum, eucalipty aetheroleum, aetheroleum*	natrijev cetostearilsulfat; cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol; lanolin; parafin, tekući; pročišćena voda	cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol; lanolin

	terebinthinae)		
Dermazin **10 mg/g krema**	sulfadiazin srebro (*sulfadiazinum argentum*)	cetilni alkohol; kikirikijevo ulje, hidrogenirano; polisorbat 60; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; voda, pročišćena	cetilni alkohol; kikirikijevo ulje, hidrogenirano; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat
Diprogenta **krema**	betametazon, gentamicin (*betamethasonum, gentamicinum*)	klorokrezol; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; fosfatna kiselina; parafin, tekući; cetilni i stearilni alkohol; makrogolcetostearileter; vazelin, bijeli; natrijev hidroksid, voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol
Elidel **10 mg/g krema**	pimekrolimus (*pimecrolimusum*)	trigliceridi, srednje duljine lanca; oleilni alkohol; propilenglikol; stearilni alkohol; cetilni alkohol; monogliceridi i digliceridi; natrijev cetostearilsulfat; benzilni alkohol; citratna kiselina, bezvodna; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	cetilni alkohol; stearilni alkohol; propilenglikol
Elocom **1 mg/g krema**	mometazon (*mometasonum*)	vazelin, bijeli; vosak, bijeli; hidrogenirani fosfatidilkolin; heksilenglikol; titanijev dioksid (E171); aluminijev škrob oktenilsukcinat; fosfatna kiselina, razrijeđena; voda, pročišćena	
Erazaban **100 mg/g krema**	dokosanol (*docosanolum*)	saharoza stearati (mono i distearati); mineralno ulje niske viskoznosti; propilenglikol; benzilni alkohol; voda, pročišćena	propilenglikol
Exoderil **10 mg/g krema**	naftifin (*naftifinum*)	natrijev hidroksid; sorbitanstearat; cetilpalmitat; cetilni alkohol; stearilni alkohol; polisorbat 60; izopropilmiristat; pročišćena voda; benzilni alkohol	cetilni alkohol; stearilni alkohol
Fusicutan **20 mg/g krema**	fusidatna kiselina (*acidum fusidicum*)	voda, pročišćena; vazelin, bijeli; parafin, tekući; cetilni alkohol; glicerol (85%); polisorbat 60; kalijev sorbat; kloridna kiselina, razrijeđena; butilhidroksianizol (E320)	butilhidroksianizol (E320); cetilni alkohol; kalijev sorbat

Fusicutan Plus **20 mg/g + 1 mg/g krema**	fusidatna kiselina, betametazonvalerat (*acidum fusidicum, betamethasonum*)	makrogolstearileter 21; cetostearilni alkohol; parafin, tekući; vazelin, bijeli; hipromeloza; citratna kiselina, hidrat; metilparahidroksibenzoat (E 218); propilparahidroksibenzoat (E 216); kalijev sorbat (E 202); voda, pročišćena	cetostearilni alkohol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat ; kalijev sorbat
Hepan **500 i.j/g + 5 mg/g krema**	heparin natrij, dekspantenol (*heparinum natricum, dexpanthenolum*)	lanolin; emulgirajući vosak; izopropilmiristat; vazelin, bijeli; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; voda, pročišćena	**
Heparin MS Pliva **250 IU/g + 15 mg/g + 1,5 mg/g krema**	heparinnatrij, salicilatna kiselina, metilsalicilat (heparinum natricum, acidum salicylicum, methylis salicylas)	ulje timijana; ulje eukaliptusa; izopropilmiristat; cetilni i stearilni alkohol, vrste A; vazelin, bijeli; lanolin; natrijev benzoat (E211); citratna kiselina, bezvodna (E330); dinatrijev fosfat dodekahidrat (E339); voda, pročišćena	natrijev benzoat,;cetilni i stearilni alkohol vrste A; lanolin
Herplex **50 mg/g krema**	aciklovir (*aciclovirum*)	propilenglikol; glicerilstearat makrogol 100 stearat; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; vazelin, bijeli; natrijev laurilsulfat; voda, pročišćena	propilenglikol; cetilni i stearilni alkohol
Herplexim **50 mg/g krema**	aciklovir (*aciclovirum*)	propilenglikol; glicerilstearat makrogol 100 stearat; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; vazelin, bijeli; natrijev laurilsulfat; voda, pročišćena	propilenglikol; cetilni i stearilni alkohol
Klotrimazol Pliva **10 mg/g krema**	klotrimazol (*clotrimazolum*)	cetilni alkohol; stearilni alkohol; cetilpalmitat; vazelin, bijeli; benzilni alkohol; sorbitanstearat; polisorbat 60; propilenglikol; voda, pročišćena	cetilni alkohol; stearilni alkohol; propilenglikol
Lamisil **10 mg/g krema**	terbinafin (*terbinafinum*)	natrijev hidroksid; benzilni alkohol; sorbitanstearat; cetilpalmitat; stearilni alkohol; cetilni alkohol; polisorbat 60; izopropilmiristat; voda, pročišćena	cetilni alkohol; stearilni alkohol
Linola Fett krema	nezasićene masne kiseline (C18 : 2)	aluminijev stearat; betakaroten (E160a); butilhidroksitoluen (E321); cetilni i stearilni alkohol; deciloleat; kikirikijevo ulje, hidrogenirano i	**

		rafinirano; tvrda mast; parafin, tvrdi; alifatski ugljikovodici (C40-C60); magnezijev stearat (E572); parafin, tekući; sorbitanstearat (E491); suncokretovo ulje, rafinirano; vazelin, bijeli; mikrokristalni vosak; voda, pročišćena; lanolin; lanolinski alkoholi; 2-(4-terc-butilbenzil)propanal	
Luboreta **10 mg/g krema**	piroksikam (*piroxicamum*)	natrijev laurilsulfat; vazelin, bijeli; propilenglikol; meglumin; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; cetilni i stearilni alkohol; voda, pročišćena; natrijev hidroksid	metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat cetilni i stearilni alkohol
Momecutan **1 mg/g krema**	mometazon (*mometasonum*)	vazelin, bijeli; vosak, bijeli; propilenglikolmonopalmitostearat; stearilni alkohol; makrogolcetilstearileter; voda, pročišćena; titanijev dioksid (E 171); heksilenglikol; aluminijev škrob oktenilsukcinat; fosfatna kiselina, razrijeđena 10% (u malim količinama za prilagođavanje pH)	stearilni alkohol; propilenglikolmonopalmitostearat
Oronazol **20 mg/g krema**	ketokonazol (*ketoconazolum*)	propilenglikol; stearilni alkohol; cetilni alkohol; sorbitanstearat; polisorbat 60; izopropilmiristat; natrijev sulfit, bezvodni; polisorbat 80; voda, pročišćena	propilenglikol; stearilni alkohol; cetilni alkohol
Oxolam **10 mg/g krema***	ciklopiroksolamin (*ciclopiroxum*)	benzilni alkohol; oktildodekanol; polisorbat 60; sorbitanstearat; cetilpalmitat; cetilni i stearilni alkohol; dinatrijev edetat; laktatna kiselina; voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol
Pantexol **50 mg/g krema**	dekspantenol (*dexpanthenolum*)	cetilni alkohol; makrogol cetostearil eter (Cremophor A 25); makrogol cetostearil eter (Cremophor A 6); dimetikon; glicerol monostearat; cetearil oktanoat; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; miris; voda pročišćena	cetilni alkohol; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat
Plimycol	klotrimazol	cetilni alkohol; stearilni alkohol; cetilpalmitat;	cetilni alkohol; stearilni

10 mg/g krema	(*clotrimazolum*)	vazelin, bijeli; benzilni alkohol; sorbitanstearat; polisorbat 60; propilenglikol; voda pročišćena	alkohol; propilenglikol
Prednitop 2,5 mg/g krema*	prednikarbat (*prednicarbatum*)	stearilni alkohol; cetilni alkohol; miristilni alkohol; parafin, vrlo tekući; polisorbat 60; sorbitanstearat; edetatna kiselina; oktildodekanol; benzilni alkohol; voda, pročišćena	benzilni alkohol; cetilni alkohol; stearilni alkohol
Prednitop Lipo 2,5 mg/g krema*	prednikarbat (*prednicarbatum*)	glicerolmonooleat; oktildodekanol; dinatrijev edetat; magnezijev sulfat heptahidrat; vazelin, bijeli; voda, pročišćena	
Rojazol 20 mg/g krema	mikonazol (*miconazolum*)	glicerilstearat i polietilenglikol[100]stearat; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; benzoatna kiselina (E210); voda, pročišćena; natrijev hidroksid	cetilni i stearilni alkohol; benzoatna kiselina
RojazolDerm 20 mg/g krema	mikonazol (*miconazolum*)	glicerilstearat i polietilenglikol[100]stearat; cetilni i stearilni alkohol; parafin, tekući; benzoatna kiselina (E210); voda, pročišćena; natrijev hidroksid	cetilni i stearilni alkohol; benzoatna kiselina
Rosacta krema	ružmarinovo eterično ulje (*Rosmarinus officinalis L., aetheroleum*)	trigliceridi, srednje duljine lanca; oktildodekanol; etanol (96%); glicerol (85%); cetilni i stearilni alkohol, emulgator, vrsta A; glicerolmonostearat 40-55; trometamol; dimetikon; karbomeri; voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol (emulgator, vrsta A)
Rozamet 10 mg/g krema	metronidazol (*metronidazolum*)	glicerol; cetilni i stearilni alkohol; natrijev laurilsulfat; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; propilenglikol; voda, pročišćena; parafin, tekući.	cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat
Skinoren 200 mg/g krema	azelatna kiselina (*acidum azelaicum*)	benzoatna kiselina (E 210); cetearil oktanoat; glicerol (85%); glicerolstearat + cetilni i stearilni alkohol + cetilpalmitat + kokogliceridi (CUTINA CBS); propilenglikol; voda, pročišćena: makrogolglicerolstearat	propilenglikol; benzoatna kiselina
Sona	adapalen	dinatrijev edetat; karbomer 934P; glicerol;	metilparahidroksibenzoat;

1 mg/1 g krema	(*adapalenum*)	metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; fenoksietanol; metilglukozaseskvistearat; polietilenglikol 20 metilglukozaseskvistearat; ciklometikon; skvalan; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	propilparahidroksibenzoat
Travocort **10 mg/g + 1 mg/g krema**	izokonazol, diflukortolon (*isoconazolum, diflucortolonum*)	cetilni i stearilni alkohol; dinatrijev edetat; parafin, tekući; vazelin, bijeli; polisorbat 60; sorbitanstearat; voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol
Triderm **krema**	betametazon, klotrimazol, gentamicin (*betamethasonum, clotrimazolum, gentamicinum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli; cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol; makrogolcetilstearileter; benzilni alkohol; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; fosfatna kiselina; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	**
Zovirax Duo **50 mg/g +10 mg/g krema**	aciklovir, hidrokortizon (*aciclovirum, hydrocortisonum*)	cetilni i stearilni alkohol; tekući parafin; poloksamer 188; propilenglikol; izopropilmiristat; natrijev laurilsulfat; vazelin, bijeli; citratna kiselina hidrat; natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH); kloridna kiselina (za prilagođavanje pH); voda, pročišćena	cetilni i stearilni alkohol; propilenglikol
Zovirax **krema 5%**	aciklovir (*aciclovirum*)	poloksamer 407; cetilni i stearilni alkohol; natrijev laurilsulfat; arlacel 165 (makrogolstearat 100 i glicerolmonostearat); bijeli mekani parafin; tekući parafin; dimetikon; propilenglikol; pročišćena voda	**
GEL			
Androgel **50 mg, gel u vrećici**	testosteron (*testosteronum*)	karbomer 980; izopropilmiristat; etanol (96%); natrijev hidroksid; voda, pročišćena	
Arnikamed Dolo **gel**	tinkture iz Arnica montana L., flos	etanol 96%; makrogolglicerolhidroksistearat (40); karbomer; otopina amonijaka 10%; trigliceridi,	makrogolglicerolhidroksi stearat (40)

	(brđankin cvijet)	srednje duljine lanca; pročišćena voda	
Atere **10 mg/g gel***	terbinafin (*terbinafinum*)	butilhidroksitoluen (E321); benzilni alkohol; etanol (96 postotni); karbomer (Carbopol 974P NF); polisorbat 20; sorbitanlaurat; izopropilmiristat; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	butilhidroksitoluen (E321)
Belodin A Derm **1 mg/g gel**	dimetinden (dimetindenum)	karbomer; dinatrijev edetat; natrijev hidroksid; propilenglikol; benzalkonijev klorid; voda, pročišćena	propilenglikol; benzalkonijev klorid
Contractubex **gel**	ekstrakt iz Allium cepa L., bulbus (lukovica luka), heparinnatrij, alantoin (*allii cepae bulbi extractum fluidum, heparinum natricum, allantoinum*)	sorbatna kiselina; metilparahidroksibenzoat; ksantanska guma; polietilenglikol 200; mirisno ulje 231616; voda, pročišćena	sorbatna kiselina; metilparahidroksibenzoat
Daivobet **50 mikrograma/g + 0,5 mg/g gel**	kalcipotriol, betametazon (*calcipotriolum, betamethasonum*)	parafin, tekući; polioksipropilenstearileter; ricinusovo ulje, hidrogenirano; butilhidroksitoluen (E321); sav-rac-α-tokoferol	butilhidroksitoluen (E321)
Deep Relief **gel**	ibuprofen, levomentol (*ibuprofenum, levomentholum*)	propilenglikol; diizopropanolamin; karbomer; denaturirani etanol; pročišćena voda	propilenglikol
Diklonat P **10 mg/g gel**	diklofenak (*diclofenacum*)	karbomer 974 P; makrogolcetilstearilester; cetiol; 25%-na otopina amonijaka; izopropilni alkohol; parafin, tekući; propilenglikol; miris lavande; voda, pročišćena	**
Dolokain **20 mg/g gel**	lidokainklorid (*lidocainum chloridum*)	propilenglikol; kalijev dihidrogenfosfat; natrijev hidrogenfosfat dihidrat; natrijev klorid; hidroksietilceluloza; voda, pročišćena	propilenglikol

Duac **10 mg/g + 50 mg/g gel**	klindamicin, benzoilperoksid (*clindamycinum, benzoylis peroxidum anhydrous*)	karbomer (50000 mPa.s); dimetikon (100 mm^2 $.s^{-1}$); dinatrijev laurilsulfosukcinat; dinatrijev edetat; glicerol; silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani; poloksamer 182; voda, pročišćena; natrijev hidroksid	
Epiduo **1 mg/g + 25 mg/g gel**	adapalena, benzoilperoksida (*adapalenum, benzoyl peroxide*)	dinatrijev edetat; natrijev dokuzat; glicerin; poloksamer; propilenglikol (E1520); simulgel 600PHA (kopolimer akrilamida i natrijeva akriloildimetiltaurata; izoheksadekan; polisorbat 80; sorbitanoleat; pročišćena voda	propilenglikol
Fastum **25 mg/g gel**	ketoprofen (*ketoprofenum*)	karboksipolimetilen (karbomer 940); etanol; miris cvijeta gorke naranče; miris lavandina; trietanolamin; voda, pročišćena	
Fenistil **1 mg/g gel**	dimetinden (*dimetindenum*)	benzalkonijev klorid; natrijev edetat; karbomer; propilenglikol; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	propilenglikol, benzalkonijev klorid
Hepan **500 i.j/g + 5 mg/g gel**	heparin natrij, dekspantenol (*heparinum natricum, dexpanthenolum*)	glicerol; karbomer; etanol; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; trolamin; voda, pročišćena	**
Heparin Pliva **250 IU/g gel**	heparin natrij (*heparinum natricum*)	karbomer; propilenglikol; trolamin; cetalkonijev klorid; gliceriloleat; etanol (96%); voda, pročišćena	propilenglikol
Ibalgin **50 mg/g gel**	ibuprofen (*ibuprofenum*)	hidroksietilceluloza; propilenglikol; izopropilni alkohol; etanol (96%); trolamin; voda, pročišćena	propilenglikol
Ketonal **25 mg/g gel**	ketoprofen (*ketoprofenum*)	karbomer (980 NF); etanol; eterično ulje lavande; trolamin; pročišćena voda	
Lamisil DermGel **10 mg/g gel**	terbinafin (*terbinafinum*)	pročišćena voda; etanol (96%); izopropilmiristat; polisorbat 20; karbomer; sorbitanlaurat; benzilni alkohol; natrijev hidroksid; butilhidroksitoluen (E321)	butilhidroksitoluen
Lioton	heparin natrij	karbomer 940; metilparahidroksibenzoat;	metilparahidroksibenzoat;

1000 IU/g gel	(*heparinum natricum*)	propilparahidroksibenzoat; eterično ulje naranča cvijeta; lavandinovo eterično ulje; etanol (96%); trolamin; voda, pročišćena	propilparahidroksibenzoat
Metrosa 0,75% gel	metronidazol (*metronidazolum*)	fenoksietanol; propilenglikol; hipromeloza (E 464); pročišćena voda	propilenglikol
Naklofen 10 mg/g gel	diklofenak (*diclofenacum*)	karbomer; makrogol; dietanolamin; izopropanol; propilenglikol; natrijev sulfit, bezvodni; cetomakrogol; deciloleat; parafin, tekući; voda, pročišćena	propilenglikol
Neofen Plus 50 mg/g gel	ibuprofen (*ibuprofenum*)	levomentol; etanol (96%); propilenglikol; karbomer 940; diizopropanolamin; voda, pročišćena	**
Solacutan 30 mg/g gel	diklofenak (*diclofenacum*)	natrijev hijaluronidat; makrogol 400; benzilni alkohol; pročišćena voda	**
Sona 1 mg/1 g gel	adapalen (*adapalenum*)	dinatrijev edetat; karbomer 940; propilenglikol; metilparahidroksibenzoat; fenoksietanol; poloksamer 182; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	propilenglikol; metilparahidroksibenzoat
Tyrosur 1 mg/g gel	tirotricin (*tyrothricinum*)	cetilpiridinijev klorid; propilenglikol; etanol (96%); karbomeri; trometamol; voda, pročišćena	propilenglikol
Voltaren Emulgel 10 mg/g gel	diklofenak (*diclofenacum*)	karbomer; makrogolcetilstearileter; kokoilkaprilokaprat; dietilamin; izopropilni alkohol; parafin, tekući; propilenglikol; mirisna krema 45 (sadrži benzilbenzoat); pročišćena voda	propilenglikol; benzilbenzoat
Voltaren Emulgel 20 mg/g gel	diklofenak (*diclofenacum*)	butilhidroksitoluen; karbomer; kokoilkaprilokaprat; dietilamin; izopropilni alkohol; tekući parafin; makrogolcetilstearileter; oleilni alkohol; propilenglikol; miris eukaliptusa; pročišćena voda	propilenglikol; butilhidroksitoluen
MAST			
Advantan 1 mg/g mast	metilprednizolonacepo nat	vosak, bijeli; parafin, tekući; dikokoil pentaeritritil distearil citrat (i) sorbitan seskvioleat (i) vosak, bijeli	

	(*methylprednisoloni aceponas*)	(i) aluminijevi stearati (Dehymuls E); vazelin, bijeli; voda, pročišćena	
Afloderm **0,5 mg/g mast**	alklometazon (*alclometasonum*)	heksilenglikol; propilenglikolmonopalmitostearat; vazelin, bijeli; vosak, bijeli	propilenglikolmonopalmitostearat
Bactroban **20 mg/g mast**	mupirocin (*mupirocinum*)	polietilenglikol 400; polietilenglikol 3350	
Beloderm **0,5 mg/g mast**	betametazon (*betamethasonum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Belogent **0,5 mg + 1 mg/g mast**	betametazon, gentamicin (*betamethasonum, gentamicinum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Belosalic **0,5 mg + 30 mg/g mast**	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Betadine **100 mg/1 g mast**	povidon jodirani (*povidonum iodinatum*)	makrogol 400; makrogol 1000; makrogol 1500; makrogol 4000; natrije hidrogenkarbonat; voda, pročišćena	
Betazon **0,5 mg/g mast**	betametazon (*betamethasonum*)	vazelin, bijeli; parafin, tekući	
Betrion **20 mg/g mast**	mupirocin (*mupirocinum*)	polietilenglikol 400; polietilenglikol 3350	
Bivacyn **3500 IU/g + 500 IU/g mast**	neomicin, bacitracin (*neomycinum, bacitracinum*)	parafin, vrlo tekući; vazelin, bijeli	
Clarelux **500 mikrograma/g mast**	klobetazol (*clobetasolum*)	propilenglikol; sorbitanseskvioleat; vazelin, bijeli	propilenglikol
Dermitopic **0,1 % mast**	takrolimus (t*acrolimusum*)	parafin, bijeli meki; parafin, tekući; propilenkarbonat; pčelinji vosak, bijeli; parafin, tvrdi	

Diprogenta mast	betametazon, gentamicin (*betamethasonum, gentamicinum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Diprosalic 0,64 mg + 30 mg/1 g mast	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Dr. Theiss Mucoplant Eukaliptusova mast	eterično ulje eukaliptusa, eterično ulje borovih iglica, kamfor (*eucalypti aetheroleum, pini silvestris aetheroleum, camphora racemica*)	rafinirano ulje kukuruznih klica; žuti vosak, tvrda mast	
Elocom 1 mg/g mast	mometazon (*mometasonum*)	heksilenglikol; vosak, bijeli; propilenglikolstearat; vazelin, bijeli; fosfatna kiselina, razrijeđena; voda, pročišćena	propileglikolstearat
Fusicutan 20 mg/g mast	fusidatna kiselina (*acidum fusidicum*)	vazelin, bijeli; parafin, tekući; lanolin; cetilni alkohol	cetilni alkohol; lanolin
Garamycin 1 mg/1 g mast	gentamicin (*gentamicinum*)	metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; parafin, tekući; vazelin, bijeli	metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat
Geokorton 30 mg/g + 10 mg/g mast	oksitetraciklin, hidrokortizon (*oxytetracyclinum, hydrocortisonum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Mirobact 20 mg/1 g mast	mupirocin (*mupirocinum*)	makrogol 400; makrogol 3350	
Momecutan	mometazon	vazelin, bijeli; vosak, bijeli;	propilenglikolmonopalmit

1 mg/g mast	(*mometasonum*)	propilenglikolmonopalmitostearat; heksilenglikol; fosfatna kiselina, razrijeđena 10% (u malim količinama za prilagođavanje pH)	ostearat
Monsalic **1 mg/g + 50 mg/g mast***	mometazon, salicilatna kiselina (*mometasonum, acidum salicylicum*)	heksilenglikol; propilenglikolstearat; vosak, bijeli; vazelin, bijeli; voda, pročišćena	propilenglikolstearat
Mupiron **20 mg/g mast**	mupirocin (*mupirocinum*)	makrogol 400; makrogol 3000	
Nistatin Pliva **mast**	nistatin (*nystatinum*)	parafin, tekući; vazelin, bijeli	
Pantexol 50 mg/g mast	dekspantenol (*dexpanthenolum*)	phenonip ME (fenoksietanol, metilparahidroksibenzoat, etilparahidroksibenzoat); lanolin; vosak, bijeli; vazelin, bijeli; dimetikon; lanette SX (cetilni i stearilni alkohol, natrijev laurilsulfat, natrijev cetostearilsulfat); protegin W (vazelin bijeli, ozokerite vosak, ricinusovo ulje hidrogenirano, glicerol monoizostearat, oleata kiselina); propilenglikol; butilhidroksianizol; butilhidroksitoluen; dekametilciklopentasiloksan; magnezijev sulfat; heptahidrat; voda, pročišćena	lanolin; propilenglikol; butilhidroksianizol; butilhidroksitoluen; cetilni i stearilni alkohol; metilparahidroksibenzoat; etilparahidroksibenzoat
Prednitop **2,5 mg/g mast***	prednikarbat (*prednicarbatum*)	glicerolmonooleat; oktildodekanol; vazelin, bijeli	
Synopen **10 mg/g mast**	kloropiramin (*chloropyraminum*)	stearatna kiselina; parafin, tvrdi; vosak, bijeli; metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; oksikinolinsulfat; glicerol; trolamin; natrijev laurilsulfat; etilenglikolmonopalmitostearat; stearilni alkohol; amonijak koncentrirana otopina; miris: Chemoderm 839; voda, pročišćena	stearilni alkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoata
Triderm	betametazon,	parafin, tekući; vazelin, bijeli	

mast*	klotrimazol, gentamicin (*betamethasonum, clotrimazolum, gentamicinum*)		
Veregen **100 mg/g mast**	ekstrakt Camellia sinensis (L.), list zelenog čaja (*camellia sinensis (green tea) leaf extract*)	vazelin, bijeli (sadrži α-tokoferol); vosak, bijeli, izopropilmiristat; oleilni alkohol; propilenglikolmonopalmitostearat	propilenglikolmonopalmitostearat; izopropilmiristat
OTOPINA ZA KOŽU			
Aknet **10 mg/ml otopina za kožu**	klindamicin (*clindamycinum*)	etanol 96%; propilenglikol; voda, pročišćena	**
Alomax **2% otopina za kožu vlasišta**	minoksidil (*minoxidilum*)	propilenglikol; etanol (96%); voda, pročišćena	**
Alomax **5% otopina za kožu vlasišta**	minoksidil (*minoxidilum*)	propilenglikol; etanol (96%); voda, pročišćena	**
Alpicort **0,2 g + 0,4 g/100 ml otopina za kožu vlasišta**	prednizolon, salicilatna kiselina (*prednisolonum, acidum salicylicum*)	arginin; izopropilni alkohol; propilenglikol; voda, pročišćena	propilenglikol
Alpicort F **0,005 g + 0,2 g + 0,4 g/100 ml otopina za kožu vlasišta**	estradiolbenzoat, prednizolon, salicilatna kiselina (*estradioli benzoas, prednisolonum, acidum salicylicum*)	arginin; izopropilni alkohol; propilenglikol; voda, pročišćena	propilenglikol
Beloderm	betametazon	izopropilni alkohol; karbomer; natrijev hidroksid;	

0,5 mg/g otopina za kožu	(*betamethasonum*)	voda, pročišćena	
Belosalic **0,5 mg + 20 mg/g otopina za kožu**	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	dinatrijev edetat; hipromeloza; natrijev hidroksid; izopropilni alkohol; voda, pročišćena	
Betadine **10% otopina za kožu**	povidon jodirani (*povidonum iodinatum*)	natrijev hidroksid; kalijev jodat; glicerol; citratna kiselina hidrat; natrijev hidrogenfosfat dihidrat; nonoksinol 9; voda, pročišćena	
Betadine **7,5% otopina za kožu**	povidon jodirani (*povidonum iodinatum*)	kalijev jodat; natrijev hidroksid; dietanolamid laurinske kiseline; amonijeva sol alkilfenolsulfata; voda, pročišćena	
Canesten **10 mg/ml otopina za kožu**	klotrimazol (*clotrimazolum*)	makrogol 400; izopropilni alkohol; propilenglikol	propilenglikol
Canifug **1% otopina za kožu**	klotrimazol (*clotrimazolum*)	makrogol 400; izopropilni alkohol; propilenglikol	propilenglikol
Diprosalic **0,64 mg + 20 mg/1 g otopina za kožu**	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	dinatrijev edetat; hipromeloza; natrijev hidroksid; izopropilni alkohol; voda, pročišćena	
Elocom **1 mg/g otopina za kožu**	mometazon (*mometasonum*)	izopropilni alkohol; hidroksipropilceluloza; propilenglikol; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; fosfatna kiselina, razrijeđena, voda, pročišćena	propilenglikol
Exoderil **10 mg/ml otopina za kožu**	naftifin (naftifinum)	etanol; pročišćena voda; propilenglikol	propilenglikol
Fungisol **10 mg/ml otopina za kožu**	naftifin (naftifinum)	etanol (96%); voda, pročišćena; propilenglikol	propilenglikol
Lamisil Once **1% otopina za kožu**	terbinafin (*terbinafinum*)	akrilati/oktilakrilamid kopolimer; hidroksipropilceluloza; trigliceridi, srednje duljine lanca; etanol	

Minocutan **20 mg/ml sprej za kožu, otopina**	minoksidil (*minoxidilum*)	etanol (96%); propilenglikol; pročišćena voda	propilenglikol
Minocutan **50 mg/ml sprej za kožu, otopina**	minoksidil (*minoxidilum*)	etanol (96%); propilenglikol; pročišćena voda	propilenglikol
Momecutan **1 mg/g otopina za kožu**	mometazon (*mometasonum*)	natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; hidroksipropilceluloza; propilenglikol; izopropilni alkohol; voda, pročišćena; fosfatna kiselina, razrijeđena 10% (u malim količinama za prilagodbu pH)	propilenglikol
Naftifinklorid JGL **10 mg/ml otopina za kožu**	naftifin (naftifinum)	etanol (96%); voda, pročišćena; propilenglikol	propilenglikol
Oxolam **10 mg/ml otopina za kožu**	ciklopiroksolamin (*ciclopiroxum*)	makrogol 400; izopropilni alkohol; voda, pročišćena	
Prednitop **2,5 mg/g otopina za kožu***	prednikarbat (*prednicarbatum*)	izopropilni alkohol; dinatrijev edetat; karbomeri; voda, pročišćena	
Soderm plus **0,64 mg/g + 20 mg/g otopina za kožu**	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	dinatrijev edetat; hipromeloza; izopropilni alkohol; natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH); kloridna kiselina (za prilagođavanje pH); voda, pročišćena	
Verrucutan **5 mg/g + 100 mg/g otopina za kožu**	fluorouracil, salicilatna kiselina (*fluorouracilum, acidum salicylicum*)	dimetilsulfoksid; etanol, bezvodni; etilacetat; piroksilin; kopoli(butilmetakrilat/metilmetakrilat) (80:20)	dimetilsulfoksid
SUSPENZIJA ZA KOŽU			
Dercome Clear **40 mg/g suspenzija za kožu**	benzoilperoksid, s vodom (*benzoylis peroxidum cum aqua*)	poli (1-karboksietilen)(Carbomer 980); dinatrijev edetat; natrijev hidroksid; natrijev lauriletersulfat; polietilenglikol-3-distearat (Macrogol); pročišćena voda	

SPREJ ZA KOŽU			
Atere **10 mg/g sprej za kožu, otopina***	terbinafin (*terbinafinum*)	voda, pročišćena; etanol (96%); propilenglikol; makrogolcetilstearileter	**
Beloderm **0,5 mg/g sprej za kožu, otopina**	betametazon (*betamethasonum*)	izopropilni alkohol; karbomer; natrijev hidroksid; voda, pročišćena	
Belosalic **0,5 mg/g+20 mg/g sprej za kožu, otopina**	betametazon, salicilatna kiselina (*betamethasonum, acidum salicylicum*)	dinatrijev edetat; hipromeloza; natrijev hidroksid; izopropilni alkohol; voda, pročišćena	
Deep Heat **sprej za kožu, otopina**	metilnikotinat, hidroksietilsalicilat, metilsalicilat, etilsalicilat (*methylis nicotinas, hydroxyethylis salicylas, methylis salicylas, ethylis salicylas*)	izopropilni alkohol; butan	
Diclo Duo sprej **4% sprej za kožu, otopina**	diklofenak (*diclofenacum*)	propilenglikol (E1520); izopropilni alkohol; sojin lecitin; etanol; natrijev dihidrogenfosfat dihidrat; natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat; dinatrijev edetat; eterično ulje paprene metvice; askorbilpalmitat; kloridna kiselina 10% za prilagođavanje pH vrijednosti; natrijev hidroksid 10% za prilagođavanje pH vrijednosti; pročišćena voda	propilenglikol
Ketospray **100 mg/g sprej za kožu, otopina**	ketoprofen (*ketoprofenum*)	sojin lecitin 76 %; propilenglikol; izopropilni alkohol; etanol, bezvodni; natrijev hidrogenfosfat dihidrat; natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat; natrijev hidroksid; eterično ulje paprene metvice;	**

		pročišćena voda	
Neofen **50 mg/g sprej za kožu**	ibuprofen (*ibuprofenum*)	etanol (96%); makrogol 300; makrogolcetilstearileter; voda, pročišćena	
Pilfud **50 mg/ml sprej za kožu, otopina*** **	minoksidil (*minoxidilum*)	propilenglikol; etanol (96%); voda, pročišćena	**
PRAŠAK ZA KOŽU			
Tyrosur **1 mg/g prašak za kožu**	tirotricin (*tyrothricinum*)	laktoza hidrat; makrogol 6000; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni	
PJENA ZA KOŽU			
Enstilar **50 mikrograma/g + 0,5 mg/g pjena za kožu**	kalcipotriol, betametazon (*calcipotriolum, betamethasonum*)	parafin, tekući; polioksipropilenstearileter; sav-rac-α-tokoferol; vazelin, bijeli; butilhidroksitoluen (E321); butan; dimetileter	butilhidroksitoluen (E321)
Regaine **50 mg/g pjena za kožu**	minoksidil (*minoxidilum*)	etanol, bezvodni; pročišćena voda; butilhidroksitoluen (E 321); laktatna kiselina; citratna kiselina, bezvodna; glicerol; cetilni alkohol; stearlini alkohol; polisorbat 60; propan/butan/izobutan (potisni plin)	butilhidroksitoluen (BHT); stearilni alkohol; cetilni alkohol
Regaine Femina **50 mg/g pjena za kožu**	minoksidil (*minoxidilum*)	etanol, bezvodni; pročišćena voda; butilhidroksitoluen (E 321); laktatna kiselina; citratna kiselina, bezvodna; glicerol; cetilni alkohol; stearlini alkohol; polisorbat 60; propan/butan/izobutan (potisni plin)	butilhidroksitoluen (BHT); stearilni alkohol; cetilni alkohol
ŠAMPON			
Fidiketozol **20 mg/g šampon***	ketokonazol (*ketoconazolum*)	natrijev lauril eter sulfat; dinatrijev lauretsulfosukcinat; dietanolamid masne kiseline ulja kokosa; makrogol 20 glicerollaurat; laurildimonij	metilparahidroksibenzoat

		hidroksipropil hidrolizirani kolagen; miris (Blue Edition, Dragoco 0256194); natrijev metilparahidroksibenzoat (E219); kloridna kiselina, koncentrirana; natrijev sulfit, bezvodni; natrijev citrat; pentaseskvihidrat; boja Erythrozine (E127); voda, pročišćena	
Oronazol **20 mg/g šampon**	ketokonazol (*ketoconazolum*)	natrijev lauriletersulfat; natrijev monolauriletersulfosukcinat; dietanolamid masne kiseline ulja kokosa; laurildimonij hidrolizirani kolagen; makrogol-[120]-metilglukozadioleat; natrijev klorid;kloridna kiselina, koncentrirana; imidurea; natrijev hidroksid; boja natrijev eritrozin (E127); miris „Perfume boquet“; pročišćena voda	
ŠTAPIĆ ZA KOŽU			
Viranti **5% štapić za kožu**	aciklovir (*aciclovirum*)	ricinusovo ulj; polusintetički gliceridi; karnauba vosak; pčelinji vosak; oktildodekanol; bijeli parafin; aroma vanilije; butilhidroksitoluen (E321)	ricinusovo ulje; butinilhidroksitoluen (E321)
LJEKOVITI NALJEPAK			
Itami **140 mg ljekoviti naljepak**	diklofenak (*diclofenacum*)	<u>sloj podloge:</u> poliesterska nepredena tkanina <u>adhezivni sloj/samoljepiva matrica:</u> kopoli(butadien/metakrilat) (Eudragit 100), kopoli(akrilat/vinilacetat) (Duro-Tak 87-2852); polietilenglikol 12 stearat; sorbitanoleat <u>zaštitna folija:</u> papir jednostrano presvučen silikonom	
MEDICINSKI FLASTER			
Versatis **5% medicinski flaster**	lidokain (*lidocainum*)	<u>samoljepljivi sloj:</u> glicerol; sorbitol, tekući, kristalizirajući; karmelozanatrij; propilenglikol	metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat,

	(E1520); urea, kaolin, teški; tartaratna kiselina; želatina; poli(vinilni alkohol); aluminijev glicinat; dinatrijev edetat; metilparahidroksibenzoat (E218); propilparahidroksibenzoat (E216); poliakrilatna kiselina; natrijev poliakrilat; voda, pročišćena gornji zaštitni sloj: polietilentereftalat (PET) zaštitni sloj: polietilentereftalat	propilenglikol

* Rješenje je ukinuto temeljem zahtjeva Nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sukladno članku 113. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14.) u Republici Hrvatskoj može biti u prometu samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet koje je dala Agencija za lijekove i medicinske proizvode ili Europska komisija te lijek koji ima odobrenje za paralelni uvoz ili odobrenje za paralelni promet. Iznimno od ove odredbe, serija lijeka može biti u prometu najdulje 18 mjeseci nakon isteka ili ukidanja odobrenja za stavljanje u promet, ako joj prije ne istekne rok valjanosti.

**pomoćne tvari s poznatim učinkom nisu posebno označene (uputa o lijeku i sažetak opisa svojstava lijeka nisu usklađeni sa zadnjim nacionalnim QRD predloškom)

*** Rješenje je ukinuto po službenoj dužnosti sukladno članku 241. stavku 2. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.).

Tablica 4. Pomoćne tvari u trenutačno odobrenim CP lijekovima za dermalnu primjenu (28)

Naziv lijeka	Djelatna tvar (lat.)	Pomoćne tvari	Pomoćne tvari s pomoćnim učinkom
KREMA			
Aldara 5% krema	imikvimod (*imiquimod*)	izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol ,vazelin, bijeli polisorbat 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), ksantanska guma, voda, pročišćena	metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), cetilni alkohol, stearilni alkohol
Vaniqa 11,5% krema	eflornitin (*eflornithine*)	cetilni i stearilni alkohol, makrogolcetilstearileter, dimetikon, glicerolstearat, makrogolstearat, metilparahidroksibenzoat (E218), parafin, tekući, fenoksietanol, propilparahidroksibenzoat (E216), voda, pročišćena, stearilni alkohol, natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)	cetilni i stearilni alkohol, stearilni alkohol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat
Zyclara 3,75% krema	imikvimod (*imiquimod*)	izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, vazelin, bijeli, polisorbat 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanska guma, voda, pročišćena	metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), cetilni alkohol, stearilni alkohol
GEL			
Ameluz 78 mg/g gel	5-aminolevulinatne kiseline (u obliku klorida) (*5-aminolevulinic acid hydrochloride*)	ksantanska guma, sojin fosfatidilkolin, polisorbat 80, trigliceridi, srednje duljine lanca, izopropilni alkohol, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, natrijev benzoat (E211), pročišćena voda	natrijev benzoat (E211), sojin fosfatidilkolin, propilenglikol
Mirvaso 3 mg/g gel	brimonidin	karbomer, metilparahidroksibenzoat (E218),	metilparahidroksibenzoat

	(*brimonidine*)	fenoksietanol, glicerol, titanijev dioksid, propilenglikol, natrijev hidroksid, pročišćena voda	(E218), propilenglikol
Picato 150 mikrograma/gram gel	ingenol mebutata (*ingenol mebutate*)	izopropilni alkohol, hidroksietilceluloza, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, benzilni alkohol, pročišćena voda	
MAST			
Altargo 10 mg/g mast	retapamulin (*retapamulin*)	bijeli vazelin, butilhidroksitoluen (E321)	butilhidroksitoluen (E321)
Protopic 0,03% mast	takrolimus (*tacrolimus*)	bijeli vazelin, tekući parafin, propilenkarbonat, bijeli pčelinji vosak, tvrdi parafin	

Prema podatcima dostupnim u literaturi i iz tablica 3 i 4 može se zaključiti da odabir pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu uvelike ovisi i o farmaceutskom obliku lijeka za dermalnu primjenu, primjerice parafin i vazelin se uglavnom koriste u mastima. Za razliku od vazelina i parafina, voda je pomoćna tvar koja se koristi u gotovo svim farmaceutskim oblicima. Općenito, lijekovi za topikalnu primjenu se mogu podijeliti u tri skupine (2):

(i) tekući oblici (emulzije, suspenzije, sprejevi i otopine);

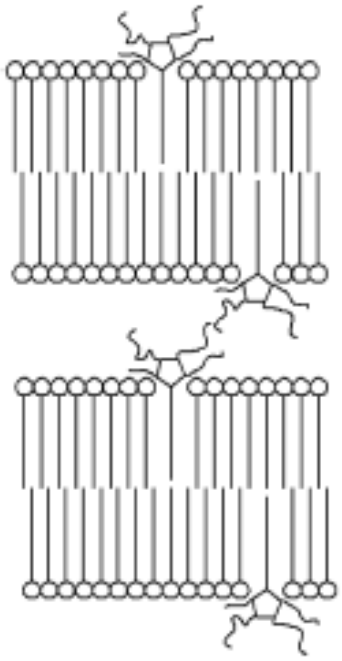
(ii) polučvrsti oblici (kreme, masti, gelovi i pjene);

(iii) čvrsti oblici (prašci i flasteri);

Kreme su homogeni višefazni polučvrsti pripravci koji se sastoje od lipofilne faze i vodene faze te pomoćnih tvari koje služe za formiranje polučvrste strukture i niza drugih pomoćnih tvari ovisno o svojstvima željenog lijeka (pr. konzervansa, emolijensa i antioksidansa). Prema Ph.Eur. monografiji 0132 možemo ih podijeliti na lipofilne i hidrofilne kreme. Hidrofilne kreme sadrže kontinuiranu hidrofilnu fazu koja sadržava U/V emulgatore kod kojih je uljna faza dispergirana u vodenoj fazi, primjerice sulfati masnih kiselina, polisorbati i esteri masnih kiselina. Za razliku od hidrofilnih krema, lipofilne kreme sadrže kontinuiranu lipofilnu fazu koja sadrži V/U emulgatore kod kojih je vodena faza dispergirana u uljnoj fazi, primjerice lanolinske alkohole, estere sorbitana i monogliceride (29).

Prema podatcima dostupnim u tablici 3 najzastupljenije pomoćne tvari koje se koriste za formiranje polučvrste strukture su cetilni alkohol ($C_{16}H_{34}O$), stearilni alkohol ($C_{18}H_{38}O$) i kombinacija cetilnog i stearilnog alkohola, cetostearilni alkohol. Udio sterilnog alkohola u odnosu na cetlni alkohol u cetostearilnom alkoholu varira od 50-70 % stearilnog alkohola i 20-35 % cetilnog alkohola. Cetostearilni alkohol u topikalnim lijekovima povećava viskoznost i djeluje kao emulgator pri čemu stabilizira emulziju. Dodatno, cetostearilni alkohol je inkompatibilan s jakim oksidirajućim sredstvima (19). Općeniti shematski prikaz strukture cetostearilnog alkoholnog gela u hidrofilnim kremama (U/V) za topikalnu primjenu prikazan je na slici 2 na kojoj je prikazan kristalni dvosloj formiran od cetostearilnog alkohola s molekulama površinski aktivnih tvari umetnutih u dvosloj tako da se hidrofilni dio molekule površinski aktivne tvari proteže u interlaminarni prostor. Hidrofilni dio

molekule površinski aktivne tvari usporava odvod vode iz interlaminarnog prostora i sprječava urušavanje guste kristalne strukture (17).



Slika 2. Shematski prikaz strukture cetostearilnog alkoholnog gela u kremama za topikalnu primjenu (17)

Cetilni alkohol (heksadekan-1-ol) u losionima, kremama i mastima, osim uloge formiranja polučvrste strukture u U/V emulzijama ima i ulogu emolijensa i sredstva za apsorpciju vode. Cetilni alkohol farmakopejske čistoće ne mora nužno stvarati stabilnu polučvrstu emulziju i pokazivati iste fizičke osobine kao i cetilni alkohol koji sadrži značajne količine drugih sličnih alifatskih alkohola (19).

Stearilni alkohol (1-oktadekanol) u kremama i mastima ima ulogu sredstva za očvršćivanje pri čemu se povećanjem viskoznosti emulzije povećava stabilnost kreme ili masti. Osim uloge sredstva za očvršćivanje stearilni alkohol ima i ulogu emolijensa i sredstva za emulgiranje pri čemu se povećava kapacitet zadržavanja vode kod masti. Inkompatibilan je s jakim oksidirajućim sredstvima i jakim kiselinama (19).

S obzirom da je većina lijekova za dermalnu primjenu pakirana u višedozne spremnike i da višestrukom upotrebom lijeka može doći do kontakta s mikroorganizmima i kontaminacije lijeka, potrebno je dodati i pomoćne tvari koje imaju ulogu antimikrobnih konzervansa. Mikroorganizmi u

lijeku predstavljaju opasnost od infekcije i razgradnje lijeka s obzirom da se mogu razmnožavati u normalnim uvjetima upotrebe lijeka, osobito kod lijekova u višedoznim spremnicima kao što su lijekovi za dermalnu primjenu. Antimikrobni konzervansi su pomoćne tvari koje se koriste za uništavanje ili sprječavanje rasta mikroorganizama te se u lijekovima za dermalnu primjenu najčešće koriste kombinacije više konzervansa kako bi se osigurala antimikrobna aktivnost protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, najčešće bakterija *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* te gljivica *Candida albicans* i plijesni *Aspergillus brasiliensis*. Učinkovitost antimikrobnih konzervansa se ispituje tijekom cijelog životnog vijeka lijeka. Metoda koje se u većini lijekova koristi za ispitivanje učinkovitosti antimikrobnih konzervansa je Ph. Eur. metoda 5.1.3. *Efficacy of antimicrobial preservation* (30).

Konzervanse možemo podijeliti u četiri skupine (31):

(i) površinski aktivne tvari;

(ii) oksidansi;

(iii) kelirajući agensi;

(iv) metabolički inhibitori.

Najčešće korišteni konzervans u kremama je benzilni alkohol (C_7H_8O) koji je umjereno aktivan protiv većine gram-pozitivnih bakterija pri čemu se minimalna koncentracija inhibicije (MIC) kreće oko 3-5 mg/ml, te slabije aktivan protiv gram-negativnih bakterija. MIC benzilnog alkohola protiv plijesni i kvasaca kreće se kao i kod gram-pozitivnih bakterija, oko 3-5 mg/ml (19).

Od ostalih pomoćnih tvari koje su sadržane u kremama važno je spomenuti i antioksidanse i emolijense. Antioksidansi su pomoćne tvari koje se koriste za reduciranje oksidacije djelatne tvari i pomoćnih tvari u lijeku s obzirom da se oksidacijska razgradnja može ubrzati nizom vanjskih utjecaja kao što su svjetlost i metalna onečišćenja. Sprječavanjem oksidacije povećava se stabilnost lijeka. Učinkovitost antioksidansa ovisi o nizu parametara kao što su kemijska struktura i koncentracija antimikrobnog konzervansa, fizička i kemijska svojstva lijeka, faza u kojoj se uklapa lijek, vrsta i stupanj početne mikrobne kontaminacije lijeka, te primarno pakiranje i temperatura čuvanja lijeka tijekom roka valjanosti te se procjenjuje tijekom razvoja lijeka i u roku valjanosti lijeka, uglavnom

prema Ph. Eur. metodi 5.1.3 *Efficacy of Antimicrobial Preservatives,* kako bi se osigurala njegova učinkovitost tijekom cijelog roka valjanosti (9)(30). Prema smjernici *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medical product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) antioksidanse možemo podijeliti u tri skupine (9):

- Pravi antioksidansi – reagiraju sa slobodnim radikalima pri čemu dolazi do sprječavanja reakcija (pr. butilirini hidroksitoluen; BHT);
- Redukcijska sredstva – imaju niži redoks potencijal od lijeka ili pomoćne tvari koje štite (pr. askorbinska kiselina);
- Antioksidansi sinergisti – pomoćne tvari koje pojačavaju učinak nekog drugog antioksidansa (pr. natrijev edetat).

Emolijensi (eng. *emollient*) su male molekule koje imaju sposobnost prodiranja u kožu i vezanja molekula vode ili većih molekula ugljikovodika koje imaju ulogu tvorbe okluzivne barijere i zadržavanja vode. Pomažu u održavanju mekog, glatkog i zdravog izgleda kože te suzbijaju potencijalno sušenje i iritirajući utjecaj površinski aktivnih tvari na kožu. Također pomažu pri stvaraju zaštitnog filma i održavanju funkcije epidermisa (17). Primjeri emolijensa u lijekovima za dermalnu primjenu su lanolin, glicerol i propilenglikol.

Masti su polučvrsti pripravci građeni od jednofazne podloge u kojoj su otopljene ili dispergirane djelatne tvari, a namijenjene su za primjenu na koži i sluznicama. Koriste se kako bi se postigao dulji kontakt lijeka s kožom u odnosu na kreme i djeluju kao okluzivno sredstvo koje osigurava povećanu i dugotrajnu isporuku djelatne tvari. Prema Ph.Eur. monografiji 0132 možemo ih podijeliti na hidrofobne masti, hidrofilne masti i emulgirajuće masti. Hidrofobne masti su masti koje mogu apsorbirati jako malu količinu vode i kao podlogu uglavnom sadrže parafine, biljna ulja, životinjske masti, sintetske gliceride, voskove i tekuće polialkilsiloksane. Hidrofilne masti su masti koje sadrže odgovarajuću količinu vode i čija je podloga građena od smjese tekućih ili čvrstih makrogola

(polietilenglikola). Emulgirajuće masti su masti koje mogu apsorbirati veću količinu vode od hidrofobnih masti i pri čemu se, ovisno o vrsti emulgatora stvaraju V/U ili U/V emulzije (29).

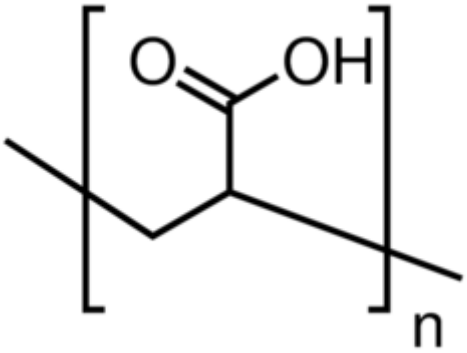
Pomoćne tvari koje tvore strukturu većine masti su ugljikovodici, uglavnom parafin. Parafin je smjesa zasićenih ugljikovodika, općenite kemijske strukture $C_nH_{(2n+2)}$. Najčešće se koristi u lijekovima za dermalnu primjenu kao što su masti i kreme. U mastima se mogu koristiti za povećanje tališta ili povećanje krutosti strukture masti. U strukturi masti mogu se nalaziti i mineralna ulja koja se ugrađuju u vazelin ili vosak zagrijavanjem i miješanjem pri određenoj temperaturi (između 60-80°C) (17)(19). U mastima, pomoćne tvari koje se koriste kao sredstva za otapanje, kao što su lanolin, derivati lanolina, kolesterol i druga sredstva za V/U emulgiranje se dodaju kako bi se postigla veća biodostupnost hidrofilnih lijekova (17).

Gelovi su polučvrsti pripravci koji se sastoje od tekućina geliranih pomoću odgovarajućih sredstava za geliranje. Gel uglavnom čini više od 90 % vode zbog čega se djelatna tvar slobodno giba u strukturi lijeka što dovodi do brzog oslobađanja djelatne tvari (17). Prema Ph.Eur. monografiji 0132 gelove možemo podijeliti na lipofilne i hidrofilne gelove. Lipofilni gelovi su pripravci čije se podloge uglavnom sastoje od tekućeg parafina s polietilenom ili masnih ulja geliranih s koloidnim silicijevim dioksidom ili aluminijevim ili cinkovim sapunima. Hidrofilni gelovi su pripravci čije se podloge sastoje uglavnom od vode, glicerola ili propilenglikola koji je geliran s odgovarajućim sredstvom za geliranje kao što su poloksameri, škrob, derivati celuloze, karbomeri i magnezij-aluminijevi silikati (29).

Neke od pomoćnih tvari koje se koriste za geliranje su sintetske makromolekule, kao što su polimeri akrilne kiseline (pr. karbomer 400, karbomer 980, carbopol 974P), derivati celuloze (pr. hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza) i prirodne gume (ksantanska guma) (17).

Karbomeri su visokomolekulski sintetski polimeri akrilne kiseline kemijski umreženi s polialkenilnim eterima šećera ili polialkohola. Strukturna formula monomera akrilne kiseline koji uzastopnim ponavljanjem formiraju strukturu karbomera prikazana je na slici 3. Dolaze u praškastom obliku velike gustoće u kojoj su molekule čvrsto zavijene, te pri pH 2,8-3,2 i ovisno o koncentraciji polimera oblikuju kisele vodene otopine. Neutralizacijom (do pH 5-6) uz pomoć natrijeva hidroksida, kalijeva

hidroksida ili trietanolamina dolazi do bubrenja i umrežavanja karbomera što dovodi do povećanja viskoznosti otopine. U slučaju korištenja anorganskih baza za neutralizaciju otopine nastaje gel u vodi, a u slučaju korištenja trietanolamina dobiveni gel može sadržavati i visoke koncentracije alkohola. Dodatno, viskoznost dobivenog gela može se povećavati dodavanjem propilenglikola i glicerola ili smanjivati dodavanjem elektrolita (32).



Slika 3. Strukturna formula monomera akrilne kiseline u karbomeru (33)

Najčešće korišteni derivati celuloze koji se koriste u lijekovima za dermalnu primjenu su hidroksipropilceluloza (HPC), karboksilmetilceluloza i hidroksietilceluloza (HEC). Odabir derivata celuloze uvelike ovisi o tipu formulacije lijeka i kompatibilnosti s djelatnom tvari i drugim pomoćnim tvarima koje su sadržane u formulaciji lijeka.

Pjena je pripravak koji se sastoji od skupa plinovitih jedinki razdvojenih tankim slojem tekućine koji je nastao slaganjem mjehura koji daje disperziju s velikim obujamskim udjelom plina (u rasponu 0,5 do 0,9) dispergiranog u tekućini. Mjehur, u prosjeku veličine 0,1 do 3 mm, predstavlja obujam plina zatvorenog u tanku ovojnicu tekućine. Pjene se mogu podijeliti u dvije skupine: tekuće i čvrste pjene. Čvrste pjene mogu nastati ako se tekuća faza pjene prevede u gel ili čvrstu fazu nakon stvaranja pjene. Termodinamički i mehanički su nestabilni i elastični sustavi s obzirom da se plin zatvoren u tanku ovojnicu može komprimirati (34).

U lijekovima za dermalnu primjenu kao pogonski plinovi ili propelenti u tlačnim pakiranjima najčešće se koriste ugljikovodici (pr. n-butan, izobutan, n-propan ili njihove smjese). Korištenje propelenta

smatra se glavnim nedostatkom pjena jer se povećava složenost i smanjuje isplativost proizvodnje takvih oblika. Od pomoćnih tvari u pjenama, osim pogonskih plinova važno je spomenuti i sredstva za pjenjenje te pojačivače i stabilizatore pjene. Sredstvo za pjenjenje – pjenilo (eng. *foaming agent – foamer*) je tvar koja kada je otopljena u tekućini na nju prenosi sposobnost stvaranja pjene i čiji dodatak u formulaciju je ključan za stvaranje pjene i njezinu postojanost. Sredstva za pjenjenje su amfifilne molekule čiji hidrofilni dio se u vodenoj otopini orijentira od vode što dovodi do njihove adsorpcije na graničnoj površini otopina/zrak (stvaranje micela u otopini) i smanjenja površinske napetosti i povećanja površinskog tlaka. Veće vrijednosti površinskog tlaka i manje vrijednosti površinske napetosti ne rezultiraju uvijek pjenama veće sposobnosti očuvanja pjene. Pojačivači pjene (eng. *foam booster*) su tvari koje povećavaju moć pjenjenja. Većina pojačivača su spojevi koji sadrže kemijske skupine alkoholnih amida masnih kiselina (pr. dietanolamid oleinske kiseline, dietanolamid koko-masne kiseline, polidietanolamid polikarboksilne kiseline). Dodatak određenih polimera u pjene, primjerice derivati celuloze ili ksantan guma, također mogu povećati postojanost pjene. Također, prilikom razvoja lijeka potrebno je obratiti pažnju i na sredstva protiv pjenjenja (antipjenilo; eng. *anti-foaming agent*), na tvari koje sprječavaju stvaranje pjene ili znatno smanjuju postojanost pjene, primjerice ulja, alkoholi ili organska otapala. Sredstva protiv pjenjenja narušavaju sustav potreban za stvaranje pjene, primjerice dodatak kapljica ulja uzrokuje promjenu u površinskoj napetosti i raskidanje lamela (tankog sloja tekućine koji je nastao slaganjem mjehura) (34).

Emulzije su višefazni sustavi najmanje dviju tekućina koje se međusobno ne miješaju, od kojih je jedna tekućina disperzna faza koja je raspršena u obliku kapljica u drugoj fazi, tzv. kontinuiranoj fazi (disperzijsko sredstvo) (35). Možemo ih podijeliti na jednostavne (U/V emulzija i V/U emulzija) i višestruke emulzije (U/V/U emulzija i V/U/V emulzija). Kod U/V emulzija uljna faza je dispergrana u vodenoj fazi, a kod V/U emulzija voda ili vodena otopina je dispergirana u uljnoj fazi. Složeni sustavi U/V/U i V/U/V prikazani su na slici 4.

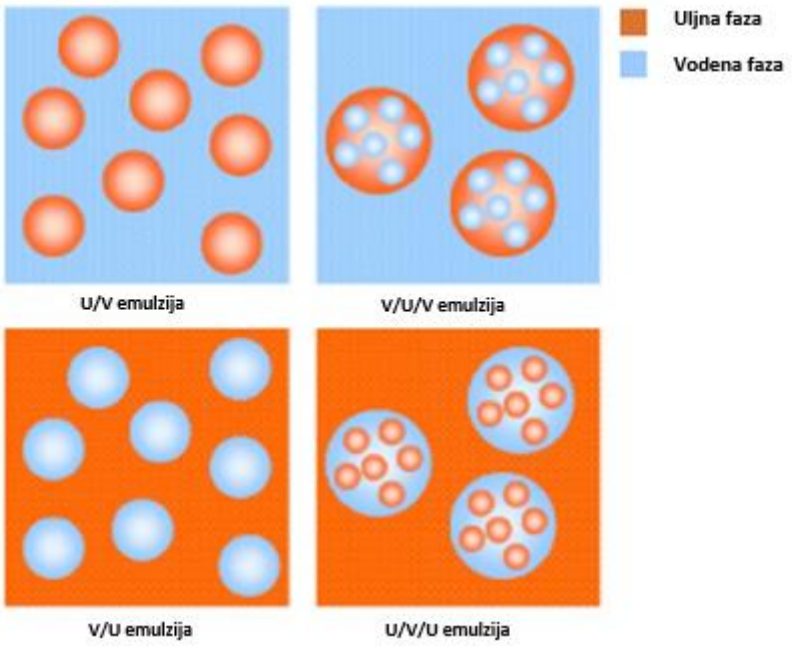
Emulzije se stabiliziraju uz pomoć pomoćnih tvari koje imaju ulogu sredstva za emulgiranje, a koje sprječavaju nakupljanje manjih kapljica disperzne faze u veće kapljice i u konačnici odvajanje faza

tako što se nakupljaju na graničnoj površini ulje/voda (35). Sredstva za emulgiranje možemo podijeliti u tri skupine:

(i) Pravi emulgatori - površinski aktivne tvari (smanjuju površinsku napetost što pridonosi stabilnosti; anionski, kationski, neiogeni emulgatori; pr. natrij laurilsulfat, cetostearol);

(ii) Pseudoemulgatori - hidrofilni koloidi (stvaraju multimolekularni sloj oko dispergiranih kapljica što pridonosi stabilnosti; pr. arapska guma, metilceluloza, karbokisimetilceluloza);

(iii) Netopljivi emulgatori - fino raspršene krute čestice (čvrste čestice manje veličine od disperzne faze stvaraju film na granici faza; koloidne gline i metalni hidroksidi; pr. aluminijev hidroksid).



Slika 4. Tipovi emulzija (36)

Suspenzija za kožu je disperzijski sustav u kojem je kruta netopljiva ili teško topljiva tvar disperzna faza raspršena u tekućem disperzijskom sredstvu. Ovisno o veličini krutih čestica možemo ih podijeliti na koloidne suspenzije čija je veličina čestica manja od 1 μm i grube suspenzije čija je veličina čestica veća od 1 μm (37).

Prema Aloku i suradnicima pomoćne tvari koje se koriste u suspenzijama su (38):

- sredstvo za prilagođavanje pH / sredstva za puferiranje;
- sredstvo za močenje;
- anorganske krutine;
- anorganske gline (sredstva za sekvestiranje);
- antioksidansi;
- konzervansi;
- sredstva za poboljšavanje okusa;
- polioli.

S obzirom da su suspenzije manje zastupljene kao farmaceutski oblici u lijekovima za dermalnu primjenu, primjer je i samo jedan odobreni lijek u RH (Dercome Clear 40 mg/g suspenzija za kožu), gore navedene pomoćne tvari nisu obrazlagane.

Sprejevi za kožu su pripravci za kožu koji se formiraju od kapljica otopine koja sadrži otopljenu djelatnu tvar. Kapljice se u osnovi formiraju prolaskom otopine kroz sklop mlaznica pri čemu nastaju kapljice otopine koje sadrže otopljenu djelatnu tvar (35). U RH je odobreno 8 lijekova farmaceutskog oblika sprej za kožu.

Otopine za kožu su najčešće vodeni tekući pripravci koji sadržavaju jednu ili više djelatnih tvari. Otopine mogu biti nezasićene, zasićene i prezasićene ovisno o količini otopljene djelatne tvari u otopini pri određenoj temperaturi. Otopine za kožu su najčešće nezasićene otopine, s obzirom da kod zasićenih i prezasićenih otopina promjenom temperature može doći do variranja količine otopljene djelatne tvari i posljedično do predoziranja (35). Osim vodenih pripravaka u kojima se kao otapalo koristi voda u otopinama za kožu se mogu nalaziti i druga otapala kao što su alkoholi i polioli. Konzervansi i antioksidansi su također pomoćne tvari koje se mogu nalaziti u otopinama za kožu. Najzastupljenije pomoćne tvari u gore navedeni odobrenim lijekovima su, pročišćena voda, etanol, izopropilni alkohol i natrijev hidroksid. Natrijev hidroksid se u većini odobrenih lijekova koristi kao

pomoćna tvar za prilagođavanje pH, dok se pročišćena voda, etanol i izopropilni alkohol koriste kao otapalo. Pročišćena voda koja se koristi u lijekovima za dermalnu primjenu je voda koja se koristi za pripravu svih sterilnih i apirogenih lijekova, osim u slučaju kada je drukčije obrazloženo i odobreno. Može se dobiti destilacijom, ionskom izmjenom ili nekim drugim prikladnim postupkom iz vode koja je u skladu sa regulatornim zahtjevima za vodu za humanu primjenu (39).

Prašci za primjenu na koži su pripravci koji se sastoje od čvrstih, slobodnih, suhih čestica različitog stupnja usitnjenosti koji mogu sadržavati jednu ili više djelatnih tvari, s ili bez pomoćnih tvari. Dolaze u obliku jednodoznih i višedoznih prašaka koji ne smiju sadržavati onečišćenja te se prilikom njihove proizvodnje poduzimaju mjere kako bi se osigurala prikladna veličina čestica i mikrobiološka kakvoća (40). U RH je odobren samo jedan lijek u farmaceutskom obliku prašak, Tyrosur 1 mg/g prašak za kožu.

Flasteri za kožu su elastični pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari nanesenih u ujednačenom sloju na prikladnu podlogu načinjenu od prirodnih ili sintetskih materijala. Adhezivni sloj prekriven je prikladnom zaštitnom folijom koja se uklanja prije primjene flastera. Flasteri za kožu su izrađeni da zadržavaju djelatnu tvar u bliskom kontaktu s kožom kako bi djelatna tvar djelovala lokalno (29). Versatis 5% medicinski flaster je jedini lijek odobren u RH u obliku ljekovitog flastera.

Iako se prema podjeli lijekova za topikalnu primjenu ne spominju farmaceutski oblici štapić za kožu i ljekoviti naljepak, u Hrvatskoj je odobren po jedan lijek od navedenih farmaceutskih oblika (Viranti 5% štapić za kožu i Itami 140 mg ljekoviti naljepak). Štapići su čvrsti pripravci štapićastog ili koničnog oblika koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari koje su otopljene ili raspršene u prikladnoj podlozi koja se može otopiti ili rastaliti na tjelesnoj temperaturi (41). Dok su ljekoviti naljepci elastični pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari. Izrađeni su tako da djelatna tvar može polako apsorbirati ili imati zaštitni učinak ili djelovati kao keratolitik. Sastoje se od adhezivne podloge od prirodnih ili sintetskih materija na koju je jedna ili više djelatnih tvari nanesena u ujednačenom sloju. Adhezivni sloj je prekriven zaštitnom trakom koja se uklanja prije primjene naljepka na kožu. Izrađuju

se u različitim veličinama izravno prilagođenim njihovoj namjeni ili većih površina s mogućnošću rezanja na manje dijelove (29).

3.4 Regulatorni aspekti pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu

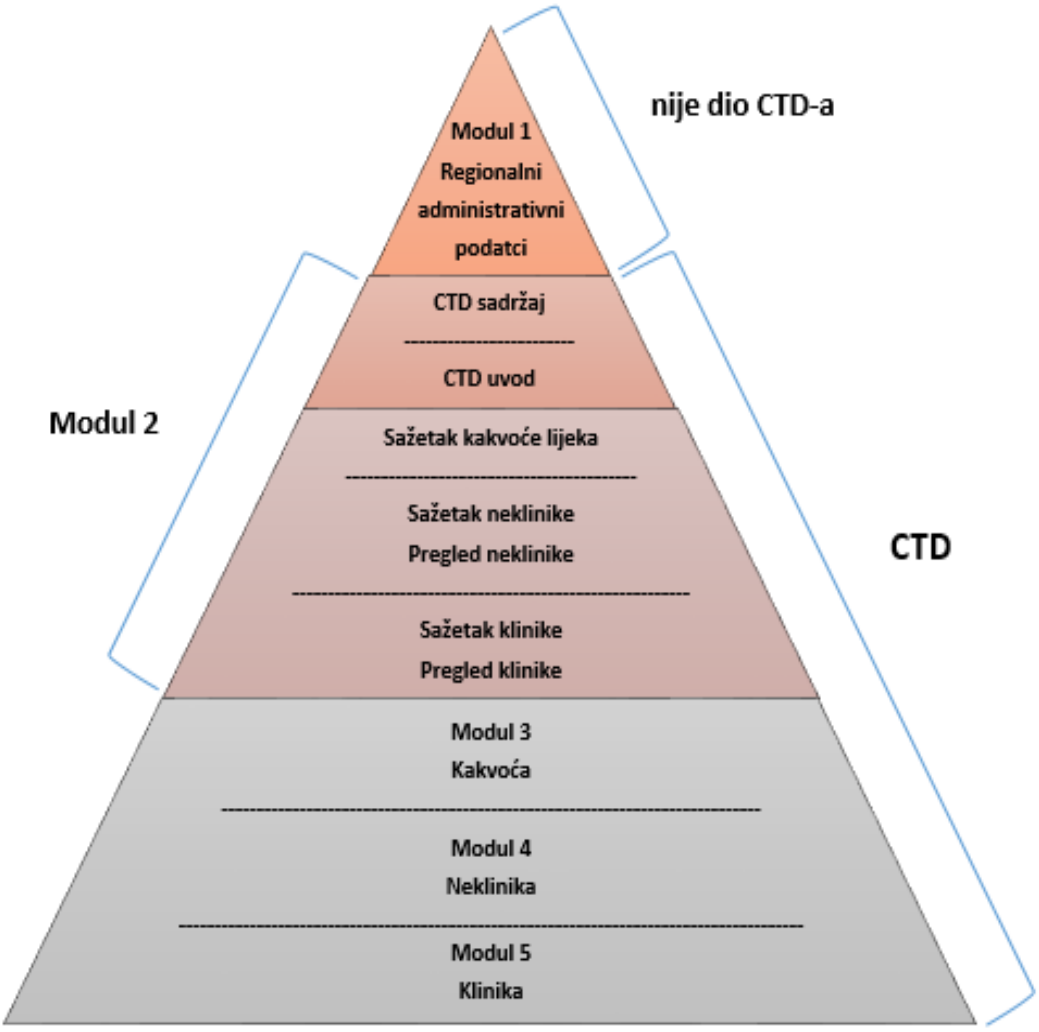
Službeni početci farmaceutske regulative u EU započinju prije 50-ak godina direktivom 65/65/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa u odnosu na lijekove, izdanom 26. siječnja 1965. godine nakon Talidomidske katastrofe u kojoj je kao posljedica nuspojava talidomida rođeno gotovo 10 000 djece sa oštećenjima i deformacijama, pri čemu su postavljeni pravni okviri farmaceutske regulative i načelo da se na tržište mogu staviti samo lijekovi koji su dobili odobrenje za stavljanje lijekova u promet. (42)(43). Iz direktive 65/65/EEZ proizašla je i trenutačno odobrena zakonska osnova za lijekove za humanu primjenu, direktiva 2001/83/EZ (11).

U EU odobrenje za stavljanje humanog lijeka u promet moguće je dobiti putem nacionalnog postupka (NP), postupka međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranog postupka (DCP) i centraliziranog postupka (CP) koji su opisani u direktivi 2001/83/EZ, uredbi Europske komisije 726/2004/EZ o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor nad lijekovima za humanu i veterinarsku primjenu te uputi za podnositelje zahtjeva *Notice to Applicant, Medical product for human use, Volume 2A Procedures for marketing authorisation* (11)(44)(45). U Hrvatskoj direktiva 2001/83/EZ i uredba 726/2004/EZ implementirane su u Zakon o lijekovima (Narodne novine br. 76/13. i 90/14.) i u Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine br. 83/13.) (14)(46). Agencija za lijekove i medicinske proizvode ili Europska komisija daju odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH.

Dokumentaciju koju je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za lijekove za humanu primjenu u Europskoj uniji propisana je Annex-om I direktive 2001/83/EZ i uputom za podnositelje zahtjeva *Notice to Applicant (NTA), Medical product for human use, Volume 2B Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)* (47). Uputom za podnositelje zahtjeva obuhvaćeni su i vodiči za kakvoću (ICH M4Q(R1)), sigurnost (M4S(R2)) i efikasnost (M4E(R2)) lijeka koji su izdani od strane Međunarodne konferencije za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za

stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu (ICH) te je prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja potrebno razmotriti ICH-ove vodiče zajedno sa uputom za podnositelje (48).

Prema direktivi i uputi za podnositelje, dokumentacija za davanje odobrenja, tzv. zajednički tehnički dokument (CTD) podijeljena je u 5 modula ovisno o sadržaju (slika 1) (48):



Slika 5. Struktura CTD-a (prilagođeno prema literaturnom navodu (47))

Ukratko, osnovne značajke svakog od modula u CTD-u su:

Modul 1:

- sadrži administrativne podatke o lijeku i nacionalno specifične zahtjeve (pr. obrazac prijave, uputa o lijeku, sažetak opisa svojstava o lijeku, označavanje, informacije o stručnjacima...)

- ne smatra se dijelom CTD-a

Modul 2:

- sadrži preglede i sažetke modula 3 (kakvoća lijeka), 4 (neklinički podatci) i 5 (klinički podatci) pripremljene od strane iskusnih i kvalificiranih stručnjaka
- sastoji se od 7 cjelina: CTD sadržaj, CTD uvod, sažetak kakvoće lijeka, pregled neklinike, pregled klinike, sažetak neklinike i sažetak klinike

Modul 3:

- sadrži podatke o kakvoći lijeka (podatci o djelatnoj tvari, pomoćnim tvarima i lijeku), tzv. CMC podatci
- opisuje kvalitetu lijeka

Modul 4:

- sadrži podatke o nekliničkim ispitivanjima lijeka (neklinička izvješća) kojima se opisuje sigurnost lijeka

Modul 5:

- sadrži podatke o kliničkim ispitivanjima lijeka (klinička izvješća) kojima se opisuje učinkovitost lijeka

Informacije o pomoćnim tvarima u zajedničkom tehničkom dokumentu propisane su smjernicom *Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) izdane od strane EMA-e s posebnim naglaskom na antioksidansima, konzervansima, otapalima i sredstva za povećanje permeabilnosti (Annex 2 i 3 smjernice) (9). Općeniti prikaz razlika regulatornih informacija koje je potrebno dostaviti za djelatnu tvar i pomoćnu tvar u postupku davanja odobrenja za lijekove za humanu primjenu u EU prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Regulatorne informacije za djelatnu tvar i pomoćne tvari u postupku davanja odobrenja za lijek (47)(49)

Regulatorna informacija	Djelatna tvar	Farmakopejska pomoćna tvar	Nova pomoćna tvar
Učinkovitost	+*	-	-
Sigurnost	+*	-	+
Kakvoća	+	+	+
CMC dokumentacija	+	-	+
FRC	+/-	+/-	+/-

*za generičke lijekove informacije preuzete od referentnog lijeka

Prema direktivi 2001/83/EZ i smjernici podatci o pomoćnim tvarima navode se u sljedećim dijelovima dosjea:

- 3.2.P.1 Opis i sastav lijeka (*Description and Composition of the Drug Product*)
- 3.2.P.2 Farmaceutski razvoj (*Pharmaceutical Development*)
- 3.2.P.3.2 Proizvodna receptura (*Batch Formula*)
- 3.2.P.4.1 Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar (*Specification*)
- 3.2.P.4.2 Analitički postupci (*Analytical Procedures*)
- 3.2.P.4.3 Validacija analitičkih postupaka (*Valifation of Analytical Procedures*)
- 3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar (*Justification of Specification*)
- 3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog i životinjskog podrijetla (*Excipients of Human and Aminal Origin*)
- 3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari (*Novel Excipients*)
- 3.2.P.5 Provjera kakvoće lijeka (*Control of Drug Product*)
- 3.2.P.8 Stabilnost (*Stability*)
- 3.2.R Regionalne informacije (*Regional Information*)
- 3.2.A.3 Pomoćne tvari (*Excipients*)
- Sažetak opisa svojstava lijek (*Summary of Product Characteristics*), Označavanje (*Labelling*) i Uputa o lijeku (*Package Leaflet*)

3.2.P.1 Opis i sastav lijeka (eng. *Description and Composition of the Drug Product*) sadrži informacije o lijeku te popis svih komponenti lijeka, tj. popis svih pomoćnih tvari zajedno s količinom svake od pomoćnih tvari, uključujući i količinu tvari u suvišku, njihovom ulogom u lijeku, stupnjem čistoće i odgovarajućim standardom kojim se ispituje kakvoća pojedine komponente lijeka. U slučaju da naziv pomoćne tvari nije uobičajen, uz naziv pomoćne tvari navodi se i komercijalni naziv. Za pomoćne tvari koje se koriste i u lijekovima i u hrani u dijelu 3.2.P.1 navodi se i E broj, primjerice za pomoćnu tvar titanijev dioksid navodi se E broj E171. E broj je broj koji se koristi za identifikaciju aditiva koji se dodaju u hranu i za koje se pokazalo da su sigurni i odobreni za upotrebu u hrani u EU (10)(47).

U dodatku I smjernice *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medical product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) navedeni su različiti tipovi pomoćnih tvari i njihovi zahtjevi. Prema dodatku I smjernice pomoćne tvari koje su smjesa komponenti navode se u potpunom kvantitativnom i kvalitativnom sastavu svake od komponenti smjese. Izuzetak od navođenja kvantitativnog i kvalitativnog sastava smjese pomoćne tvari su pomoćne tvari koje se koriste kao poboljšivači okusa kojima je potrebno navesti samo kvalitativni sastav.

3.2.P.2 Farmaceutski razvoj (eng. *Pharmaceutical Development*) sadrži informacije o razvojnim studijama koje su provedene s ciljem razvoja stabilnog farmaceutskog oblika koji može isporučiti terapijsku koncentraciju lijeka na mjesto djelovanja, te kako bi se utvrdila formulacija lijeka, proizvodni proces, primarno i sekundarno pakiranje, mikrobiološka svojstva i upute za upotrebu lijeka (47)(50)(51).

U dijelu 3.2.P.2 za pomoćne tvari navodi se(10)(47)(50)(51):

- obrazloženje izbora svake od pomoćnih tvari u lijeku, njihove količine i svojstava koji mogu utjecati na lijek, pr. na stabilnost lijeka. Eksperimentalne podatke koji opravdavaju izbor određene pomoćne tvari potrebno je uključiti u dokumentaciju. Prema smjernici *Guideline on*

excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medical product (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) i dodatku II, posebnu pažnju potrebno je posvetiti antimikrobnim konzervansima i antioksidansima. S obzirom da antioksidansi i antimikrobni konzervansi spadaju u kemijsku skupinu koja može utjecati na žive stanice njihova se upotreba može povezati s određenim rizicima kod ljudi te se njihova upotreba treba opravdati, odnosno izbjegavati, osobito u lijekovima za pedijatrijsku populaciju. Za svaki od konzervansa i antioksidansa potrebno je navesti razlog odabira tijekom razvoja lijeka i obrazloženje za odabir, dokaz sigurnosti (bibliografski i/ili eksperimentalni podatci, osim u slučaju kada se rad o dobro poznatim antioksidansima i antimikrobnim konzervansima koji su se ranije koristili za isti put primjene i u istim koncentracijama) i učinkovitosti, opisati metode za kontrolu navedene pomoćne tvari u lijeku, skladištenje i detalje koje je potrebno navesti u označavanju lijeka.

- dokaz kompatibilnosti pomoćnih tvari s djelatnom tvari i s drugim pomoćnim tvarima s obzirom da sve komponente lijeka dolaze u izravan kontakt jedna s drugom. Nekompatibilnost komponenti lijeka, odnosno neželjena interakcija pomoćnih tvari s djelatnom tvari ili nekom drugom pomoćnom tvari u formulaciji može rezultirati promjenama u fizičkim (pr. promjena boje), kemijskim (pr. stvaranje kompleksa što dovodi do sporijeg oslobađanja djelatne tvari iz lijeka prilikom primjene), mikrobiološkim ili terapijskim svojstvima lijeka što nije poželjno u razvoju lijeka. U razvoju generičkih lijekova, u slučaju korištenja istih pomoćnih tvari kao kod referentnog lijeka, potrebno je posebnu pažnju obratiti na činjenicu da pomoćne tvari različitih dobavljača i stupnja čistoće mogu imati različita onečišćenja koja mogu utjecati na stabilnost, odnosno kompatibilnost lijeka. S obzirom da ne postoji općenita metoda za ispitivanje kompatibilnosti postoji nekoliko pristupa od kojih su računalna metoda temeljena na predviđanjima kemijske kompatibilnosti i metoda koja se temelji na pripremi binarne smjese djelatne tvari i pomoćne tvari i njihovom podvrgavanju izotermalnim stresnim uvjetima (IST) jedne od najčešće korištenih metoda (52). Prema smjernici *Note for guidance on development pharmaceuticals* (CPMP/QWP/155/96) studije stabilnosti su zadovoljavajući dokaz kompatibilnosti pomoćnih tvari.

- u slučaju korištenja novih pomoćnih tvari navode se detaljne informacije o sastavu, funkciji i sigurnosti nove pomoćne tvari, tj. potrebno je dostaviti potpunu sigurnosnu i toksikološku procjenu podataka. Smjernica *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituent* propisuje da je za pomoćne tvari koje se prvi put spominju u farmaceutskom pripravku potrebno dostaviti odgovarajuće toksikološke i farmakološke podatke te podatke o sigurnoj primjeni u ljudi kako bi se dokazalo da je primijenjena pomoćna tvar biološki neaktivna i sigurna. U tablici 6 prikazan je popis ispitivanja koje je potrebno provesti za nove pomoćne tvari koje se koriste u lijekovima za topikalni/transdermalni put primjene koji je objavio IPEC-ov Europski odbor za sigurnost (23)(53).

Tablica 6. Popis ispitivanja za nove pomoćne tvari (23)(53)

Test	Zahtjev
Korak 0:	
ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje)	R
Korak 1, osnovni podatci*:	
Akutna oralna toksičnost	R
Iritacija očiju	R
Iritacija kože	R
Osjetljivost kože	R
Akutna parenteralna toksičnost	-
Evaluacija mjesta primjene	R
Plućna osjetljivost	-
Fototoksičnost/Fotoalergija	C
AMES test	R
Oštećenje kromosoma	R
Mikrojezgra	R
28-dnevna toksičnost (2 vrste) za namijenjeni put primjene	R
Dodatni podatci: **kratkotrajna upotreba i upotreba srednje duljine trajanja ***	
90-dnevna toksičnost (najprikladnija vrsta)	R
Teratologija (animalni model štakora i kunića)	R
Ispitivanje genotoksičnosti	R
Dodatni podatci: **dugotrajna i kronična upotreba***	

6-9 mjesečna kronična toksičnost (animalni model glodavca, ne-glodavca)	C
Segment I	R
Segment II	C
Fotokarcinogenost	C
Karcinogenost	C

R – potrebno provesti ispitivanje; C – provođenje ispitivanja ovisi o rezultatima drugih ispitivanja
*opseg ispitivanja ovisi o uvjetima i trajanju izlaganja (osnovno – manje od 2 tjedna; kratkotrajno i srednje duljine trajanja – 2 do 6 tjedana; dugotrajno – više od 6 tjedana)

3.2.P.3.2 Proizvodna receptura (eng. *Batch Formula*) sadrži popis djelatnih i pomoćnih tvari koje se koriste u proizvodnom procesu, njihove količine za jednu seriju lijeka uključujući suviške tvari te reference na standarde kakvoće za djelatnu tvar i za svaku od navedenih pomoćnih tvari.

3.2.P.4.1 Zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar (eng. *Specification*) sadrži informacije o provjeri kakvoće pomoćnih tvari (popis zahtjeva kakvoće, vrijednosti zahtjeva kakvoće i referenci za metode prema kojima se određeni zahtjev kakvoće ispituje). Zahtjevi kakvoće za pomoćnu tvar potvrđuju prihvatljivost pomoćne tvari za određenu namjenu u lijeku, a kako bi se osigurala proizvodnja kvalitetnih i sigurnih lijekova provode se rutinska ispitivanja pomoćnih tvari prema postavljenim zahtjevima kakvoće (47)(54).

Zahtjeve kakvoće za pomoćnu tvar možemo podijeliti u tri skupine:

Pomoćne tvari opisane u Europskoj farmakopeji ili u nacionalnoj farmakopeji članice EU

Kod pomoćnih tvari koje su opisane u Ph.Eur. u dijelu 3.2.P.4.1 navodi se referenca na farmakopeju (važeće izdanje). Monografija pomoćne tvari sadrži zahtjeve kakvoće i druge zahtjeve kakvoće koji su potrebni za zadovoljavanje kakvoće i sigurnosti pomoćnih tvari. U slučaju da se monografija navedena u farmakopeji odnosi na cijelu grupu materijala, pr. polimere, potrebno je uključiti specifičan zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar te u dio 3.2.P.4.4 uključiti odgovarajuće obrazloženje zahtjeva kakvoće.

Monografije pomoćnih tvari uglavnom sadrže sljedeće informacije (22):

- naziv monografije;

- službeni naziv pomoćne tvari (općepoznati naziv pomoćne tvari u industriji);
- zahtjev kakvoće za sadržaj pomoćne tvari (najčešće izražen u postotcima);
- pakiranje i skladištenje (posebni uvjeti zaštite pomoćnih tvari);
- označavanje (posebni zahtjevi za razlikovanje različitih stupnjeva čistoće pomoćnih tvari kao što su molekulska masa, popis prisutnih aditiva...);
- opis pomoćne tvari (kemijska struktura, molekulska masa, fizički oblik i topljivost);
- identifikacija (ispitivanja s kojim se potvrđuje identitet pomoćne tvari);
- sastav (ispitivanja kojima se potvrđuje sastav drugih komponenti prisutnih u pomoćnoj tvari, pr. onečišćenja, ostatna otapala, organske i anorganske komponente, teški metali...);
- sadržaj (ispitivanje kojim se kvantificira sadržaj pomoćne tvari);
- ostala ispitivanja (pr. pH, sadržaj konzervansa, bakterijskih endotoksina...).

Dodatno, prema smjernici *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medical product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) za pomoćne tvari koje su navedene u farmakopeji potrebno je navesti i fizičke karakteristike i karakteristike pomoćnih tvari koje su vezane uz funkcionalnost pomoćnih tvari. Karakteristike pomoćnih tvari vezane uz funkcionalnost (FRC) su fizička (pr. morfologija čestica, veličina čestica, polimorfizam, gustoća, nasipna gustoća...) i kemijska svojstva (pr. kemijska inkompatibilnost, polimerna kompozicija...) pomoćnih tvari koja mogu utjecati na njihovu funkcionalnost. Primjerice u slučaju upotrebe pomoćne tvari laktoza monohidrat kao punila/otapala u krutim farmaceutskim oblicima veličina čestica te nasipna i protresna gustoća mogu utjecati na funkcionalnost laktoze monohidrat. U općem poglavlju 5.15 Ph.Eur. opisano je kako koristiti FRC sekciju u monografijama pomoćnih tvari. Važno je napomenuti da je FRC sekcija u monografijama informativna i nije obavezni dio Ph.Eur. monografije pomoćnih tvari, ali uvelike pomaže identifikaciji odgovarajuće kakvoće i čistoće pomoćne tvari za željenu specifičnu namjenu, te je korisno oruđe u razvojnoj strategiji nekog lijeka (9)(55).

Da bi monografija neke od pomoćnih tvari bila dodana u Ph.Eur. potrebno je da se ta pomoćna tvar nalazi u lijeku koji je prethodno dobio odobrenje za stavljanje lijeka u promet i da pomoćna tvar u tom trenutku nije zaštićena patentom. Na zahtjev nekoliko zemalja na sastanku komisije Europske

farmakopeje koji se održava svake dvije godine, komisija uključuje novu pomoćnu tvar u svoj radni program i dodjeljuje ga stručnoj skupini koja kontaktira proizvođače pomoćne tvari u želji da proizvođači pomoćne tvari dostave zahtjeve kakvoće, metode ispitivanja i uzorke pomoćne tvari na temelju koje stručna skupina priprema radnu verziju monografije. Radna verzija monografije se zatim daje na javno razmatranje nakon čega slijedi odobravanje monografije i uvrštavanje u Ph.Eur. (22).

Pomoćne tvari koje su uključene u Ph.Eur. mogu imati **Ovjernicu Europske farmakopeje** (CEP; COS), izdanu od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM) za određenog proizvođača, kojoj je uloga dokazati da se određena tvar u skladu sa Ph.Eur. te sa vodičem *Guideline on summary of Requirements for active substances in the quality part of the dossier* (CPMP/QWP/297/97 Rev 1), odnosno da se određena tvar može kontrolirati odgovarajućom Ph.Eur. monografijom (49). Ako se određena tvar kontrolira i dodatnim ispitivanjima, izuzev navedenih u monografiji, ta ispitivanja se navode na CEP-u. Osim „kemijskog" CEP-a postoji i TSE CEP koji se odnosi na tvari životinjskog podrijetla kod kojih postoji rizik od prijenosne spongiformne encefalopatije (TSE) i koji pokazuje da je pomoćna tvar u skladu sa zahtjevima općeg poglavlja 5.2.8 Ph.Eur. *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* koje govori o smanjivanju rizika od prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijeka (56)(57). Poglavlje 5.2.8 je u potpunosti u skladu sa *EMEA NfG on Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products* (EMA/410/01, rev. 3) (56). Važno je napomenuti da TSE CEP ne potvrđuje da je kvaliteta pomoćne tvari u skladu sa Ph.Eur., te da pomoćna tvar može imati zajednički „kemijski" i TSE CEP. U slučaju posjedovanja CEP-a relevantne sekcije dosjea se zamjenjuju referencama na Ph.Eur. ovjernicu, a ovjernica se prilaže u 3.2.R dio dokumentacije.

<u>Pomoćne tvari opisane u farmakopejama trećih zemalja</u>

U slučaju da se pomoćna tvar ne navodi u Ph.Eur. ili u nekoj od nacionalnih farmakopeja zemalja EU prihvaća se farmakopeja trećih zemalja (pr. USP-NF farmakopeja, Japanska farmakopeja i sl.). U tom slučaju, u dijelu 3.2.P.4.1 navodi se referenca na farmakopeju trećih zemalja, a u dijelu 3.2.P.4.4 navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće u skladu sa općom monografijom Ph.Eur. 2034 *Substances*

for Pharmaceutical use i procjenom rizika kakvoće tvari i njegove namjeravane upotrebe (9)(58). Također, prema direktivi 2001/83/EZ, potrebno je dostaviti presliku monografije treće zemlje, validaciju analitičkih ispitivanja koji su navedeni u monografiji i prijevod u slučaju da navedeni tekst nije na engleskom jeziku.

Pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopejama

Za pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopejama navode se zahtjevi kakvoće koji su potrebni za zadovoljavanje kakvoće i sigurnosti pomoćne tvari, a koji su utvrđeni na temelju niza ispitivanja kao što su fizička karakterizacija, identifikacija, ispitivanja čistoće (mikrobiološke i kemijske čistoće), sadržaja, pakiranja, označavanja, skladištenja i sl. Prilikom utvrđivanja zahtjeva kakvoće potrebno je obratiti pažnju i na željeni put primjene lijeka (9).

Europski parlament i Vijeće je 23. travnja 2009. godine donijelo Direktivu 2009/35/EZ o bojilima koja se mogu dodavati lijekovima te prilikom uspostavljanja zahtjeva kakvoće za pomoćne tvari koji se koriste kao bojila potrebno je zadovoljiti navedene zahtjeve u Direktivi. Prema Direktivi 2009/35/EZ navodi se da u pogledu zdravlja nema razloga da se bojila odobrena za upotrebu u hrani ne odobre i za upotrebu u lijekovima te se poziva na Prilog 1. Direktive 94/36/EZ o bojilima odobrenim za upotrebu u hrani i Prilog Direktivi Komisije 95/45/EZ o utvrđivanju posebnih kriterija čistoće koji se odnose na upotrebu bojila u hrani (59)(60)(61). S obzirom da je 16. prosinca 2008. godine izglasana Uredba (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća o prehrambenim aditivima koja je stupila na snagu 10. siječnja 2010. godine i kojom je Direktiva 94/36/EZ stavljena izvan snage prilikom uspostavljanja zahtjeva kakvoće za pomoćne tvari koje se koriste kao boje u lijekovima potrebno je obratiti pažnju i na Uredbu (EZ) br. 1333/2008. o prehrambenim aditivima, Uredbu komisije (EU) br. 1129/2011 od 11. studenoga 2011. o izmjeni Priloga II. Uredbe (EZ) br. 1333/2008 i Uredbu Komisije (EU) br. 231/2012 od 09. ožujka 2012. godine o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilozima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 (62)(63)(64).

Prilikom definiranja zahtjeva kakvoće za pomoćne tvar potrebno je obratiti pažnju i na ICH-ovu smjernicu *Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and*

new drug products: chemical substances (CPMP/ICH/367/96) čije smjernice iako se direktno ne odnose na pomoćne tvari mogu primijeniti na iste, osobito za parametar mikrobiološka čistoća (54). Također, potrebno je obratiti pažnju i na ICH smjernicu *Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents* prema kojoj podatci i zahtjevi za ostatna otapala u pomoćnim tvarima moraju biti u skladu (65).

U dosjeu, u CTD dokumentaciji, u dijelu 3.2.P.4 može se nalaziti jedan ili više pdf dokumenata koji obuhvaćaju dijelove dokumentacije koji se odnose na provjeru kakvoće jedne ili svih pomoćnih tvari (3.2.P.4.1 - 3.2.P.4.6) u lijeku.

3.2.P.4.2 Analitički postupci (eng. *Analytical Procedures*) sadrži informacije o metodama koje se koriste u ispitivanju kakvoće pomoćnih tvari, ukoliko je primjenjivo. Kod farmakopejskih metoda potrebno je navesti referencu na određenu monografiju. Referenca za farmakopejsku metodu navodi se uz zahtjev kakvoće u dijelu 3.2.P.4.1. U slučaju ako se za ispitivanje jednog ili više parametara zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar koristi metoda opisana u farmakopeji neke od zemalja EU ili se koristi izmijenjena Ph.Eur. metoda potrebno je dostaviti detaljne informacije o metodi i dokaz da je metoda ekvivalentna farmakopejskoj metodi. Također, kod nefarmakopejskih metoda potrebno je dostaviti detaljan opis metode tako da se metoda može procijeniti i da ju drugi analitičar može ponoviti. Opis metode treba sadržavati načela metode, detalje opreme koja se koristi za analizu, uvjete ispitivanja, sažetak postupka analize i pripreme uzoraka za analizu, korištene referentne standarde, formule za izračunavanje rezultata analize i kopije kromatograma ili spektara (9)(47).

3.2.P.4.3 Validacija analitičkih postupaka (eng. *Validation of Analytical Procedures*) sadrži informacije o validaciji metoda kojom se određuje i dokumentira prikladnost analitičke metode za određenu analitičku primjenu, ukoliko je primjenjivo (47). Izvedbene značajke validacije, odnosno parametri koji pomažu oko izbora optimalne metode i služe pri odlučivanju o njezinoj primjenjivosti pri specifičnim mjerenjima analita su: točnost, preciznost (ponovljivost, srednja preciznost i

obnovljivost), selektivnost/specifičnost metode, granica dokazivanja, granica određivanja, linearnost, radno područje i izdržljivost (robusnost) metode. Kombinacijom izvedbenih značajki validacije oblikuje se plan validacije za željenu metodu, a izbor izvedbenih značajki validacije ovisi o tipu metode i njezinoj svrsi, tako se pr. za određivanje sadržaja ispituju točnost, ponovljivost, srednja preciznost, obnovljivost, specifičnost, linearnost i radno područje. Za razliku od nefarmakopejskih metoda, Ph.Eur. metode su validirane u skladu sa općeprihvaćenim znanstvenim načelima i trenutačnim preporukama za validaciju analitičkih metoda te ih nije potrebno ponovo validirati i dostavljati validacijsko izvješće regulatornoj agenciji, osim ako u farmakopeji za određenu metodu i namjenu metode nije navedeno drukčije (66).

3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće za pomoćnu tvar (eng. *Justification of Specification*) sadrži obrazloženje zahtjeva kakvoće koji je naveden u dijelu 3.2.P.4.1. U slučaju korištenja Ph.Eur. pomoćne tvari ili pomoćne tvari iz farmakopeje neke od zemalja EU nije potrebno dostavljati obrazloženje zahtjeva kakvoće, osim u slučaju kada monografija pokriva cijelu grupu materijala. Za sve dodatne parametre koji se ne navode u farmakopeji potrebno je dostaviti obrazloženje (pr. za veličinu čestica). Dodatno, u slučaju korištenja dobro poznatih pomoćnih tvari (pr. pomoćne tvari koje se koriste u drugim sličnim lijekovima dugi niz godina, bez značajnih promjena u karakteristikama i svojstvima) također nije potrebno dostaviti obrazloženje zahtjeva kakvoće (9)(47).

3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog i životinjskog podrijetla (eng. *Excipients of Human and Animal Origin*) u slučaju kada pomoćna tvar potječe od tkiva i izlučevina životinja koje su podložne zarazi prijenosnom spongiformnom encefalopatijom sadrži informacije (pr. izvor, zahtjev kakvoće, opis provedenih ispitivanja, sigurnosne virusne podatke...) o virusnoj sigurnosti i riziku od zaraze TSE-om u skladu sa općim poglavljima iz Ph.Eur.: 5.1.7 *Viral Safety* i 5.2.8 *Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medical Products* (9)(56)(67). Detaljnije informacije o virusnoj sigurnosti i riziku od TSE-a navode su u dijelu

3.2.A.2. Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima (eng. *Adventitious Agents Safety Evaluations*).

3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari (eng. *Novel Excipients*) sadrži informacije o novim pomoćnim tvarima, tj. o pomoćnim tvarima koje se prvi put koriste u lijeku ili se prvi put koriste za željeni put primjene. Za nove pomoćne tvari potrebno je dostaviti informacije vezane uz porijeklo pomoćne tvari, uključujući ime i adresu proizvođača, podatke o proizvodnji i postupku pročišćavanja, kemijsku strukturu, u slučaju da je pomoćna tvar sastavljena od smjese spojeva potrebno je navesti i kvantitativni i kvalitativni sastav, fizička i kemijska svojstva, metode ispitivanja identiteta i čistoće pomoćne tvari, validacije analitičkih metoda, prikaz rezultata analiza serija pomoćnih tvari, informacije o dodatnim ispitivanjima (pr. mikrobiološki testovi), informacije o kontaminacijama, prisutnosti nepoznatih tvari i ostatnih otapala te informacije vezane uz funkciju i upotrebu pomoćne tvari u formulaciji lijeka (9). Prema smjernici *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medical product* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) kod novih pomoćnih tvari i smjesa pomoćnih tvari potrebno je uzeti u obzir i (9):

- sve bibliografske informacije o kemiji, toksikologiji i području u kojem je nova pomoćna tvar korištena;
- odredbe vezane uz aditive u hrani (svi kriteriji koji se temelje na toksikološkim podatcima);
- međunarodne zahtjeve kakvoće (FAO/WHO/JECFA) i drugu dostupnu literaturu i smjernice (pr. Food Chemical Codex);
- za lijekove koji se koriste za dermalnu primjenu, informacije o tvarima koje se koriste u kozmetičkim proizvodima;
- podatke o toksikologiji nove pomoćne tvari u skladu s doznim oblikom i putem primjene lijeka.

Dodatne i detaljnije informacije navode se i u dijelu **3.2.A.3 Pomoćne tvari**. Prema smjernici *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal*

Products (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) i uputi *Notice to Applicant (NTA), Medical product for human use, Volume 2B Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)* detaljne informacije o sadržaju dokumentacije u dijelu 3.2.A.3 nisu navedene (9)(47).

3.2.P.5 Provjera kakvoće lijeka (eng. *Control of Drug Product*) u slučaju korištenja pomoćnih tvari koje imaju ulogu antioksidansa i antimikrobnih konzervansa dio 3.2.P.5.1 zahtjev kakvoće za lijek treba sadržavati parametar vezan uz ispitivanja svakog antioksidansa i antimikrobnih konzervansa prisutnih u lijeku kako bi se osigurala učinkovitost antimikrobnih konzervansa i antioksidansa tijekom cijelog roka valjanosti lijeka (9).

3.2.P.8 Stabilnost (eng. *Stability*) sadrži informacije o kakvoći djelatne tvari/lijeka tijekom vremena pod utjecajem različitih okolišnih uvjeta kao što su temperatura, vlaga i svijetlost te razdoblju ponovnog testiranja djelatne tvari/ roku valjanosti lijeka i uvjetima čuvanja. S obzirom da fizičko-kemijska svojstva lijeka djelomično ovise i o stabilnosti pomoćnih tvari u slučaju da se u formulaciji lijeka nalaze i antimikrobni konzervansi i antioksidansi, potrebno ih je ispitat u trenutku puštanja lijeka u promet i tijekom roka valjanosti kako bi se osigurala učinkovitost antimikrobnih konzervansa i antioksidansa tijekom cijelog roka valjanosti (9).

3.2.R Regionalne informacije (eng. *Regional Information*) sadrži dodatne informacije koje su specifične za svaku regiju u kojoj se želi dobiti odobrenje za stavljanje lijeka u promet u skladu sa odgovarajućim regionalnim smjernicama. Općenito prema uputi za podnositelje zahtjeva *Notice to Applicant (NTA), Medical product for human use, Volume 2B Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD)* dio 3.2.R sadrži informacije o: shemi validacije procesa proizvodnje lijeka, medicinskim uređajima, CEP-ove i detaljne informacije o lijekovima koji u svojoj proizvodnji koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog podrijetla (tvari sa TSE rizikom) (47). U skladu sa Prilogom I direktive 2001/83/EC vezane uz lijekove koje u svojoj proizvodnji koriste tvari

životinjskog i/ili ljudskog podrijetla koje sadrže posebne mjere koje se odnose na sprječavanje prijenosa TSE-a: u svakom koraku proizvodnje podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost tvari životinjskog i/ili ljudskog podrijetla sa smjernicom o minimalizaciji rizika od prijenosa TSE-a *Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products* (EMA/410/01 rev.3) za smanjenje rizika prijenosa TSE-a putem lijeka (68). Dokaz usklađenosti može se potvrditi i TSE CEP-om koji se navodi u ovom dijelu dosjea.

Za sve lijekove koji koriste tvari životinjskog podrijetla koje su pokriveni smjernicom o minimalizaciji rizika od prijenosa TSE potrebno je ispuniti i uključiti u dio 3.2.R tablicu A „*Materials of animal origin covered by the Note for Guidance oncminimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal product"* koja se nalazi u smjernici o minimalizaciji rizika i sadrži informacije o proizvođaču tvari životinjskog podrijetla, vrsta i tkivo iz kojeg je tvar, zemlja podrijetla životinje, informaciju o TSE CEP-u u slučaju posjedovanja i informaciju o ulozi tvari životinjskog podrijetla u lijeku (pr. djelatna tvar, pomoćna tvar, reagens...) (47)(68).

U slučaju korištenja tvari životinjskog podrijetla koje nisu pokrivene smjernicom o minimalizaciji rizika od prijenosa TSE potrebno je ispuniti tablicu B *„Other materials of animal origin"* koja se također nalazi u smjernici o minimalizaciji rizika i sadrži informacije o proizvođaču tvari životinjskog podrijetla, vrsta i tkivo iz kojeg je tvar, zemlja podrijetla životinje i informaciju o ulozi tvari životinjskog podrijetla u lijeku (pr. djelatna tvar, pomoćna tvar, reagens...) (47)(68).

U slučaju korištenja tvari ljudskog podrijetla potrebno je ispuniti tablicu C „*Albumin and other human tissue derived materials*" koja se nalazi u smjernici za minimalizaciju rizika i sadrži informacije o dobavljaču, tkivu iz koje je tvar dobivena, država donatora, da li tvar posjeduje odobrenje za stavljanje na tržište, ako da u kojoj državi i informaciju o ulozi tvari (pr. djelatna tvar, pomoćna tvar...) (47)(68).

1.3.1 Sažetak opisa svojstava lijek (eng. *Summary of Product Characteristics*; SmPC), Označavanje (eng. *Labelling*; Lab) i Uputa o lijeku (eng. *Package Leaflet*; PIL) sadrže informacije

o lijeku na službenom jeziku/cima države u kojoj je ishođeno rješenje za stavljanje lijeka u promet. EMA je na svojim stranicama objavila predloške za SmPC, PIL i Lab na svim jezicima EU (uključujući Norveški i Islandski) koji moraju biti u skladu sa Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku (QRD) i sadržavati točno određene informacije o lijeku (69).

Prema članku 59. Direktive 2001/83/EZ potrebno je sve pomoćne tvari navesti u uputi o lijeku i navesti sve značajne informacije o pomoćnim tvarima koje su važne za sigurnu i učinkovitu upotrebu lijeka. Dodatno, isti članak Direktive propisuje da sve informacije navedene u PIL-u moraju biti u skladu sa informacijama navedenim u SmPC lijeka. Nadalje, prema članku 54. (d) Direktive 2001/83/EC sve pomoćne tvari koje se nalaze u pripravcima za parenteralnu, topikalnu i okularnu primjenu, potrebno je navesti na vanjskom označavanju lijeka (11).

Navođenje pomoćnih tvari u SmPC-u, PIL-u i Lab-u mora biti u skladu s pravilima koja su navedena u smjernici *Notice to applicants, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* (CPMP/463/00) (10):

1. Zaštićena imena se ne navode za pojedine pomoćne tvari već je potrebno navesti preporučeno međunarodno nezaštićeno ime (INN), ime navedeno u Ph.Eur. odnosno u nedostatku navedenog potrebno je navesti ime koje je uobičajeno u farmaceutskoj industriji.
2. Potrebno je navesti E brojeve za pomoćne tvari koje ih imaju. U tekstovima označavanja pomoćne tvari je moguće navesti samo uz pomoć E broja, uz uvjet da je potpuni naziv pomoćne tvari sa svojim E brojem naveden u PIL-u.
3. Zaštićeni okusi ili mirisi mogu biti navedeni pod općim nazivima, kao što su „okus naranče“ i „miris citrusa“. U tom slučaju je potrebno navesti glavne komponente koje su poznate i komponente s poznatim učinkom.
4. Nazivi kemijski modificiranih pomoćnih tvari moraju biti navedene na način da ne dovode u zabunu s kemijski nemodificiranim pomoćnim tvarima (pr. prethodno želatinizirani škrob).
5. Pomoćne tvari koje služe za prilagođavanje pH moraju se navesti uz napomenu da se radi o sredstvima za prilagodbu pH (pr. klorovodična kiselina za prilagođavanje pH).

6. Sve komponente složenih i smjesa pomoćnih tvari moraju biti naznačene u skladu sa općenitim opisnim izrazima.

Dodatak smjernice, čije je revidirano izdanje objavljeno u listopadu 2017. godine, propisuje dodatne informacije koje je potrebno navesti u PIL-u, kao što su ime pomoćne tvari, put primjene, prag iznad kojeg je potrebno navesti podatke u tablici (primjerice, u slučaju praga „nula“ potrebno je navesti propisane podatke u svim slučajevima), informacije koje se navode u uputi o lijeku i dodatni komentari bitni za pomoćnu tvar (70). Pomoćne tvari s poznatim učinkom koje se koriste za topikalnu primjenu navedene su u tablici 7 (71). U vanjskom označavanju za pomoćne tvari s poznatim učinkom uz navedenu pomoćnu tvar navodi se i rečenica „*see leaflet for further information*“. Dodatak smjernice revidiran je u listopadu 2017. godine i svi tekstovi se unutar 3 godine trebaju uskladiti sa izmijenjenim podatcima. Na stranicama EMA-e za svaku pomoćnu tvar s poznatim učinkom nalazi se dokumenti koji sadrže informacije o sadržaju koji je potrebno uključiti u uputu o lijeku i znanstvenu pozadinu pripremljenu od strane Radne skupina za pomoćne tvari (ExcpDG) (70).

Prilikom izrade dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet potrebno je obratiti pažnju na sve smjernice i direktive koje su objavljene od strane EMA-e i EK. Također, potrebno je proučiti i smjernice izdane od strane ICH te reference na koje se gore navedene smjernice referiraju. U slučaju nedostatka smjernica objavljenih na području EU potrebno je proučiti i smjernice objavljene u trećim zemljama (pr. u SAD-u).

Tablica 7. Pomoćne tvari s poznatim učinkom u lijekovima za dermalnu primjenu i podatci za uputu o lijeku (prilagođeno literaturnom navodu (71))

POMOĆNA TVAR	PUT PRIMJENE LIJEKA	PRAG	PODATAK KOJI TREBA NAVESTI U UPUTI O LIJEKU	NAPOMENE
Aprotinin	Topikalno	Nula	Može uzrokovati reakcije preosjetljivosti ili teške alergijske reakcije.	U ovom slučaju topikalna primjena se odnosi na mjesta s kojih lijek može dospjeti u krvotok (npr. rane, tjelesne šupljine itd.).
Kikirikijevo ulje	Svi	Nula	<Lijek> sadrži kikirikijevo ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte primjenjivati ovaj lijek.	Pročišćeno kikirikijevo ulje može sadržavati proteine kikirikija. Monografija Europske farmakopeje ne uključuje ispitivanje ostatnih proteina. SmPC: navesti kao kontraindikaciju.
Peruanski balzam	Topikalno	Nula	Može uzrokovati kožne reakcije.	
Benzalkonijev klorid	Svi	Nula	Ovaj lijek sadrži x mg benzalkonijevog klorida u jednoj <doznoj jedinici><jedinici volumena><, što odgovara x mg/<težina>< volumen>>.	
	Za kožu	Nula	Benzalkonijev klorid može nadražiti kožu. Ako dojite, nemojte primjenjivati ovaj lijek na dojke jer ga dojenče može unijeti s mlijekom.	Ne očekuje se da će primjena tijekom trudnoće i laktacije biti povezana sa štetnim učincima kod majke jer je apsorpcija benzalkonijevog klorida putem kože minimalna. Nije za primjenu na sluznicu.
Benzoatna kiselina (E 210) i benzoati **npr.:** **Natrijev benzoat (E 211)** **Kalijev benzoat (E 212)**	Svi	Nula	Ovaj lijek sadrži x mg benzoatne kiseline/soli benzoatne kiseline u jednoj <doznoj jedinici><jedinici volumena><, što odgovara x mg/<težina>< volumen>>.	
	Topikalno	Nula	<Benzoatna kiselina/sol benzoatne kiseline> može uzrokovati lokalni nadražaj.	Može uzrokovati neimunološki posredovane rane kontaktne reakcije putem mogućeg kolinergičkog

				mehanizma.
	Topikalno	Nula	<Benzoatna kiselina/sol benzoatne kiseline> može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).	Apsorpcija kroz nezrelu kožu novorođenčadi je značajna.
Benzilni alkohol	Svi	Nula	Ovaj lijek sadrži x mg benzilnog alkohola u jednoj <doznoj jedinici><jedinici volumena><, što odgovara x mg/<težina>< volumen>>. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.	
	Topikalno	Nula	Benzilni alkohol može uzrokovati blagi lokalni nadražaj.	
Bergamotovo ulje (sadrži bergapten)	Topikalno	Nula	Može povećati osjetljivost na UV zrake (prirodne i umjetne).	Ne odnosi se na slučajeve kada je dokazano da bergapten nije prisutan u ulju.
Boratna kiselina (i borati)	Svi	1 mg B/dan *	Nemojte davati djeci mlađoj od 2 godine jer ovaj lijek sadrži bor i može umanjiti plodnost u budućnosti.	* 1 mg B (bora) = 5,7 mg boratne kiseline. Vidjeti dokument Q&A (EMA/CHMP/619104/2013) za daljnje izračune. Količina bora po dobnoj skupini koja može umanjiti plodnost u slučaju prekoračenja: Dob Granica sigurne primjene < 2 godine 1 mg B/dan < 12 godina 3 mg B/dan < 18 godina** 7 mg B/dan ≥ 18 godina** 10 mg B/dan ** Ova količina može također škoditi
	Svi	3 mg B/dan *	Nemojte davati djeci mlađoj od 12 godina jer ovaj lijek sadrži bor i može umanjiti plodnost u budućnosti.	
	Svi	3 mg B/dan *	Nemojte davati djeci mlađoj od 18 godina jer ovaj lijek sadrži bor i može umanjiti plodnost u budućnosti. Ako ste trudni, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek jer sadrži bor koji može škoditi Vašem djetetu.	

				nerođenom djetetu.
Bronopol	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	
Butilhidroksianizol (E 320)	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.	
Butilhidroksitoluen (E 321)	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.	
Cetilni i stearilni alkohol uključujući cetilni alkohol	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	
Klorokrezol	Topikalno, parenteralno	Nula	Može uzrokovati alergijske reakcije.	
Ciklodekstrini **npr.:** **Alfadeks** **Betadeks (E 459)** **γ-ciklodekstrin** **Sulfobutileter-β- ciklodekstrin (SBE-β-CD)** **Hidroksipropilbetadeks** **Nasumično metilirani β-ciklodekstrin (RM-β-CD)**	Svi	20 mg/kg/dan	Ovaj lijek sadrži x mg ciklodekstrina u jednoj <doznoj jedinici><jedinici volumena><, što odgovara x mg/<težina>< volumen>>. Nemojte primjenjivati u djece mlađe od 2 godine, osim ako Vam je to preporučio liječnik.	Ciklodekstrini su pomoćne tvari koje mogu utjecati na svojstva (poput toksičnosti ili kožne penetracije) djelatne tvari i drugih lijekova. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i sigurnosne ocjene lijeka, te su jasno navedeni u SmPC-u. Nema dovoljno podataka o učincima ciklodekstrina u djece < 2 godine. Stoga je potrebno procijeniti omjer koristi/rizika za svakog bolesnika zasebno. Na temelju ispitivanja u životinja i iskustva u ljudi, ne očekuju se štetni učinci ciklodekstrina pri dozama ispod

				20 mg/kg/dan.
Dimetilsulfoksid	Topikalno	Nula	Može nadražiti kožu.	
Formaldehid	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	
Mirisi koji sadrže alergene*	Topikalno	Nula	Ovaj lijek sadrži miris s <alergenom(ima>*. <alergen(i)>* može(mogu) uzrokovati alergijske reakcije.	Osim alergijskih reakcija u senzibiliziranih bolesnika, moguća je senzibilizacija bolesnika koji nisu bili senzibilizirani. Benzilni alkohol je naveden kao jedan od 26 mirisnih alergena, ali se može koristiti i kao pomoćna tvar. Kada se benzilni alkohol koristi kao pomoćna tvar (dodatno uz miris ili ne) vrijedi navod za benzilni alkohol.
Lateks Prirodna guma (lateks)	Svi	Nula	Spremnik ovog lijeka sadrži lateks gumu. Može uzrokovati teške alergijske reakcije.	Nije uobičajena pomoćna tvar, ali smatra se da je upozorenje potrebno.
Ricinusovo ulje, polioksilirano **Ricinusovo ulje, polioksilirano, hidrogenirano**	Topikalno	Nula	Može uzrokovati kožne reakcije	
Organski spojevi žive **Na primjer: Tiomersal Fenilživin(II) nitrat/acetat/borat**	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) i promjenu boje kože.	
Parahidroksibenzoati i njihovi esteri **Na primjer: Etilparahidroksibenzoat (E**	Kroz usta Za oko Topikalno	Nula	Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).	

214) Natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) Propilparahidroksibenzoat Natrijev propilparahidroksibenzoat Metilparahidroksibenzoat (E 218) Natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)				
Propilenglikol (E 1520) i esteri propilenglikola	Svi	1 mg/kg/dan	Ovaj lijek sadrži x mg propilenglikola u jednoj <dozirnoj jedinici><jedinici volumena><što odgovara x mg/<težina><volumen>.	
	Za kožu	50 mg/kg/dan	Propilenglikol može nadražiti kožu. Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece mlađe od 4 tjedna s otvorenim ranama ili velikim područjima raspucale ili oštećene kože (poput opeklina) bez savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom.	
	Za kožu	500 mg/kg/dan	Propilenglikol može nadražiti kožu. Budući da ovaj lijek sadrži propilenglikol, nemojte ga primjenjivati na otvorenim ranama ili velikim područjima raspucale ili oštećene kože (poput opeklina) bez savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom.	
Natrijev laurilsulfat (E 487)	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	
Sojino ulje	Svi	Nula	<Lijek> sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki	U skladu s napomenama za kikirikijevo

Sojino ulje, hidrogenirano			ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.	ulje. U SmPC-u: navesti kao kontraindikaciju
Stearilni alkohol	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	
Lanolin	Topikalno	Nula	Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).	

*mirisni alergeni: 3-metil-4-(2,6,6-trimetil-2-cikloheksen-1-il)-3-buten-2-on, Amilcinamal, Amilcinamilni alkohol, Anizilni alkohol, Benzilni alkohol, Benzilbenzoat, Benzilcinamat, Benzilsalicilat, Cinamal, Cinamilni alkohol, Citral, Citronelol, Kumarin, d-limonen, Eugenol, Farnezol, Geraniol, Heksilcinamaldehid, Hidroksicitronelal, Hidroksimetilpentil-cikloheksenkarboksaldehid, Izoeugenol, Lilial, Linalol, Metilheptinkarbonat, Hrastova mahovina, Obična mahovina

3.5 Izmjene odobrenja nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan je pratiti najnovija znanstvena dostignuća i osigurati da su podatci o lijeku u skladu s najnovijim saznanjima te sukladno uvoditi izmjene u dokumentaciji o lijeku. Izmjene u lijeku u EU su regulirane Uredbom Komisije (EZ) br. 1234/2008 (tzv. Uredba o izmjenama) objavljenom 24. studenog 2008. godine i Uredbom 712/2012 objavljenom 4. kolovoza 2013. godine kojom je Uredba o izmjenama proširena na sva odobrenja za stavljanje lijeka u promet dobivena nacionalnim postupkom, postupkom međusobnog priznavanja, decentraliziranim postupkom i centraliziranim postupkom (72)(73). Uredbom o izmjenama uspostavljen je pravni okvir za izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet i osiguranje visoke razine zaštite zdravlja. U Hrvatskoj izmjene u lijeku regulirane su člancima 50., 51. i 52. Zakona o lijekovima (NN 76/13, 90/14) te glavom III i člancima 26. (pisani zahtjev), 27. (potporna dokumentacija), 28. (izmjena informacija o lijeku), 29. (klasifikacija izmjena; sukladno važećoj smjernici o klasifikaciji izmjena u EU) i 36.(izmjene označavanja lijeka i/ili PIL-a koje nisu povezane s izmjenom SmPC-a) Pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (NN 83/13) (14)(46).

Izmjene u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari nakon dobivanja odobrenja u EU moguće su sukladno Smjernici o klasifikaciji izmjena *Commission guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures* (u daljnjem tekstu: Smjernica o klasifikaciji izmjena) koja donosi detaljnu klasifikaciju izmjena definiranih u Uredbi o izmjenama i detaljno propisuje uvjete za pojedinu vrstu izmjene te dokumentaciju koju je potrebno dostaviti uz zahtjev za izmjenom. Trenutačno odobrena revizija Smjernice o klasifikaciji izmjena stupila je na snagu 04. kolovoza 2013. godine (74).

U dodatku Smjernice o klasifikaciji izmjena navedene su klasifikacije izmjena podijeljene u 4 skupine (74):

1. Administrativne izmjene;

2. Izmjene u kakvoći (izmjene u kakvoći lijeka, izmjene u kakvoći djelatne tvari, izmjene u CEP/TSE/u skladu s monografijom, izmjene u medicinskim proizvodima i izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet na temelju drugih regulatornih postupaka);
3. Izmjene u sigurnosti, djelotvornosti i farmakovigilanciji;
4. Specifične izmjene u PMF-u i VAMF-u.

Izuzev Smjernice o klasifikaciji izmjena, izmjene mogu biti klasificirane sukladno preporuci Koordinacijske grupe za MRP i DCP za lijekove za primjenu na ljudima (CMDh) koji na temelju članka 5. Uredbe predlaže klasifikaciju za izmjene koje nisu obuhvaćene Smjernicom o klasifikaciji izmjena u EU, *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008)*. CMDh-a na temelju zahtjeva nositelja odobrenja predlaže klasifikaciju izmjena i uvrštava ih u tablicu dostupnu na CMDh-ovoj internet stranici (75). Također postoje i nerazvrstane izmjene (tzv. *unforseen*) koje nisu klasificirane Smjernicom o klasifikaciji izmjena u EU i sukladno preporuci CMDh. Takve izmjene se klasificiraju kao *unforseen* izmjene u skladu s preporukom odgovarajućeg regulatornog tijela.

Prema članku 2. Uredbe o izmjenama, izmjene u dokumentaciji mogu biti manje izmjene tip IA, manje izmjene tip IB, velike izmjene tip II, proširenja i hitna sigurnosna ograničenja.

Izmjene tipa IA (prema Uredbi komisije (EZ) br. 1234/2008) su manje izmjene u lijeku s manjim ili neznatnim utjecajem na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka, tzv. „*Do and tell*“ izmjene. Izmjene tipa IA ne zahtijevaju prethodno odobrenje regulatornog tijela i moraju se prijaviti regulatornom tijelu unutar 12 mjeseci od datuma provede izmjene (eng. *implementation date*). Primjer izmjene tipa IA u pomoćnim tvarima je izmjena B.II.c.1 a) *Change in the specification parameters and/or limits of an excipient; Tightening of specification limits* koja se odnosi na izmjenu u parametru u zahtjevu kakvoće za pomoćnu tvar. Smjernica o klasifikaciji izmjena propisuje uvjete koje je potrebno zadovoljiti (u ovom slučaju 4 uvjeta) i dokumentaciju koju je potrebno dostaviti regulatornom tijelu za predmetnu izmjenu. U slučaju ne zadovoljavanja svih uvjeta koji su propisani, predmetna izmjena se ne smatra manjom izmjenom tipa IA, već se navedena izmjena klasificira kao izmjena IB „*by default*“ (IB

B.II.c.1 a). Navedeno vrijedi za sve izmjene tipa IA i IA_{IN} klasificirane Smjernicom o klasifikaciji izmjena.

Izmjene tipa IA_{IN} (prema Uredbi komisije (EZ) br. 1234/2008) su specifične manje izmjene koje ne zahtijevaju prethodno odobrenje regulatornog tijela, ali se izmjena mora prijaviti regulatornom tijelu unutar 2 tjedna od datuma provedbe izmjene. Primjer tipa IA_{IN} izmjene u pomoćnim tvarima je izmjena A.3 *Change in name of the active substance or of an excipient* koja se odnosi na izmjenu naziva pomoćne tvari u lijeku.

Izmjene tipa IB (prema Uredbi komisije (EZ) br. 1234/2008) su tzv „*Tell, wait and do*" izmjene, odnosno manje izmjene koje ne spadaju u manje izmjene tipa IA kao niti u veće izmjene tipa II ili u proširenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Izmjene tipa IB moraju se prijaviti regulatornom tijelu prije datuma provedbe izmjene i mogu se implementirati 30 dana nakon obavijesti o urednom zahtjevu zaprimljenom od nadležnog regulatornog tijela. U slučaju da izmjene klasificirane kao izmjene tipa IA ne zadovoljavaju jedan ili više propisanih uvjeta, izmjenu je potrebno klasificirati kao izmjene tipa IB („*IB by default*"). Primjer izmjene tipa IB u pomoćnim tvarima u lijekovima za dermalnu primjenu je i izmjena B.II.c.2 d) Change in test procedure for an excipient; Other changes to a test procedure (including replacement or addition) koja se odnosi na izmjene u metodi za određivanje parametra navedenog u zahtjevu kakvoće za pomoćnu tvar u lijeku te uključuje i zamjenu i uvođenje nove metode.

Izmjene tipa II (prema Uredbi komisije (EZ) br. 1234/2008) su složene izmjene koje nisu proširenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i koje imaju značajan utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka (tzv. „*Tell and wait prior approval*"). Izmjene tipa II moguće je implementirati nakon ocjene/odobrenja izmjene zaprimljene od nadležnog regulatornog tijela. Prema Smjernici o klasifikaciji izmjena za izmjene tipa II nisu propisani dokumentacija i uvjeti koje je potrebno zadovoljiti. Primjer izmjene tipa II u pomoćnim tvarima je izmjena B.II.c.1 d) *Change in the specification parameters and/or limits of an excipient; Change outside the approved specifications limits range* koja se odnosi na izmjenu u odobrenim granicama zahtjeva kakvoće za pojedini parametar ispitivanja koji se nalazi u zahtjevu kakvoće za pomoćnu tvar.

Proširenja odobrenja (eng. *extension*) su složene izmjene u lijeku koje se zbog svoje složenosti ne mogu klasificirati kao izmjene tipa II. U prilogu I. Uredbe o izmjenama naveden je popis izmjena koje se mogu smatrati kao proširenja dobivenog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, primjerice izmjena u djelatnoj tvari ili izmjena u jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene. Prilikom ocjene izmjene koja je klasificirana kao proširenje odobrenja provodi se evaluacija koja je u skladu s ocjenom dokumentacije koja se provodi prilikom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tj. zahtijevaju pokretanje novog postupka davanja odobrenja.

Hitna sigurnosna ograničenja su izmjene u skladu s člankom 22. Uredbe o izmjenama u kojima u slučaju opasnosti po javno zdravlje ljudi ili okoliša nositelj odobrenja na vlastitu inicijativu poduzima hitne sigurnosne mjere ograničenja te o tome žurno obavještava nadležno regulatorno tijelo.

Prema Smjernici o klasifikaciji izmjena, kvalitativne i kvantitativne izmjene koje imaju utjecaja na pomoćne tvari navedene su u tablici 8.

Tablica 8. Kvalitativne i kvantitativne izmjene koje imaju utjecaja na pomoćne tvari (74)

Klasifikacija izmjene*	Opis izmjene (eng.)	Tip izmjene
A.3	Izmjena u nazivu djelatne ili pomoćne tvari	IA_{IN}
A.4	Izmjena naziva i/ili adrese: proizvođača (uključujući i mjesto provjere kakvoće) ili nositelja ASMF-a; ili dobavljača djelatne tvari, polaznog materijala, reagensa ili međuprodukta koji se koriste u proizvodnji djelatne tvari (ako je naveden u dokumentaciji) za koju Ph.Eur. ovjernica nije dio dokumentacije; ili proizvođača nove pomoćne tvari (ako je naveden u dokumentaciji)	IA
A.7	Izostavljanje mjesta proizvodnje (djelatne tvari, međuprodukta ili lijeka, mjesta opremanja lijeka, proizvođača odgovornog za puštanje lijeka u promet, mjesta provjere kakvoće lijeka, ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili pomoćne tvari (ako je navedeno u dokumentaciji)	IA
B.II.a.3	Izmjena u sastavu (pomoćnim tvarima) lijeka:	
	a) Izmjena u sastavu poboljšivača okusa ili boje	
	1. Uvođenje, izostavljanje ili zamjena	IA_{IN}
	2. Povećanje ili smanjenje	IA
	b) Druge pomoćne tvari	
	1. Manja prilagodba kvantitativnog sastava lijeka s obzirom na pomoćne tvari	IA
	2. Kvalitativna i kvantitativna izmjena jedne ili više pomoćnih tvari koja može imati značajan utjecaj na sigurnost, kvalitetu i učinkovitost medicinskog proizvoda	II
	3. Izmjena koja se odnosi a biološke/imunološke proizvode	II
	4. Nova pomoćna tvar koja uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog podrijetla za čiju procjenu su potrebni podatci o virusnoj sigurnosti i TSE riziku	II
	5. Izmjena koja je potkrijepljena studijama bioekvivalencije	II
	6. Zamjena pomoćne tvari s komparabilnom pomoćnom tvari istih funkcionalnih karakteristika i sličnog stupnja	IB
B.II.c.1	Izmjena u odobrenom parametru u zahtjevu kakvoće i/ili u odobrenim granicama prihvatljivosti za parametar u zahtjevu kakvoće za pomoćnu tvar	
	a) Sužavanje odobrenih granica	IA
	b) Uvođenje novog parametra u zahtjev kakvoće zajedno s odgovarajućom metodom	IA

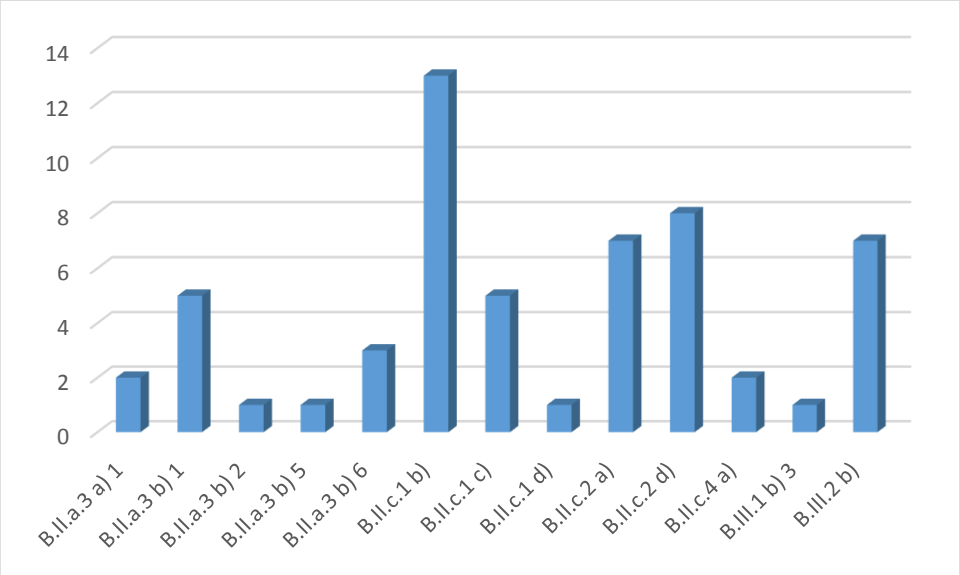
	c) Izostavljanje neznačajnog parametra iz zahtjeva kakvoće (pr. izostavljanje zastarjelog parametra)	IA
	d) Izmjena izvan odobrenih granica prihvatljivosti	II
	e) Izostavljanje parametra koji ima značajan utjecaj na cjelokupnu kakvoću lijeka iz zahtjeva kakvoće	II
	f) Uvođenje ili zamjena (izuzev bioloških i imunoloških proizvoda) parametra u zahtjev kakvoće zajedno s odgovarajućom metodom	IB
	g) U slučaju kada ne postoji Ph. Eur. monografija ili monografija nacionalne farmakopeje zemalja EU za pomoćnu tvar, izmjena iz vlastitog („*in-house*“) zahtjeva kakvoće u zahtjev kakvoće neslužbene farmakopeje ili farmakopeje treće zemlje	IB
B.II.c.2	Izmjena u metodi ispitivanja za pomoćnu tvar	
	a) Manja izmjena u odobrenoj metodi ispitivanja	IA
	b) Izostavljanje metode ispitivanja u slučaju kada postoji odobrena alternativna metoda	IA
	c) Značajna izmjena u ili zamjena biološke / imunološke / imunokemijske metode ispitivanja ili metode koja koristi biološki reagens	II
	d) Druge izmjene u metodi ispitivanja (uključujući zamjenu ili uvođenje metode ispitivanja)	IB
B.II.c.3	Izmjena u izvoru pomoćne tvari ili reagensa s TSE rizikom	
	a) Iz materijala sa TSE rizikom u materijal biljnog ili sintetičkog podrijetla	
	1. Za pomoćne tvari ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke / imunološke djelatne tvari ili u biološkom / imunološkom lijeku	IA
	2. Za pomoćne tvari ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke / imunološke djelatne tvari ili u biološkom / imunološkom lijeku	IB
	b) Izmjena ili uvođenje materijala s TSE rizikom ili zamjena materijala s TSE rizikom s drugim materijalom s TSE rizikom koji nije pokriven TSE ovjernicom	II
B.II.c.4	Izmjena u sintezi ili prinosu ne-farmakopejske pomoćne tvari (kada je opisana u dokumentaciji) ili nove („*novel*“) pomoćne tvari	
	a) Manja izmjena u sintezi ili prinosu ne-farmakopejske pomoćne tvari ili nove („*novel*“) pomoćne tvari	IA
	b) Izmjena koja utječe na zahtjev kakvoće ili izmjena u fizičko-kemijskim svojstvima pomoćne tvari koja može utjecati na kakvoću lijeka	II
	c) Pomoćna tvar je biološka / imunološka tvar	II
B.II.g.1	Uvođenje novog dizajna ili proširenje odobrenog dizajna za lijek koji se odnosi na:	

	b) Metode ispitivanja za pomoćne tvar / međuprodukte i/ili lijek	II
B.III.1	Uvođenje nove ili ažurirane Ph. Eur. ovjernice ili izostavljanje Ph.Eur. ovjernice: Za djelatnu tvar Za polazni materijal / reagens / međuprodukt koji se koristi u proizvodnji djelatne tvari Za pomoćnu tvar **a)** Ph.Eur. ovjernica odgovarajuće Ph.Eur. monografije **1.** Nova ovjernica odobrenog proizvođača **2.** Ažurirana ovjernica odobrenog proizvođača **3.** Nova ovjernica novog proizvođača (zamjena ili uvođenje dodatne) **4.** Izostavljanje ovjernice (u slučaju više ovjernica po materijalu) **b)** TSE ovjernica za djelatnu tvar / polazni materijal / reagens / međuprodukt / ili pomoćnu tvar **2.** Nova ovjernica za polazni materijal / reagens / ili pomoćnu tvar novog ili odobrenog proizvođača **3.** Ažuriranje ovjernice odobrenog proizvođača **4.** Izostavljanje ovjernice (u slučaju više ovjernica po materijalu) **5.** Nova / ažurirana ovjernica odobrenog proizvođača / novog proizvođača koji koristi materijale humanog ili životinjskog podrijetla za koje je potrebna procjena rizika s obzirom na potencijalna onečišćenja s neželjenim agensima	 IA_{IN} IA IA_{IN} IA IA IA IA II
B.III.2	Izmjena usklađivanja sa Ph.Eur. ili nacionalnom farmakopejom država članica **a)** Izmjena zahtjeva kakvoće bivše nefarmakopejske tvari kako bi u potpunosti bila u skladu sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom država članica **2.** Pomoćna tvar / polazna sirovina djelatne tvari **b)** Izmjena usklađivanja sa odgovarajućom Ph. Eur. monografijom ili monografijom nacionalne farmakopeje država članica **c)** Izmjena u zahtjevu kakvoće iz nacionalne farmakopeje država članica Ph.Eur.	 IA IA IA
B.II.c (Art. 5)	z) Detalji o učestalosti ispitivanja pomoćnih tvari smatraju se GMP problemom, stoga se sve detaljne informacije o učestalosti ispitivanja pomoćnih tvari u farmaceutsko-kemijskom dijelu dokumentacije (Modul 3) trebaju izostaviti izmjenom tipa IB	IB

	1.z) Uvođenje alternativnog dobavljača pomoćne tvari norfluran / HFA što, zbog upotrebe različitih metoda ispitvanja, rezultira razlikama u parametrima zahtjeva kakvoće i/ili odobrenim granicama za pomoćnu tvar između odobrenog i novog proizvođača	IB
	3. z) Izmjena izvora pomoćne tvari koja vjerojatno neće predstavljati rizik od kontaminacije TSE-om	IA
B.III.2.z) (Art. 5)	Usklađivanje sa Ph. Eur. i izostavljanje referenci na interne metode ispitivanja i šifri metoda ispitivanja za djelatnu tvar, pomoćnu tvar, polazne sirovine djelatne tvari i materijala primarnog pakiranja	IA
N/A (Art. 5)	Izmjene dobavljača pomoćne tvari bez TSE rizika i bez izmjene zahtjeva kakvoće. Trenutačno odobreni dobavljači navode se samo u dijelu 3.2.P.4.1 na certifikatu analize pomoćnih tvari	N/A

*pr. izmjena u sastavu/pomoćnim tvarima u lijeku koja se odnosi na smanjenje ili povećanje količine pomoćne tvari koja ima ulogu boje ili arome klasificirana je kao izmjena B.II.a.3 a) 2.

Prema podatcima dostupnim u bazi HALMED-a za lijekove za dermalnu primjenu u razdoblju od 01.07.2013. do 19.01.2018. godine odobreno je 56 izmjena koje se odnose na izmjene u pomoćnim tvarima. Pregled broja izmjena prema klasifikaciji odobrenih u RH za lijekove za dermalnu primjenu prikazan je na slici 6.



Slika 6. Pregled broja izmjena odobrenih u RH za lijekove za dermalnu primjenu prema podatcima dostupnim u bazama HALMED-a

Prema dostupnim podatcima, najzastupljenija izmjena u lijekovima za dermalnu primjenu je izmjena tip IA B.II.c.1 b) *Change in the specification parameters and/or limits of an excipient. Addition of a new specification parameter to the specification with its corresponding test method* koja se odnosi na uvođenje parametra u zahtjev kakvoće za pomoćnu tvar. Također, iz gore prikazanog dijagrama i broja izmjena možemo zaključiti da izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijekovima za dermalnu primjenu nisu česte.

4 Rasprava

Lijekovi za dermalnu primjenu su tekući, polučvrsti ili čvrsti farmaceutski oblici čija je prednost u odnosu na druge puteve primjene jednostavnost i selektivnost dostave lijeka na željeno mjesto, suradljivost pacijenata (način primjene prikladan za samoliječenje), izbjegavanje metabolizma, izbjegavanje fluktuacije u razini lijekova i sl. Ovisno o željenom mjestu djelovanja lijekove koji se primjenjuju na kožu možemo razvrstati na topikalne pripravke koji djeluju lokalno i zadržavaju se u strukturama kože i transdermalne pripravke koji djeluju sistemski pri čemu koža djeluje kao put primjene.

U lijekovima za dermalnu primjenu pomoćne tvari čine više od 90% sadržaja farmaceutskog oblika lijeka i imaju različite funkcionalne uloge pa njihov odabir uvelike ovisi radi li se o lijeku s lokalnim ili sistemskim učinkom. Također, odabir pomoćnih tvari u lijekovima za dermalnu primjenu uvelike ovisi o farmaceutskom obliku lijeka. Pomoćne tvari posjeduju svojstva koja znatno mogu utjecati na niz svojstava lijeka; primjerice, reguliranje topljivosti i bioraspoloživosti djelatne tvari u organizmu, reguliranje prodiranja djelatne tvari u kožu, održavanje kemijske i mikrobiološke stabilnosti, održavanje pH i osmolarnosti tekućih formulacija. S obzirom da bioraspoloživost djelatne tvari na mjestu djelovanja lijeka za lokalnu primjenu, u ovom slučaju primjena na kožu, uvelike ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima pomoćnih tvari pridaje im se posebna pažnja prilikom razvoja lijeka. Klasificirati se mogu na osnovu različitih parametara, kao što su dostupne sigurnosne informacije, struktura pomoćnih tvari, podrijetlo pomoćnih tvari, funkcija pomoćnih tvari i put primjene lijeka. Zbog velike raznolikosti pomoćnih tvari teško ih je klasificirati na osnovu jednog parametra. Njihov razvoj i razvoj tehnologije dovodi do sve složenijih pomoćnih tvari što dodatno otežava klasifikaciju pomoćnih tvari. Neke od uloga pomoćnih tvari na temelju funkcije u lijekovima za dermalnu primjenu su: pomoćne tvari koje se koriste za formiranje polučvrste strukture, antimikrobni konzervansi, antioksidansi, emolijensa, podloge, sredstva za geliranje, sredstva za emulgiranje, pogonski plinovi, sredstva za pjenjenje, sredstva za prilagođavanje pH, otapala. U lijekovima za dermalnu primjenu, a i u ostalim putevima primjene, posebna pažnja pridaje se pomoćnim tvarima koje imaju ulogu

antimikrobnih konzervansa i antioksidansa. Posebni zahtjevi za te pomoćne tvari navedeni su u smjernici *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006). Lijekovi za dermalnu primjenu su uglavnom opremljeni u višedozne spremnike što dovodi do većeg kontakta lijeka sa vanjskim čimbenicima (pr. mikroorganizmima) koji mogu utjecati na stabilnost lijek. Većina lijekova za dermalnu primjenu u svojoj formulaciji sadrže i vodu što je pogodno za rast i razvoj mikroorganizama. Odgovarajućim pomoćnim tvarima, primjerice antioksidansima i konzervansima, i njihovom kontrolom kakvoće može se spriječiti rast mikroorganizama, smanjiti vanjskih utjecaji i očuvati stabilnost lijeka tijekom višestruke upotrebe. Iako antioksidansi i konzervansi imaju pozitivan utjecaj na stabilnost lijeka zbog svoje uloge i podrijetla (kemijske skupina koje su najčešće štetne za žive stanice) postoji određeni rizik kod upotrebe kod ljudi te njihova upotreba zahtjeva posebno obrazloženje.

Detaljne informacije o pomoćnim tvarima koje je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU propisani su u smjernici *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products* (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006). Nadalje, prema smjernici *Notice to applicants, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* (CPMP/463/00) i prema članku 54. (d) Direktive 2001/83/EC sve pomoćne tvari sadržane u formulaciji lijeka za parenteralnu, topikalnu i okularnu primjenu moraju biti navedene na vanjskom pakiranju lijeka, uputi o lijeku i sažetku opisa svojstava lijeka s obzirom da se lijekovi za dermalnu primjenu primjenjuju izravno na kožu pri čemu pomoćne tvari koje se nalaze u formulaciji lijeka mogu nadražiti kožu (pr. dimetilsulfoksid), izazvati kožne reakcije (pr. benzalkonijev klorid), alergijske reakcije (pr. klorkrezol) ili povećati osjetljivost kože na UV zračenje (pr. ulje bergamota). Nadalje, pomoćne tvari koje se prvi put spominju u farmaceutskom pripravku prema smjernici *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituent* u dokumentaciji o lijeku trebaju sadržavati odgovarajuće toksikološke i farmakološke podatke te podatke o sigurnoj primjeni u ljudi kako bi se dokazalo da je primijenjena pomoćna tvar biološki

neaktivna i sigurna. Odgovarajući toksikološki, farmakološki podatci i sigurnosni podatci značajni su za sigurnu, efikasnu i učinkovitu primjenu lijeka.

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan je pratiti najnovija znanstvena dostignuća i osigurati da su podatci o lijeku u skladu s najnovijim saznanjima te sukladno uvoditi izmjene u dokumentaciji o lijeku. Izmjene u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari nakon dobivanja odobrenja moguće su sukladno Smjernici o klasifikaciji izmjena *Commission guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures*" i u skladu s preporukom CMDh *Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008*. Prema članku 2. Uredbe o izmjenama, izmjene u dokumentaciji mogu biti manje izmjene tipa IA, manje izmjene tipa IB, velike izmjene tipa II, proširenja odobrenja i hitna sigurnosna ograničenja. Navedena Smjernica o klasifikaciji izmjena u EU je u upotrebi od 2013. godine i kao takva je nepromijenjena od tad što ukazuje na činjenicu da, iako je svaki lijek i njegova proizvodnja različita, jako dobro pokriva sve izmjena koje imaju utjecaj na lijek, a samim time i na izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijeku. U prilog činjenici da navedena smjernica dobro pokriva se izmjene u pomoćnoj tvari ide i popis od samo 5 izmjena koje su preporučene od strane CMDh. Prema podatcima dostupnim u bazama HALMED-a izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijekovima za dermalnu primjenu nisu česte. U razdoblju od 01.07.2013. godine do 19.01.2018. godine u RH odobreno je samo 56 izmjena. Mali broj izmjena ukazuje na činjenicu da su pomoćne tvari u lijekovima za dermalnu primjenu kvalitetne, sigurne za primjenu u željenoj formulaciji i učinkovite u smislu svoje uloge u lijeku. Većina izmjena odnosi se na izmjene u zahtjevu kakvoće što je uvelike posljedica razvoja novih metoda i novih spoznaja o kakvoći i sigurnosti pomoćnih tvari. U budućnosti ne bi trebalo doći do većeg broja izmjena u pomoćnim tvarima u odnosu na dosadašnji broj izmjena.

5 Zaključak

U prošlosti sva pažnja farmaceutske industrije i regulatornih tijela uglavnom je bila usmjerena na djelatnu tvar, a pomoćne tvari su smatrane u potpunosti inertne tvari koje nemaju utjecaja na djelatnu tvar, a samim time i na organizam što se nije pokazalo točnim. U današnje vrijeme poznata su brojna funkcionalna svojstava pomoćnih tvari koja uvelike mogu utjecati na brojne značajke lijeka. To je posebno važno u slučajevima kada se lijekovi izravno primjenjuju na barijeru preko koje se odvija prijenos lijeka, a kao što je primjena lijeka na kožu. U tom je slučaju obim i brzina prijenosa djelatne tvari iz farmaceutskog oblika lijeka rezultat složenog međudjelovanja djelatne tvari, podloge i kože. Na takva međudjelovanja značajno utječu pomoćne tvari sadržane u lijekovima za primjenu na kožu.

Detaljne informacije o pomoćnim tvarima koje je potrebno dostaviti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU propisani su u smjernici Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) pri čemu se posebna pažnja pridaje pomoćnim tvarima koje se koriste u lijekovima za lokalnu primjenu kao što su dermalni lijekovi.

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet može doći do niza izmjena u lijeku koje se odnose na pomoćne tvari. Prema članku 2. Uredbe o izmjenama, izmjene u dokumentaciji mogu biti manje izmjene tipa IA, izmjene tipa IB, velike izmjene tipa II, proširenja odobrenja i hitna sigurnosna ograničenja. Prema podatcima dostupnim u bazi HALMED-a izmjene u pomoćnim tvarima koje se nalaze u lijekovima za dermalnu primjenu nisu česte.

6 Literatura

1. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. Br J Pharmacol. 2015;172(9):2179–2209.

2. Benson HAE, Watkinson AC, editors. Topical and transdermal drug delivery : principles and practice. Wiley; 2011.

3. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? J Pharm Sci. 2016;105(7):2019–2026.

4. Derle ND, Derle DV, Bele MH, Khatale SB. Functionality Testing of Excipients: A Review. IJPSR. 2016;7(8):3208–3217.

5. Fathima N, Mamatha T, Qureshi HK, Anitha N, Rao JV. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. J Appl Pharm Sci. 2011;1:66–71.

6. Premjeet S, Ajay B, Sunil K, Bhawana K, Sahil K, Divashish R, et al. Additives in topical dosage forms. IJPCBS. 2012;2(1):78–96.

7. Björklund S, Pham QD, Jensen LB, Knudsen NØ, Nielsen LD, Ekelund K, et al. The effects of polar excipients transcutol and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier. J Colloid Interface Sci. 2016;479:207–220.

8. Chang R-K, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. AAPS J. 2013;15(1):41–52.

9. European Medicines Agency. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (CHMP/QWP/396951/06 Rev 02), June 19, 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000771.jsp&mid=

10. European Comission, Notice to applicant, Volume 3B: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (CPMP/463/00). 2003; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_july_2013_rev_1.pdf

11. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, L 311/67. 2001. Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083

12. European Medicines Agency. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituent (CPMP/EWP/239/95 final). 1995; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf

13. European Comission, Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination o. 2013; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2013:223:FULL&from=EN

14. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13 i 90/14).

15. U.S. Food and Drug Administration, Sulfanilamide Disaster. Available from: https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm

16. Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children - A Brief Historical Review. Paediatr Perinat Drug Ther. 2002;5(1):12–18.

17. Katdare A, Chaubal MV. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug

delivery systems. Informa Healthcare; 2006. 452 p.

18. U.S. Pharmacopoeia 2017 Pharmacopoeia-National Formulary (USP 40-NF 35), 4 Volumes with 2 Supplements. 2017. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc;

19. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6 Edition. London - Washington: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 888 p.

20. Government of Canada, Health Canada, Health Products and Food Branch NHPD. Natural Health Products Ingredients Database. [cited 2017 Oct 30]. Available from: http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?lang=eng

21. Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical Excipients: Areview. IJAPBC. 2012;1(1):21–34.

22. IPEC. Qualification of excipients for use in pharmaceuticals.

23. IPEC Europe Safety Committee. The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients. Eur Pharm Rev. 1997;2(4).

24. Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, Turner MA, et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. BMC Pediatr. 2012;12:136.

25. Nellis G. The use of excipients in medicines administered to neonates in Europe. 2017; Available from: http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6757/1/Nellis2017.pdf

26. U.S Food & Drug Administration. Drug Approvals and Databases - Inactive Ingredients Database Download. [cited 2017 Nov 7]; Available from: https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm113978.htm

27. HALMED. Baza lijekova | Lijekovi. [cited 2018 Jan 26]; Available from: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/

28. European Medicines Agency. European public assessment reports. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=

WC0b01ac058001d124

29. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 04/2010:0132, Semi-solid preparations for cutaneous application.

30. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 01/2011:50103, Efficacy of antimicrobial preservation.

31. Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative Toxicity of Preservatives on Immortalized Corneal and Conjunctival Epithelial Cells. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25(2):113–119.

32. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Common Gelling Agents. UNC Eshelman Sch Pharm [cited 2018 Feb 7]. Available from: https://pharmlabs.unc.edu/labs/gels/agents.htm

33. Poly(acrylic acid) | Sigma-Aldrich. [cited 2018 Feb 7]; Available from: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/323667?lang=en&region=HR

34. Duganić F, Juretić M, Pepić I. Ljekovite pjene. Farm Glas. 2014;70:721–745.

35. Ueda CT, Shah VP, Derdzinski K, Ewing G, Flynn G, Maibach H, et al. Topical and Transdermal Drug Products. Pharmacopeial Forum. 2009;35(3):750–764.

36. Formulation Technology - Research Areas - Innovation - Shiseido group website [cited 2018 Feb 7]. Available from: https://www.shiseidogroup.com/rd/development/formulation.html

37. Manoharan C, Basarkar A, Singh J. Various Pharmaceutical Disperse Systems. In: Pharmaceutical Suspensions. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 1–37. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1087-5_1

38. Moreton RC. Commonly Used Excipients in Pharmaceutical Suspensions. In: Pharmaceutical Suspensions. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 67–102. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1087-5_3

39. European Medicines Agency. Quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01

Rev. 1). 2002. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000772.jsp&mid=WC0b01ac0580028e8e

40. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 01/2017:1166, Powders for cutaneous application.

41. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 01/2008:1154, Sticks.

42. EudraBook - EU Law and Publications. 2015; Available from: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b8e0e2bb-8cf5-11e5-b8b7-01aa75ed71a1

43. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. Toxicol Sci. 2011;122(1):1–6. Available from: https://academic.oup.com/toxsci/article/1672454/Thalidomide:

44. Regulation (EC) No 726/2004 of the European parlament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agenc. Off J Eur Union, L 136/1. 2004; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=HR

45. European Comission, Notice to appicant, Volume 2A: Procedures for marketing authorisation. 2017; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

46. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.).

47. European Comission, Notice to appicant, Volume 2B: Presentation and format of the dossier, Common Technical Document (CTD). 2008; Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm.

48. CTD : ICH. 2002; Available from: http://www.ich.org/products/ctd.html

49. European Medicines Agency. Guidelines on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier (CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr.). 2005; Available from: http://www.emea.eu.int

50. European Medicines Agency. Note for guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96). 1998; Available from: http://www.eudra.org/emea.html

51. ICH Q8(R2) Pharmaceutical development (CHMP/ICH/167068/04). 2009; Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step 4/Q8_R2_Guideline.pdf

52. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review. J Excipients Food Chem. 2010;1(3):3–26.

53. Elder DP, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. Eur J Pharm Sci. 2016;87:88–99.

54. ICH. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96). 2000; Available from: http://www.emea.eu.int

55. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 01/2017:51500, Functionality-related characteristics of excipients.

56. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Councile of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 07/2011:50208, Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

57. Mcmath A. The European Pharmacopoeia and certificates of suitability (CEP), European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/04/WC500165439.pdf

58. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 04/2017:2034 Substance for pharmaceutical use.

59. Directive 2009/35/EC of the European Parliament and of the Council of 23 April 2009 on the colouring matters which may be added to medicinal products (recast). Off J Eur Union, L 109/10. 2009; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0035&from=EN

60. European Parliament and Council Directive 94/36/EC of 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs. Off J Eur Communities, No L 237/13. 1994; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994L0036&from=en

61. Commission Directive 95/45/EC of 26 July 1995 laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs. Off J Eur Communities, L 226/1. 1995; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995L0045&from=EN

62. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Off J Eur Union, L 354/16. 2008; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN

63. Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Off J Eur Union, L 295/1. 2011; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1129&from=EN

64. Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council. Off J Eur Union, L 83/1. 2012; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0231&from=EN

65. ICH. ICH Q3C(R6) Impurities: Guideline for Residual Solvents. 2016; Available from:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C__R6___Step_4.pdf

66. European Medicines Agency. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95). 1995; Available from: http://www.emea.eu.int

67. European Pharmacopoeia, 9th Edition, Councile of Europe, Strasbourg, 2017 monografija 01/2008:50107, Viral safety.

68. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3). Off J Eur Union, L 73/1. 2011; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf

69. European Medicines Agency - Product information - Product-information templates.

70. European Medicines Agency - Reference and guidelines - Excipients labelling. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6

71. European Medicines Agency. Annex to the European Commission guideline on "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" (EMA/CHMP/302620/2017). 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6

72. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Off J Eur Union, L 334. 2008; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1234-20130804&from=EN

73. Commission Regulation (EU) No 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) No

1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Off J Eur Union, L 209/4. 2012; Available from: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0712&from=EN

74. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. Off J Eur Union, C233/1. 2013; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf

75. Heads of Medicines Agencies: Art 5 recommendations. Available from: http://www.hma.eu/293.html