

Formulering av miksturer ved sykehusapotek – smak versus pH

Det lages i dag fosfatmiksturer med ulik sammensetning ved norske sykehusapotek. Bruk av ulikt fosfatsalt har betydning for blant annet smak og pH. Akseptabel smak er viktig for etterlevelse hos barn, mens hensyn til pH er viktig for tannhelsen.

Gurid Venås, Anne Kari Gjeitsund og Ingrid Grønlie

Sykehusapoteket i Bergen

E-post: gurid.venaas@sykehusapoteka-vest.no

HOVEDBUDSKAP

pH bør være kjent for magistrelle miksturer og man bør tilstrebe en pH opp mot 5.

Kommunikasjon mellom forskrivende lege og produksjonsenhet er vesentlig av hensyn til valg av formulering.

PROBLEMSTILLING

Hva er akseptabel pH i miksturer? Hvilket hensyn veier tyngst; hensyn til økt etterlevelse gjennom forbedret smak eller hensyn til konsekvenser av lav pH? Dette manuskriptet har som hensikt å videreformidle praksisnyttig kunnskap vi har tilegnet oss på området gjennom vanlig drift.

BAKGRUNN

Nye EU-regler skal sikre bedre tilgang på legemidler til barn, men foreløpig er få legemidler godkjent for eller tilpasset til bruk hos barn (1, 2). Formulering av legemidler til barn, ofte gjennom omformulering av legemidler til voksne, er derfor en viktig oppgave ved legemiddelproduksjon i sykehusapotek. På grunn av lavt volum er mange av disse preparatene uegnet for serviceproduksjonsordningen (3). Å finne informasjon om formuleringer og stabilitetsdata kan være en stor utfordring, og hensyn til smak og farge er viktige aspekter for å optimalisere etterlevelse (4, 5).

Sykehusapoteket i Bergen (SiB) har i mange år laget Fosfat 1 mmol/ml mikstur

(se tabell 1), i sin tid basert på Joulie's solution med fosfatinnhold på 1,34 mmol/ml, (Martindale, eldre utgave). Miksturen hadde en uttalt salt smak, og kjølig oppbevaring ble gjort som tiltak for å mildne denne, men dette resulterte i utfelling. Nedjustering av mengde fosfatsalt og fosforsyre til totalt fosfatinnhold på 1 mmol/ml ble derfor gjort i samråd med behandlende lege, og sammensetningen ble senere beskrevet i *Pediatric Endokrinologi* (6). Preparatet brukes hovedsaklig i behandling av barn med hypofosfatemisk rakitt, men også til pasienter med spiseforstyrrelser. Flere av pasientene har imidlertid etterlyst en smaksforbedring.

I forbindelse med Nasjonalt Produksjonsprosjekt (NPP) (7) overtok SiB all ikke-steril tilvirkning av magistrelle preparater for sykehusapotekene i Sykehusapoteka Vest (SAV). I den forbindelse ble det synliggjort en del forskjeller i sammensetning av samme legemiddel, grunnet ulik terapitradisjon og ulike referanser hos behandlende leger og leverende apotek. Det har tidligere ikke vært samarbeid om magistrelle preparat i små volum mellom sykehusapotekene, hvis ikke det har vært f.eks. formuleringsproblemer. Ovennevnte fosfatmikstur har vært laget med ulik sammensetning, hvor et av de andre sykehusapotekene brukte «surt» fosfat, natrium dihydrogenfosfat (NaH_2PO_4), der SiB brukte «nøytralt» fosfat, dinatrium hydrogenfosfat (Na_2HPO_4), se tabell 1. Etter avtale ble SiBs sammensetning brukt til begge apotek. En pasient ved det andre apoteket (gutt, 8 år) nektet imidlertid å ta

miksturen, fordi den så annerledes ut og smakte vondere enn miksturen han var vant til.

Sammenlikning av miksturene viste at både smak og farge var forskjellige (se tabell 1). For å få et inntrykk av smaksforskjellen fikk ni kolleger (alder 27–65 år) og behandlende lege prøvesmake de to miksturene. Flertallet (seks av ti) syntes miksturen med «surt» fosfat smakte best, tre syntes «nøytralt» fosfat-miksturen var best. Én hadde ingen preferanser. Selv om voksnes smakspreferanser ikke kan overføres direkte til barn, pekte dette inntrykket, sammen med tilbakemeldingen fra gutten, i positiv retning for å endre til «surt» fosfat, og dermed samtidig etterkomme ønske om smaksendringer hos de andre pasientene. pH i miksturen med «surt» fosfat viste seg imidlertid å være svært lav, og vesentlig lavere enn i miksturen med «nøytralt» fosfat (se tabell 1).

KUNNSKAPSVURDERING

Bakgrunnen for at det anvendes sammensetninger med begge fosfatsaltene kan skyldes en misforståelse med bakgrunn i navneendring på fosfatsaltene. Utgangspunktet, Joulie's solution, oppgis i litteraturen å inneholde nøytralt fosfat, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (8, 9). I vår eldre dokumentasjon er dette fosfatsaltet deklarerert på etiketten i henhold til farmakopeen som natriummonohydrogenfosfat dihydrat (10, 11). Flere navneendringer på fosfatsaltene siden 80-årene kan imidlertid ha skapt forvirring og gitt muligheter for misforståelser. I beskrivelsen av sammensetningen i *Pediatric Endokrinologi* (6) er fosfatsaltet

Tabell 1. Oversikt over sammensetning og egenskaper for de to ulike fosfatmiksturene

	Fosfat 1 mmol/ml mikstur med $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (SiB)	Fosfat 1 mmol/ml mikstur med $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (annet apotek)
<i>Sammensetning</i>	Dinatrii phosphas dihydricus ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) 106,8 g	Natrii dihydrogenophosphas dihydricus ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) 93,8 g
	Acidum phosphoricum concentratum 44 g	Acidum phosphoricum concentratum 44 g
	Succus ribis nigri 10 g	Succus ribis nigri 10 g
	Aqua purificata Ad 1000 ml	Aqua purificata Ad 1000 ml
<i>Farge</i>	Lyserosa umiddelbart, går over til lys brunrosa	Sterkt rød
<i>Smak</i>	Svært salt, med ubetydelig solbærsmak	Syrlig, med svak solbærsmak
<i>pH (pH-meter)</i>	5,5	2

oppgitt som Natriumfosfat med formel $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Natriumfosfat har derimot tidligere vært offisielt navn på $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (10) og «sodium phosphate» er betegnelse som benyttes på sistnevnte salt i engelskspråklig litteratur (11). Denne misforståelsen kan ha ført til bruk av ulike fosfatsalter ved ulike produksjonsenheter.

Den aktuelle saken fra det andre apoteket er et eksempel på betydning av smak for etterlevelse. Som presentert i tabell 1 er smaken ved bruk av $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ svært salt. Saltsmak i miksturer er dårlig likt av barn, og vanskelig å maskere (4). Bruk av $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, som inneholder halvparten mengde natrium og dobbel mengde hydrogen i forhold til $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, ga derimot en uttalt syrlig smak, og ble foretrukket av både pasienten på 8 år og flertallet av et utvalg kolleger. Denne syrlige smaken kunne sannsynligvis ha bidratt til økt etterlevelse; syrlig smak på miksturer er generelt godt mottatt (12).

Grad av surhet måtte likevel vurderes opp mot tannhelse. Det er vanskelig å skaffe informasjon om hva som er laveste akseptable pH i miksturer, men pH 2 anses som lavt (12). Til sammenlikning har Coca-Cola® Classic pH 2,5 (13). Demineralisering av tannemalje begynner ved pH < 5,5, en prosess hvor spytt som buffer spiller en viktig rolle (12). Spytts bufferkapasitet er tidligere undersøkt i forhold til andre flytende, perorale legemidler med pH 2,6-6,2 (12). Våre to fosfatmiksturer har også bufferegenskaper i hvert sitt pH-område, henholdsvis 2 og 5,5. Det innebærer at den salte miksturen har pH og bufferegenskaper i et pH-område som gjør demineralisering av

emalje mindre sannsynlig, mens det er usikkert om spytt har god nok bufferkapasitet til å heve pH i den sure miksturen tilstrekkelig til å unngå demineralisering. Graden av påvirkning på tannhelse avhenger videre av doseringsfrekvens og behandlingsvarighet (12). Det var derfor naturlig å se nærmere på de to pasientgruppene og behandlingsregimene.

En av pasientgruppene er som nevnt barn som behandles for hypofosfatemisk rakitt (6). Behandlingen er langvarig (år), med en dosering på opp til seks doser daglig (6). Høy doseringsfrekvens og lang behandlingsvarighet gjør at fokus på smak på mikstur for denne gruppen er viktig for å optimalisere etterlevelse (14). Men hensynet til tannhelse kan være grunn til å vurdere pH 2 som uakseptabelt lavt, da dårlig tannhelse også er et klinisk kjennetegn ved sykdommen (6). Behandlende lege vurderte pH 2 som for lavt for pasientgruppen av hensyn til tannhelse, og ønsket derfor å fortsette med den salte miksturen i behandlingen (Robert Bjerknes ved Barneklubben, personlig kommunikasjon). Dette ble formidlet til foreldrene til pasienten ved det andre apoteket, og de valgte å gå over til den salte miksturen, til tross for vond smak.

Den andre pasientgruppen er pasienter som behandles for spiseforstyrrelser. Disse pasientene har et kortere behandlingsregime, men ett av kjennetegnene ved bulimi/anoreksi er syreskader på tennene grunnet hyppig oppkast (15). Spiserøret kan også bli skadet grunnet høy eksposisjon for surt mageinnhold, og behandlende lege for disse pasientene vurderte det derfor også slik at pH 2 var ugunstig lavt (Anne Kari Gjeitsund,

farmasøyt ved Psykiatrisk divisjon, HUS, personlig kommunikasjon).

Vi kunne derfor ikke etterkomme ønsket om smaksendring på fosfat 1 mmol/ml mikstur, fordi tannhelse og skader på spiserør i disse tilfellene ble vurdert som viktigere å ta hensyn til enn smak og dens påvirkning på etterlevelse. Dette ble vurdert i samråd med behandlende lege, og viser hvor viktig det er med god kommunikasjonen mellom forskrivende lege og produksjonsenheten ved valg av formulering.

RÅD OG TIPS

Det er ikke vanlig å måle pH i miksturer som del av sluttkontroll av den enkelte produksjon med mindre pH er kritisk for preparatet. Men på grunn av betydning for blant annet tannhelse bør pH være kjent, i alle fall for miksturer beregnet til langvarig bruk. pH bør derfor kontrolleres ved første gangs produksjon, og for sure miksturer bør man tilstrebe en pH opp mot 5. Men her må også hensyn til eventuell konservering og type konserveringsmiddel tas med i betraktningen, da for eksempel det mye brukte natriumbenzoat ikke har konserverende effekt ved pH > 4.

Når man må veie forskjellige hensyn mot hverandre i en formulering, er kommunikasjon med behandlende lege viktig for å avdekke hvilke hensyn som bør prioriteres i forhold til den aktuelle pasient/pasientgruppe.

Av hensyn til etterlevelse er smak en viktig faktor ved produksjon av miksturer, især til barn. Behandlingsvarigheten kan være avgjørende for hvordan dette vektlegges i forhold til tannhelse og understreker behovet for kommunikasjon

mellom behandlende lege og produksjonsenheten. Ved utprøving av ulike smaker vil det ideelle være å la barn ta del i et smakspanel, men det kan være utfordrende å få til i daglig apotekdrift.

Til slutt er det viktig å begrunne valg av formulering for barnas foreldre, slik at de kan støtte opp om det beste behandlingsalternativet og motivere barnet for dette.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. EMA, www.ema.europa.eu. (søkedato 27.02.2011).
2. Bjermeland M. Smårollingene tas omsider på alvor. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2009; 12: 9–10.
3. Huse J. E-vitaminer til premature barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 7: 126.
4. Loyd AVJ. Flavors and flavoring. *Int J Pharm Comp* 1997; 1: 90–92.
5. Loyd AVJ. Compounding for the Pediatric Patient. *Int J Pharm Comp* 1997; 1: 84–86.
6. Bjerknes R, Aslaksen A, Rosendahl K et al. Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt hos barn. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999; 13: 66–74.
7. Heltberg B. Status for Nasjonalt Produksjonsprosjekt. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2010; 1: 23–24.
8. Anonymous, Joulie's Solution. *Int J Pharm Comp* 2005; 9: 1.
9. Jackson M, Lowey A, ed. *Handbook of Extemporaneous Preparation*. Pharmaceutical Press, 2010.
10. Den nordiske farmakopé. Vol. II. Universitetsforlaget, 1963.
11. Chambard JJC, Pogonec PP. A reliable way of obtaining stable inducible clones. *Nucleic Acids Research* 1998; 26: 3443–4.
12. Nunn JH, Ng SKF, Sharkey I et al. The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. *Pharm World Sci* 2001; 23: 118–119.
13. Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemo* 1995; 8: 1671–5.
14. Peila EEA. Extemporaneous orphan drugs and preparations for rare diseases: organisation and management of an inter-regional network. *EJHP-P* 2011; 17: 7.
15. Folkehelseinstituttet, www.fhi.no (søkedato 15.02.2011).

Manuskriptet ble mottatt 1. mars 2011 og godkjent 19. oktober 2011. ■

Vil skape nasjonalt forskningsnettverk

Målet om å styrke klinisk forskning med relevans for legemiddelbruk blant barn er bakgrunnen for et strategidokument utarbeidet av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (Nettverket).

TEKST: Kai Hovden

I dokumentet anbefaler arbeidsgruppen at det etableres et nettverk for pediatrik lege-middelforskning i Norge.

«Et slik forskningsnettverk skal kunne betjene både forskerinitierte og sponsorinitierte kliniske studier. En overordnet målsetting er å bidra til at bruken av nye og eksisterende legemidler skal være effektiv, rasjonell, trygg og kunnskapsbasert. Bruk av preparater uten offentlig godkjenning skal reduseres», skriver arbeidsgruppen.

GODE FORUTSETNINGER

Kompetansenettverket peker på at Norge har forutsetninger for å gjennomføre kliniske utprøvinger på en god måte, og innenfor trygge etiske rammer.

«Vi har et helhetlig helsevesen som favner alle, noe som skaper grunnlag for populasjonsbaserte studier», heter det.

Videre vises det til at landet har en oversiktlig, stabil og godt utdannet befolkning som stort sett har god økonomi, og som forstår verdien av klinisk forskning.

«Vi har gode helseregistre og dyktige fagfolk på alle nivå», skriver arbeidsgruppen.

EKSISTERENDE STRUKTURER

Med noe utvikling og utvidelse av eksisterende strukturer mener arbeidsgruppen at et nasjonalt nettverk for pediatrik lege-middelforskning bør kunne baseres på disse.

«Ved de fleste universitetssykehusene

finnes det allerede institusjoner som ivaretar klinisk forskning (...). Disse strukturene bør relativt raskt kunne utvikles til en effektiv infrastruktur for kliniske studier blant barn, forutsatt at det er en uttrykt vilje til dette i hele styringslinjen og at det tilføres relativt beskjedne nye ressurser.»

Man ser også for seg utvikling ved universitetene.

«En parallell utvikling av fagene pediatrik farmakologi og farmasi ved universitetene vil over tid bidra til økt akademisk kompetanse.»

FAVNER HELE LANDET

Nettverket kom i drift i 2009. Kliniske forhold og sikkerhetsaspekter ved legemiddelbehandling til barn er blant hovedoppgavene til Nettverket, som for øvrig favner hele landet via tverrfaglige legemiddelutvalg for barn. Disse utvalgene er etablert ved alle landets barneavdelinger, og skal minimum bestå av sykepleier, lege og farmasøyt.

«Arbeidsgruppen ser for seg at Nettverket kan bli fødselshjelper for et nasjonalt anlagt forskningsnettverk innenfor en tidsramme på ett til to år.»

Man har valgt å se til Finland når det gjelder driftsmodell, og denne vil tilfredsstillende europeiske krav, slik at Norge kan tilknyttes den organisatoriske overbygningen for pediatrik forskning i Europa. ■

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Det ble fremmet forslag om å etablere et nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk for legemidler til barn med utgangspunkt i Stortingsmelding nr. 18 (2004–2005) Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. Nettverket har vært i drift siden 2009.

Fire hovedsøyler for Nettverkets virksomhet:

- Pasientsikkerhet
- Kompetanseheving
- Kunnskapsformidling

- Bidra til utvikling av vitenskaplig kompetanse og kunnskapsoppsummering

Nettverkets overordnede målsetting er å arbeide for at all legemiddelbruk hos barn skal være hensiktsmessig og trygg og i størst mulig grad basert på dokumentert kunnskap.

Høsten 2010 fikk Nettverket i oppdrag fra Helsedirektoratet å utarbeide et forslag til nasjonalt strategidokument for klinisk forskning innen området legemidler til barn.