Sporządzanie *ex tempore* płynnych doustnych postaci leków w aptekach szpitali pediatricznych

Arkadiusz Gruchlik¹, Sławomir Smolik²

¹ Katedra i Zakład Biofarmacji, WF w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach oraz Apteka Szpitalna SPSK nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II

² Katedra i Zakład Biochemii, WF w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Arkadiusz Gruchlik, Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, e-mail: agruchlik@sum.edu.pl

Preparation of extemporaneous oral liquid medications in children's hospital pharmacies

Oral liquid preparations are often used as the dosage form of choice in pediatric patients. Some of the drugs necessary for pediatric patients treatment are not commercially available in dosage forms appropriate for the use in this population. Pharmacists, both in community and hospital pharmacy practice, are often challenged with the extemporaneous preparation of oral liquids from commercially available products. There are no studies confirming the stability, bioavailability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and tolerability of such formulations. The shelf-life is assigned empirically or based on published information. Drugs as extemporaneously prepared liquids may be susceptible to chemical reactions leading to their degradation. The most common forms of the active substance of the drug are powdered tablets. The base of these formulations in Polish conditions is generally water or simple syrup.

Keywords: extemporaneous dosage form, pediatric preparation, extemporaneous preparations.

© Farm Pol, 2018, 74 (4): 260–264

Wysokospecjalistyczne szpitale pediatriczne to bardzo szczególne jednostki lecznictwa, do których trafiają pacjenci od wcześniaków ważących kilkaset gramów, do dzieci, które nie ukończyły 18 roku życia, a których masa ciała niekiedy przekracza 100 kg. Stanowi to duże wyzwanie dla organizacji szpitala, począwszy od zatrudnienia wysokiej klasy specjalistów do konstrukcji samego receptariusza i zapewnienia dostępu do różnorodnych wyrobów medycznych. Szczególnym miejscem takiego szpitala jest apteka szpitalna, która w dobie XXI w. musi odpowiadać na nowe potrzeby, standardy i szybki postęp farmakoterapii. Dużym wyzwaniem pracy apteki szpitalnej jest receptura

apteczna, mimo panującego powszechnie poglądu, że receptura apteczna zanika, czemu wydaje się przeczyć codzienna praktyka zawodu farmaceuty. W aptece szpitalnej Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach od 2014 r. do 2017 r. zaobserwowano wzrost wykonywanych leków recepturowych o około 70%. W procesie przygotowywania leku gotowego nie bierze się pod uwagę wymagań pacjenta pediatricznego. Ze względu na ograniczoną liczbę postaci i dawek leku, która często zależy bezpośrednio od zasad ekonomii, receptura apteczna wypełnia i będzie wypełniać tego typu niszę. Receptura apteczna daje możliwość przygotowywania różnych form leków o indywidualnych dawkach dla poszczególnych pacjentów, w zależności od nasilenia choroby, wieku, płci czy wagi, pozwalając na zamianę jednej formy leku na inną, np. z formy stałej postaci leku (tabletek) na formę płynną (roztwór, zawiesinę, emulsję). Dotyczy to szczególnie receptury pediatricznej, umożliwiając wytworzenie postaci, które z ekonomicznego punktu widzenia są nieopłacalne, ale niezbędne w rutynowej farmakoterapii szpitalnej. Niewątpliwą zaletą leków recepturowych jest brak konserwantów, antyoksydantów i sztucznych barwników, a więc środków pomocniczych mogących wywołać niepożądane reakcje u niektórych dzieci.

Jedną z podstawowych postaci leku pediatricznego jest forma płynna, którą wydaje się w specjalnych butelkach, zapewniających odpowiednią czystość mikrobiologiczną i umożliwiającą wielokrotne dawkowanie leku za pomocą jednorazowej strzykawki. Forma ta umożliwia maskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej poprzez zastosowanie gotowych, smakowych mediów rozpraszających. Ponieważ większość leków

stosowanych w pediatrii jest w wodzie nierozpuszczalna, mamy do czynienia głównie z zawiesinami. Najbardziej znanymi substancjami stabilizującymi zawiesiny są karboksymetyloceluloza i metyloceluloza, stosowane same lub w połączeniu z syropem, najczęściej syropem prostym. Takie zawiesiny muszą być trwałe i muszą zapewnić odpowiednie rozproszenie zawieszonych cząstek, zarówno w trakcie przechowywania, jak i po ponownym zmieszaniu. Takiej zawiesiny nie można sączyć, ponieważ może dojść do utraty substancji czynnej. Musi być ona także stabilna w ciągu całego okresu kuracji.

Z punktu widzenia receptury aptecznej najważniejszym wyzwaniem jest zapewnienie stabilności substancji czynnej zawartej w takiej postaci, a co za tym idzie – określenie terminu przydatności. Ogólne informacje na temat okresu przydatności poszczególnych postaci leków recepturowych można znaleźć w literaturze, jednak są to informacje bardzo ogólne, niezawierające danych o stabilności samej substancji czynnej [1]. Jeżeli nie jest znana stabilność zawiesiny wykonanej w aptece według Farmakopei Amerykańskiej, niesterylne doustne postaci zawierające wodę można przechowywać w temperaturze 2–8°C do 14 dni [2]. Według literatury polskiej trwałość płynnych postaci leku waha się od zużycia natychmiastowego do 30 dni. Na rynku dostępnych jest kilka podłoży, dla których zbadano trwałość substancji leczniczej. Niestety większość z nich, np. (Ora-Plus, Ora-Sweet, Ora-Blend) jest niedostępnych w Polsce [3].

Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi na możliwość wykonania w aptekach szpitalnych lub ogólnodostępnych zawiesin lub roztworów *ex tempore* dla leków, dla których na rynku nie ma dostępnych postaci pediatrycznych.

Brak na rynku preparatów pediatrycznych sprawia, że podstawową postacią farmaceutyczną dla dzieci są proszki, posiadające jednak sporo wad. Nie zapewniają one odpowiedniej czystości mikrobiologicznej. W przypadku małych dzieci, które nie są w stanie połknąć opłatka skrobiowego, takie opłatki są otwierane, a ich zawartość dodawana do różnego rodzaju płynów, z uwagi na ryzyko zadławienia się opłatkami skrobiowymi. Zabieg ten powoduje, że część substancji czynnej pozostaje na ściankach opłatka, zmniejszając dawkę. Pielęgniarka nie zawsze posiada wiedzę, w jakim płynie można rozpuścić proszek zawierający substancję leczniczą, aby nie doszło do interakcji lek–pożywienie, a także aby substancja czynna nie uległa rozkładowi pod wpływem np. niskiego pH soku owocowego. Proszki jako postać farmaceutyczną powinno się wykorzystywać przede wszystkim dla substancji niestabilnych w roztworach wodnych oraz w przypadku gdy nie ma komercyjnie dostępnych w sprzedaży płynnych postaci.

Nie dla wszystkich leków są dostępne czyste substancje w postaci surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzania leków recepturowych i aptecznych, posiadającego numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Pozostaje pozyskiwanie substancji czynnej z tabletek, kapsulek czy nawet w niektórych przypadkach z ampulek.

Wykorzystywanie leków parenteralnych w postaci ampulek podawanych dożylnie do wykonywania płynnych postaci leków w aptece nie jest zalecane z kilku powodów. Niektóre leki występujące w ampulkach są w postaci soli sodowych (np. acetazolamid sodium, folinian sodu). W środowisku soku żołądkowego dochodzi do wytrącenia się nierozpuszczalnych w wodzie kwasów, co wpływa na biodostępność samych leków. Omeprazol ulega degradacji w kwaśnym soku żołądkowym. Ponieważ omeprazol podany doustnie jest rozkładany przez sok żołądkowy, stosuje się go w postaciach dojelitowych. Lek w postaci dojelitowej wchłania się w jelicie cienkim po upływie 3–6 godzin. Doustne podawanie leków zawartych w ampulkach o dużym efekcie pierwszego przejścia wymaga podawania większych dawek, np. w przypadku propranololu należy podać aż 15 ampulek o stężeniu 1 mg/ml, by uzyskać doustną dawkę 15 mg. W przypadku cefuroksymu, w celu zwiększenia biodostępności, podaje się go doustnie w postaci proleku jako aksetyl cefuroksymu. W lekach parenteralnych występuje on w postaci soli sodowej, a jej podanie doustne znacznie zmniejsza biodostępność cefuroksymu. Niektóre leki parenteralne zawierają także substancje pomocnicze nietolerowane przez niektórych pacjentów, np. glikol propylenowy czy etanol. Koszt wykorzystywania substancji czynnej z ampulek, zamiast z tabletek, do wykonania zawiesiny *ex tempore* jest znacznie wyższy [4]. Według opracowania *Medication Management and Handling* – CHW, opublikowanego na stronie internetowej *The Sydney children's Hospitals Network*, niektóre postaci parenteralne mogą być podawane doustnie [5]. Należą do nich m.in.: glukonian wapnia, klonidyna, midazolam, omeprazol, chlorek potasu, chlorek sodu, wodorowęglan sodu, wankomycyna, ketamina i fitomenandion.

W przypadku wykonywania zawiesin, syropów lub roztworów zawierających substancję czynną z tabletek czy kapsulek należy być pewnym, że te substancje są trwałe w roztworach wodnych co najmniej przez cały okres kuracji. Podczas przygotowywania zawiesiny *ex tempore* należy zwrócić uwagę na stabilność chemiczną i fizyczną substancji czynnej. Substancja czynna może ulec hydrolizie, utlenianiu lub redukcji i zwykle przyczynia się do tego nieodpowiednie pH podłoża, np. azatiopryna ulega szybko hydrolizie do 6-merkaptopuryny w środowisku zasadowym, choć względnie jest

stabilna w środowisku obojętnym i kwaśnym. Metale dwuwartościowe katalizują utlenianie kaptoprilu oraz metyldopy, ekspozycja na światło wpływa na stabilność 6-merkaptopuryny. Składniki zawarte w tabletkach mogą wiązać aktywną substancję, np. roztwór wodny amiloridu przygotowany bezpośrednio z substancji jest bardziej stabilny niż zawiesina przygotowana z tabletki. Syrop prosty jest relatywnie kwaśny. Jeżeli wprowadzimy do niego fenobarbital sodu, może dojść do wytrącenia się formy kwasowej. W przygotowanych roztworach podczas przechowywania może dojść do wytrącenia się substancji czynnej, a w przypadku zawiesin do nieodwracalnego procesu sedymentacji – kłaczkowania [6]. Zawiesina kaptoprilu w gumie ksantanowej przechowywana w temperaturze 2–6°C wykazywała stabilność przez 14 dni, zachowując więcej niż 90% początkowej ilości leku, przy czym stopień degradacji leku był większy dla mniejszych stężeń substancji czynnej (po 56 dniach pozostało odpowiednio 57% i 68% leku z wyjściowych stężeń 1 mg/mL i 10 mg/mL). Mniejszy stopień degradacji leku zaobserwowano dla pojemników zamkniętych w stosunku do otwartych [7]. Zawiesina sporządzona z należącego do tej samej grupy chemicznej enalaprylu, zarówno w obecności, jak i przy braku sacharozy, wykazuje bardzo dobrą stabilność w okresie 30 dni, zarówno w temperaturze 4°C, jak i 25°C. Lepkość i pH roztworu nie ulegały zmianie, a zawartość wyjściowej substancji czynnej po 30 dniach przechowywania była równa 98% początkowej jego ilości [8]. Różnica w trwałości zawiesin obydwu leków wynika z obecności w cząsteczce kaptoprilu grupy tiolowej bardziej podatnej do wchodzenia w reakcje chemiczne i odpowiedzialnej za rozkład leku, szczególnie w środowisku obojętnym i zasadowym, dlatego też do płynnych postaci zawierających kaptopril dodaje się kwas askorbinowy.

Substancje pomocnicze zawarte w tabletkach czy kapsułkach, które z założenia powinny być obojętne dla pacjenta dorosłego, trafiając do zawiesiny mogą mieć niekorzystny wpływ na dziecko. Jeżeli lek jest rozpuszczalny w wodzie, w celu pozbycia się substancji pomocniczych nierozpuszczalnych w wodzie można zastosować filtrację, jednak trzeba pamiętać, że filtracja może usunąć znaczne ilości substancji czynnej, jeżeli ekstrakcja z tabletki nie jest kompletna. Sacharoza przyczynia się do rozwoju próchnicy, etanol może prowadzić do hipoglikemii, parahydroksybenzoesan może powodować reakcje nadwrażliwości, nawet z objawami astmy, benzoesan i parahydroksybenzoesan mogą wypierać u noworodków bilirubinę z połączeń białkowych, prowadząc do hiperbilirubinemii [9, 10].

Podczas przygotowywania zawiesiny *ex tempore* dużym wyzwaniem jest zapewnienie

odpowiedniej czystości mikrobiologicznej od momentu wykonania leku przez cały okres przydatności do użycia. Wzrost bakterii w płynnych postaciach leku może powodować nieprzyjemny zapach, smak, a także wiele działań niepożądanych. Duża zawartość bakterii jest zagrożeniem przede wszystkim dla populacji pediatrycznej, szczególnie u pacjentów z niedoborami odporności. Bakterie poprzez zmianę pH mogą wpływać na chemiczną degradację substancji czynnej. Można zmniejszyć ryzyko zanieczyszczenia bakteriami przez stosowanie jałowych warunków wykonania leku oraz sterylnych substancji pomocniczych, choć w niektórych przypadkach jest to trudne do spełnienia. Można również dodawać substancje konserwujące, np. benzoesan sodu lub kwas benzoesowy, co z kolei nie zawsze jest tolerowane i nie jest wskazane u najmłodszych dzieci [11].

Wiele leków podawanych jest dzieciom poza wskazaniami – *off label*. Takim lekiem jest kaptopril dostępny jedynie w tabletkach w dawkach 12,5 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg. Dawki dla noworodków wahają się od 0,1 do 0,2 mg/kg m.c. Rzadko się zdarza, że producenci podają w karcie charakterystyki produktu leczniczego informacje na temat trwałości przygotowanej zawiesiny doustnej zawierającej substancję czynną z tabletek. Przykładem może tu być przygotowanie zawiesiny z kapsułek oseltamiwiru. W przypadku gdy nie jest dostępny na rynku produkt oseltamiwiru w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek oseltamiwiru z użyciem wodnego roztworu benzoesanu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego. Według producenta okres trwałości takiej zawiesiny przechowywanej w temperaturze poniżej 25°C to 10 dni [12].

Do substancji czynnych, które nie występują w postaci płynnej należą m.in.: acetazolamid, lewodopa/karbidopa, allopurinol, amiodaron, merkaptopuryna, amlodypina, metyldopa, azatiopryna, metoprolol, baklofen, metronidazol, kaptopril, meksyletyna, chlorambucil, midazolam, ciprofloksacyna, nifedypina, clonazepam, ofloksacyna, dantrolen, penicylamina, dapson, pentoksyfilina, diltiazem, fitomenadion, pyrimetamina, dizopiramid, enalapril, rifampicyna, flekainid, spironolakton, flucytozyna, fluoksetyna, hydrochlorotiazyd, gabapentyna, terbinafina, tioguanina, hydralazyne, trimetoprim, izoniazyd, isradypina, wera-pamil, itrakonazol, lamotrygina, lewofloksacyna [6, 13].

W przypadku wykonywania postaci leków pediatrycznych *ex tempore* należy kierować się następującymi regułami [4]:

1. W pierwszej kolejności należy zastosować komercyjnie dostępny lek.

Tabela 1. Przykłady leków w postaci tabletek, z których wykonuje się mieszaniny *ex tempore*. Sposób wykonania roztworu/zawiesiny *ex tempore*, stężenie, skład oraz okres przydatności

Nazwa leku	Stężenie	Skład leku (Rp)		Okres przydatności, uwagi	Literatura
Kaptopril	1 mg/mL	kaptopril 50 mg ex tabl. acidi ascorbici 500 mg ex tabl. <i>aque pro injectione</i>	2 tabletki 1 tabletką ad 100 ml	56 dni w temp. 2–8°C. 14 dni w temp. pokojowej. Kwas askorbinowy można zastąpić askorbinianem sodu 500 mg z ampułki	[15]
Kwas foliowy	1 mg/mL	kwas foliowy 1 mg ex tabl. <i>sirupi simplicis</i>	10 tabletek ad 10 ml	60 dni w temp. 2–8°C	[16]
Enalapril	0,1 mg/mL	enalapril 10 mg ex tabl. <i>aque pro injectione</i>	5 tabletek ad 500 ml	14 dni w temp. pokojowej	[17]
Propranolol	0,5 mg/mL	propranolol 40 mg ex tabl. <i>sirupi simplicis</i>	3 tabletki ad 240 ml	30 dni w temp. pokojowej	[18]
Spironolakton	2,5 mg/mL	spironolakton 25 mg ex tabl. <i>aque pro injectione</i> <i>sirupi simplicis</i>	4 tabletki 5 ml ad 40 ml	60 dni w temp. pokojowej lub 60 dni w temp. 2–8°C	[19]
Chlorowodorek werapamilu	8 mg/mL	chlorowodorek werapamilu 40 mg ex tabl. <i>aque pro injectione</i> <i>sirupi simplicis</i>	10 tabletek 1 ml ad 50 ml	30 dni w temp. pokojowej	[20]

- Jeżeli dostępny jest lek w postaci gotowego surowca farmaceutycznego, to należy go użyć, jeżeli nie jest dostępny, wykorzystujemy tabletki.
- Należy wykonać zawiesinę z tabletek lub podać doustnie zawartość ampułki.
- Sposób wykonania leku porównać z dostępną literaturą. Przygotować formułę według zasad opisanych w literaturze. Modyfikacje są dopuszczalne, jeżeli nie mają one wpływu na stabilność.
- Maksymalny okres przydatności dla leków wykonywanych *ex tempore* to jeden miesiąc. W przypadku braku środków konserwujących okres ten może być krótszy.
- W przypadku braku danych literaturowych sposobów i skład formuły należy skonsultować z firmami farmaceutycznymi lub innymi szpitalami pediatrycznymi.
- Należy monitorować wykonany lek od momentu wykonania, przez okres przechowywania i stosowania na oddziale pod kątem widocznych zmian, takich jak zmiana zabarwienia czy trudność w rozproszeniu zawiesiny.
- Należy uwzględnić na sygnaturze ważne informacje, które mogą wpływać na stabilność leku, np. chronić od światła, nie przechowywać w lodówce, używać wyłącznie z jednorazową strzykawką doustną, zmieszać przed użyciem.

W większości przypadków zawiesinę *ex tempore* przygotowuje się, proszkując w moździerzu odpowiednią liczbę tabletek, następnie dodaje się niewielką ilość podłoża (woda, roztwór metylocelulozy, syrop prosty, itp.) i miesza się aż do otrzymania gęstej, lepkiej pasty. Kontynuuje się mieszanie, dodając podłoże w proporcji geometrycznej.

Ilościowo przenosi się zawartość moździerza do butelki, resztą podłoża przemywa się pestel oraz moździerz i otrzymaną zawiesinę uzupełnia się do określonej objętości [14]. Roztwory z metylocelulozą muszą być wykonywane *ex tempore*, ponieważ nie ma komercyjnie dostępnego produktu. pH komercyjnie dostępnych produktów Ora-Sweet/Ora Plus wynosi od 4,2–4,4, podczas gdy pH 1% zawiesiny metyloceluloza/syrop prosty 6,8 [3].

W literaturze dostępnych jest wiele opracowań dotyczących przygotowania *ex tempore* doustnych leków, zawierających informacje na temat składu mieszaniny, stężenia substancji czynnej, okresu przydatności oraz stabilności. W niektórych przypadkach można je zastosować do wykonania tego typu leków w polskich warunkach (tabela 1).

Wydaje się, że nowym wyzwaniem Farmacji Polskiej jest opracowanie swego almanachu, podobnego do amerykańskiego *Formulary of Extemporaneous Oral Liquid Medications*, opracowanego w 2015 r. i ciągle rozwijanego przez organizację *Gateway Pediatric Pharmacy Group*, skupiającą farmaceutów z kilku szpitali pediatrycznych w USA [21].

Otrzymano: 2018.03.29 · Zaakceptowano: 2018.04.23

Piśmiennictwo

- Kołodziejczyk M., Nachajski M.: Trwałość leku recepturowego, czyli trzecia strona medalu. *Aptekarz Polski*. Czerwiec 2015. nr 106/84 (online) <http://www.aptekarzpolski.pl/2015/06/06-2015-trwalosc-leku-recepturowego-czyli-trzecia-strona-medalu/>
- Farmakopea Stanów Zjednoczonych: A Guide for the Compounding Practitioner. 2013, The United States Pharmacopeial Convention (<http://compounding.usp.org>), str. 35.

3. Nahata M.C., Allen L.V.: Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther.* 2008, 30: 2112–2119.
4. Woods D.: Extemporaneous formulations of Oral Liquids A Guide. <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf> (stan na 2018.02.02).
5. Medication Management and Handling – CHW. Practice Guideline. <http://www.schn.health.nsw.gov.au/professionals> (stan na 2018.02.02).
6. Patel V. P., Desai T. R., Chavda B. G., Katira., R. M.: Extemporaneous dosage form for oral liquids, *Pharmacophore* 2011, 2: 49–66.
7. Pabari R., McDermott C., Barlow J., Ramtoola Z.: Stability of an alternative extemporaneous captopril fast-dispersing tablet for mulation versus an extemporaneous or al liquid for mulation. *Clinical therapeutics* 2012, 34: 2221–2229.
8. Sosnowska K., Winnicka K., Czajkowska Kośnik A.: Stability of extemporaneous enalapril maleate suspensions for pediatric use prepared from commercially available tablets. *Acta Pol Pharm.* 2009, 66: 321–326.
9. Madanecka A., Sznitowska M.: Postępy w wytwarzaniu pediatrycznych produktów leczniczych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, 3: 494–500.
10. Valeur K.S., Hertel S.A., Lundstrøm K.E., Holst H.: Safe excipient exposure in neonates and small children – protocol for the SEEN project. *Dan Med J.* 2017, 64: 5324.
11. Haywood A., Glass B.D.: Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products – considering new evidence on stability. *J Pharm Pharm Sci.* 2013, 16: 441–455.
12. Karta charakterystyki produktu leczniczego Tamiflu 75 mg kapsulki twarde.
13. Nahata M.C.: Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999, 104: 607–609.
14. Jachowicz R.: *Receptura apteczna*. Wyd. 3. Warszawa: PZWL, 2015.
15. Nahata M.C., Morosco R.S., Hipple T.F.: Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Health Sys Pharm.* 1994, 51: 1707–1708.
16. Gunasekaran G.H., Jusoh N.D., Saridin N.: The stability of folic acid suspension. *Int J Sci Res Publ.* 2015, 5: 1–8.
17. Saulnier JL, Schlatter J. Stability of enalapril solutions from tablets in sterile water. *Australian Journal of Hospital Pharmacy.* 1997, 27: 395–397.
18. PharmInfoTech: Database of Oral Liquid Formulations- eMixt. <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures/proprianolol.html> (stan z 2018.02.02).
19. Salgado A.C., Rosa M.L., Duarte M.A., Almeida A.J.: Stability of Spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded paediatric formulations. *Eur J Hosp Pharm Science* 2005, 11: 68–73.
20. Extemporaneous Formulation, MOH 2015, Pharmaceutical Services Division, Ministry of Health Malaysia. <https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf> (stan na 2018.02.02)
21. Dillon K., Brunworth A., Burch K., Lubsch L., McCabe J.: *Formulary of Extemporaneous Oral Liquid Medications*, Gateway Pediatric Pharmacy Group (GPPG). <https://www.siue.edu/pharmacy/professionals/gppg-formulary/index.shtml> (stan na 2018.02.02).