

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

MOJCA ULE

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

MOJCA ULE

**ANALIZA IZBIRE SOLI ZDRAVILNIH UČINKOVIN V
ZDRAVILIH, REGISTRIRANIH V ZDA MED LETI 2007 IN 2015**

**ANALYSIS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT
SALT SELECTION IN DRUG PRODUCTS REGISTERED IN
USA BETWEEN THE YEARS 2007 AND 2015**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogu sem opravljala pod mentorstvom izr. prof. dr. Zdenka Časarja.

Podatke za izvedbo analize sem pridobila iz javno dostopnih spletnih virov.

Zahvala

Mentorju izr. prof. dr. Zdenku Časarju se iskreno zahvaljujem za strokovno pomoč in vzpodbudo med pisanjem magistrske naloge.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi omogočili pot do univerzitetne izobrazbe ter me podpirali.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogu samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Zdenka Časarja.

Mojca Ule

Ljubljana, 2017

VSEBINA

Kazalo vsebin

1	UVOD	1
1.1	KLASIFIKACIJA FARMACEVTSKIH TRDNIH SNOVI	1
1.2	POLIMORFNE OBLIKE.....	2
1.3	SOLVATI.....	4
1.4	KOKRISTALI.....	4
1.5	SOLI	5
1.5.1	Topnost	5
1.5.2	Kemijska stabilnost	7
1.5.3	Načrtovanje fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilnih učinkovin s tvorbo soli	8
1.5.3.1	Načrtovanje topnosti	8
1.5.3.2	Načrtovanje hitrosti raztopljanja	9
1.5.3.3	Načrtovanje kemijske stabilnosti in higroskopnosti	10
1.5.3.4	Načrtovanje mehanskih lastnosti	10
1.5.4	Slabosti tvorbe soli zdravilnih učinkovin in toksičnost nasprotnih ionov.....	11
1.6	PATENTNA ZAŠČITA POLIMORFOV, KOKRISTALOV IN SOLI.....	12
1.7	REGULATORNI NADZOR POLIMORFOV, KOKRISTALOV IN SOLI.....	13
1.7.1	Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki polimorfov	14
1.7.2	Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki soli.....	14
1.7.3	Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki kokristalov	15
2	NAMEN DELA	16
3	MATERIALI IN METODE	17
3.1	MATERIALI	17
3.1.1	Strokovna revija <i>Nature Reviews Drug Discovery</i>	17
3.1.2	Podatkovna baza <i>The Orange Book</i>	18
3.1.3	Uradna spletna stran Zveznega urada za hrano in zdravila, FDA	18
3.1.4	Računalniški program <i>Microsoft Excel</i>	18
3.2	METODE	19
3.2.1	Analiza odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtsko področje (Analiza 1)	19
3.2.2	Analiza izbire soli v odobrenih inovativnih zdravilih, katerih učinkovine so dobro definirane majhne kemijske entitete (Analiza 2)	21
4	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	26
4.1	ANALIZA ODOBRENIH INOVATIVNIH ZDRAVIL GLEDE NA TERAPEVTSKO PODROČJE (ANALIZA 1)	26
4.2	ANALIZA IZBIRE SOLI V ODOBRENIH INOVATIVNIH ZDRAVILIH (ANALIZA 2).....	28
4.2.1	Splošno	28
4.2.2	Deleži uporabe posameznih nasprotnih ionov	32
4.2.2.1	Deleži uporabe nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah.....	32
	<u>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah</u>	<u>32</u>
	<u>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah</u>	<u>39</u>
4.2.2.2	Deleži uporabe nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah	44
	<u>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah</u>	<u>44</u>

<u>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah</u>	48
4.2.2.3 Deleži uporabe nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah .	50
<u>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah.....</u>	51
<u>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah ...</u>	53
4.2.2.4 Uporaba nasprotnih ionov v ostalih farmacevtskih oblikah	54
5 SKLEP	56
6 LITERATURA	58
7 PRILOGE	

**Priloga I: Preglednica zdravil, katerih zdravilna učinkovina je nova kemijska entiteta, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2015
(Analiza 1 in Analiza 2)**

Priloga II: Kisline in baze, iz katerih izhajajo nasprotni ioni, obravnavani v magistrski nalogi

Kazalo slik

Slika 1. <i>Klasifikacija farmacevtskih trdnih snovi</i>	2
Slika 2. <i>Prikaz različne ureditve gradnikov v kristalnih strukturah dveh polimornih oblik</i>	3
Slika 3. <i>Prikaz gradnikov v kristalni strukturi solvata</i>	4
Slika 4. <i>Prikaz gradnikov v kristalni strukturi kokristala</i>	4
Slika 5. <i>Prikaz gradnikov v kristalni strukturi soli</i>	5
Slika 6. <i>Topnostni profil šibke baze in pripadajoče soli.....</i>	5
Slika 7. <i>Topnostni profil šibke baze, in pripadajoče soli, ki je dovzetna za učinek skupnega iona.....</i>	7
Slika 8. <i>Prikaz sistematičnega podaljšanja osnovne patentne zaščite nove kemijske entitete ..</i>	12
Slika 9. <i>Številčna porazdelitev odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtska področja.</i>	26
Slika 10. <i>Kemijske entitete, odobrene med leti 2007 in 2015, glede na obliko (nevtralna molekula, baza, kislina) in način aplikacije.....</i>	30
Slika 11. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine I v obdobju do vključno leta 2006.</i>	34
Slika 12. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine I v obdobju 2002-2006</i>	35
Slika 13. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine I v obdobju 2007-2015</i>	35
Slika 14. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju do vključno leta 2006</i>	40
Slika 15. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju 2002-2006</i>	41
Slika 16. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju 2007-2015</i>	41

Kazalo preglednic

Preglednica I. <i>Vpliv tvorbe zdravilne učinkovine v obliki soli na njene lastnosti</i>	8
Preglednica II. <i>Klasifikacija nasprotnih ionov glede na njihov status GRAS in sprejemljiv dnevni vnos</i>	11
Preglednica III. <i>Primerjava smernic FDA oz. aktov oblasti ZDA in EU – polimorfizem ZU</i>	14
Preglednica IV. <i>Primerjava aktov oblasti ZDA in EU – ZU v obliki soli</i>	14
Preglednica V. <i>Primerjava smernic FDA in EMA – ZU v obliki kokristalov</i>	15
Preglednica VI. <i>Deleži zdravilnih učinkovin skupin I-III</i>	28
Preglednica VII. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v vseh farmacevtskih oblikah</i>	33
Preglednica VIII. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v vseh farmacevtskih oblikah.</i>	39
Preglednica IX. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v peroralnih farmacevtskih oblikah.</i>	45
Preglednica X. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v peroralnih farmacevtskih oblikah.</i>	48
Preglednica XI. <i>Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v parenteralnih farmacevtskih oblikah</i>	51
Preglednica XII. <i>Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v parenteralnih farmacevtskih oblikah</i>	54

POVZETEK

Formulacija zdravilne učinkovine v obliki soli omogoča enostavno in učinkovito prirejanje fizikalno-kemijskih, biofarmacevtskih in procesno-tehnoloških lastnosti učinkovine. V primeru zdravilne učinkovine, ki je večkomponentna kristalinična tvorba kemijske entitete in nasprotnega iona, je izbira slednjega kritičnega pomena. Zdravilna učinkovina v obliki soli z različnimi nasprotnimi ioni izkazuje različne lastnosti ter nenazadnje, izbira nasprotnega iona vpliva tudi na postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in njegov življenjski cikel.

Naša analiza izbere soli zdravilnih učinkovin v zdravilih, registriranih v Združenih državah Amerike med leti 2007 in 2015, je ustrezno nadaljevanje analize, ki so jo izvedli Paulekuhn in sodelavci [1]. Ti so raziskali deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin v obliki soli, registriranih v Združenih državah Amerike do konca leta 2006. Analizo in izsledke so predstavili v strokovnem članku *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database* [1]. Rezultati so pokazali trend uporabe različnih nasprotnih ionov v letih od 1990 dalje. Avtorji so predvideli, da se bo omenjen trend nadaljeval tudi v prihodnosti. Z namenom potrditi ali ovreči omenjeno hipotezo, smo raziskali trende v izbiri oblike soli v letih 2007-2015. Rezultati analize za obdobje 2007-2015 jasno kažejo na usmerjenost farmacevtske industrije k raziskovanju možnosti formulacije, ki jih omogočajo različni nasprotni ioni. Farmacevtska podjetja uporabljajo raznolik nabor nasprotnih ionov; tako že že prej uporabljenih, kot tudi ionov, ki kot tvorci soli v odobrenih zdravilih še niso bili uporabljeni. Po drugi strani deleži uporabe posameznih nasprotnih ionov še vedno kažejo na nekoliko pragmatičen pristop k izbiri oblike soli zdravilne učinkovine. Tako smo deleže različnih oblik soli uspeli pojasniti z že znanimi in uveljavljenimi dejstvi o tvorbi soli in lastnostih posameznih nasprotnih ionov, najdenimi v strokovni literaturi. Pokazali smo, da je izbira odvisna tudi od končne farmacevtske oblike, v katero je zdravilna učinkovina vgrajena. Skupno za vse farmacevtske oblike ter posamezno za peroralne in parenteralne oblike pa velja slednje: kloridni in natrijev ion ostajata najpogosteje uporabljeni nasprotni iona za tvorbo soli z novimi kemijskimi entitetami, saj tvorita dobro topne soli s šibko bazičnimi oziroma kislimi kemijskimi entitetami ter sta iz toksikološkega vidika varna.

Ključne besede: zdravilna učinkovina, sol, nasprotni ion, delež uporabe, analiza.

ABSTRACT

Formulation of active pharmaceutical ingredient in the form of salt represents a possibility for simple and efficient modification of its physical-chemical, biopharmaceutical and technological-processability properties. In the case that an active pharmaceutical ingredient is formed as a multicomponent crystalline compound of chemical entity and counterion, selection of the latter is of critical importance. Different salts of the same chemical entity differ greatly in their properties and, last but not least, counterion selection also impacts the procedure necessary to obtain marketing authorization for final drug product and its lifecycle.

Analysis of active pharmaceutical ingredient salt selection in drug products, registered in United States of America between the years 2007 and 2015, is a consecutive analysis of the one performed by Paulekuhn *et al.* [1], who investigated distributions of counterions used for formulation of active pharmaceutical ingredients salts registered in United States of America until the end of year 2006. Paulekuhn *et al.* [1] presented the analysis and its outcomes in scientific article *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database* [1]. Results demonstrated a trend toward using broader variety of different counterions for formation of salts, emerging since 1990s. Furthermore, the authors predicted that this trend will continue in the future. The objective of our analysis was to investigate trends in salt selection for the following years, 2007-2015, in order to confirm or disprove their hypothesis. Outcome of analysis for years 2007-2015 clearly indicates the tendency of pharmaceutical industry to explore formulation possibilities that different counterions can offer. Pharmaceutical companies are using diverse range of counterions; those previously used as well as counterions that have not yet been used as salt formers in approved drug products. On the other hand, results of analysis demonstrate somehow pragmatic approaches in counterion selection: incidences of each counterion use can be explained by known and established facts regarding salt formation and properties of individual counterions, found in the literature. We demonstrated that counterion selection also depends on the type of pharmaceutical dosage form in which the active pharmaceutical ingredient will be used. However the following can be concluded for overall all dosage forms and individually for oral and parenteral dosage forms: chloride and sodium ions remain most frequently used counterions for salt formation, due to the fact that they can form well-soluble salts of weak basic or acidic chemical entities and are toxicologically considered as safe.

Key words: *active pharmaceutical ingredient, salt, counterion, frequency of use, analysis.*

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava Prevod, pojasnilo

ANDA	Generična vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (v ZDA), angl. <i>Abbreviated New Drug Application</i>
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemijski klasifikacijski sistem, angl. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>
BCS	Biofarmacevtska klasifikacija učinkovin, angl. <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BLA	Samostojna in neodvisna vloga za pridobitev dovoljenja za promet z biološkim zdravilom (v ZDA), angl. <i>Biologics License Application</i>
CBER	angl. <i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>
CBZ	Centralna baza zdravil
CDER	angl. <i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CFR	angl. <i>Code of Federal Regulations</i>
DNA	Deoksiribonukleinska kislina, angl. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSC	Diferenčna dinamična kalorimetrija, angl. <i>Differential scanning calorimetry</i>
DVS	Dinamična sorpcija vodne pare, angl. <i>Dynamic vapor sorption</i>
EMA	Evropska agencija za zdravila, angl. <i>European Medicines Agency</i>
EU	Evropska unija, angl. <i>European Union</i>
FDA	Zvezni urad za hrano in zdravila, angl. <i>Food and Drug Administration</i>
FD&C Act	angl. <i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act</i>
FO	Farmacevtska oblika
GRAS	Splošno priznano kot varno, angl. <i>Generally Recognized As Safe</i>
IMS	Podatkovna baza podjetja IMS Health/QuintilesIMS TM , angl. <i>Intercontinental Marketing Services</i>
INN	Mednarodno nelastniško ime, angl. <i>International Non-proprietary Name</i>

Okrajšava Prevod, pojasnilo

INNCN	Kemijsko ali sistematično ime, navedeno v mednarodnih nezaščitenih imenih za farmacevtske snovi, imena za radikale in skupine, angl. <i>Chemical or systematic name listed in International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances, Names for radicals & groups</i>
INNRG	Mednarodno nezaščiteno ime za farmacevtske snovi, radikale in skupine, angl. <i>International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances, Names for radicals & groups</i>
IR	Infrardeča, angl. <i>Infrared</i>
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
log P _{oktanol}	Porazdelitveni koeficient v sistemu oktanol - voda
NCE	Nova kemijska entiteta (v ZDA), angl. <i>New Chemical Entity</i>
NDA	Samostojna in neodvisna vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (v ZDA), angl. <i>New Drug Application</i>
NME	Nova molekulska entiteta (v ZDA), angl. <i>New Molecular Entity</i>
NIR	Bližnja infrardeča, angl. <i>Near-infrared</i>
NMR	Nuklearna magnetna resonanca, angl. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
pKa	Negativna vrednost desetiškega logaritma disociacijske konstante kisline
PTE	angl. <i>Patent Term Extension</i> (v ZDA)
PXRD	Praškovna rentgenska difrakcija, angl. <i>Powder X-Ray Diffraction</i>
RLD	Referenčno zdravilo (v ZDA), angl. <i>Reference Listed Drug</i>
R&D	Raziskave in razvoj, angl. <i>Research and Development</i>
SPC	angl. <i>Supplementary Protection Certificate</i> (v EU)
TGA	Termogravimetrična analiza, angl. <i>Thermogravimetric Analysis</i>
T tališča	Temperatura tališča
USAN	Nelastniško ime farmacevtske snovi, uradno priznano v ZDA, angl. <i>United States Adopted Name</i>
UV	Ultravijolična, angl. <i>Ultraviolet</i>
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija, angl. <i>World Health Organization</i>
ZDA	Združene države Amerike

1 UVOD

V raziskavah in razvoju novega farmacevtskega izdelka (angl. *Research and Development*, R&D) farmacevtska industrija kot izhodiščni kriterij izbora ustrezne spojine vodnice postavlja možnost razvoja le-te v končno formulacijo [2-5]. Pri tem so ključnega pomena fizikalno-kemijske lastnosti zdravilne učinkovine kot so topnost, hitrost raztopljanja, stabilnost in permeabilnost [4]. Slednje lahko prirejamo z izbiro ustrezne trdne oblike, v kateri se bo učinkovina nahajala, pri čemer formulacija soli predstavlja enostaven in učinkovit način modifikacije lastnosti ionizirajočih zdravilnih učinkovin [6]. Poleg prirejanja lastnosti novih kemijskih entitet, tvorba soli omogoča tudi reformulacijo zdravilnih učinkovin, ki so že na tržišču. Zaradi upada produktivnosti R&D, torej vse manj odkritih, razvitih in odobrenih novih kemijskih entitet ob naraščanju stroškov investicij v raziskave in razvoj [7], se farmacevtska podjetja usmerjajo v lansiranje zdravil, ki vsebujejo predhodno že odobreno zdravilno učinkovino [8]. Približno dve tretjini zdravil, odobrenih v ZDA, vsebuje modificirano že odobreno kemijsko entiteto, so reformulacije že odobrenih zdravil ali so že odobrena zdravila registrirana za novo terapevtsko indikacijo [8]. Modifikacija odobrene zdravilne učinkovine v drugo obliko soli iste učinkovine je, odvisno od določil nacionalnih regulatornih organov, lahko obravnavana tudi kot nova kemijska entiteta. Nenazadnje farmacevtska industrija formulacijo učinkovin v obliki soli spremno uporablja kot del tržne strategije: proizvajalci inovativnih zdravil za podaljšanje patentne zaščite ter tako podaljšanje življenskega cikla zdravila in proizvajalci generičnih zdravil za vstop na trg pred potekom ključnih patentov inovativnega zdravila.

1.1 KLASIFIKACIJA FARMACEVTSKIH TRDNIH SNOVI

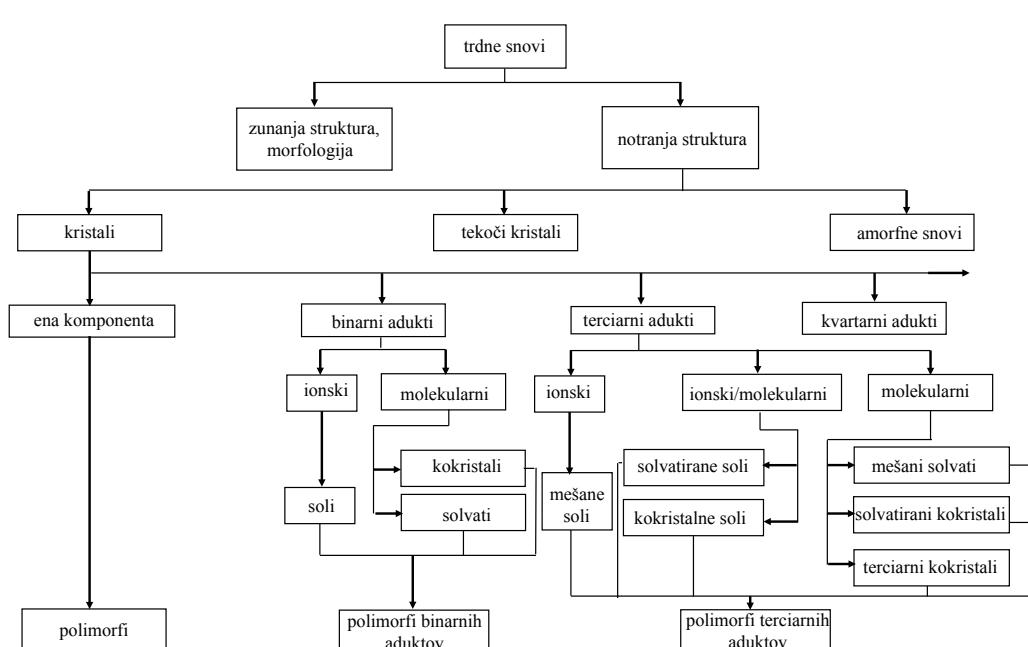
Farmacevtske trdne snovi se lahko med seboj razlikujejo v zunanji ali notranji zgradbi. Glede na razlike v notranji zgradbi, natančneje v stopnji urejenosti in razporeditvi gradnikov snovi, jih delimo na:

- amorfne snovi, za katere je značilna urejenost gradnikov na kratek doseg, vendar ne izkazujejo periodične urejenosti v katerikoli izmed treh dimenzij,
- tekoče kristale, snovi z urejenostjo na dolg doseg v eni ali dveh dimenzijah,
- kristale, snovi s periodično urejenostjo gradnikov v vseh treh dimenzijah.

Kristale delimo glede na število komponent, ki tvorijo enotno kristalno strukturo:

- kristalinične snovi, ki v kristalni mreži vsebujejo eno komponento, ki je zdravilna učinkovina,
- kristalinične snovi, katerih kristalna mreža vsebuje homogeno spojino, ki je adukt zdravilne učinkovine in ene, dveh, treh ali več drugih kemijskih spojin [9].

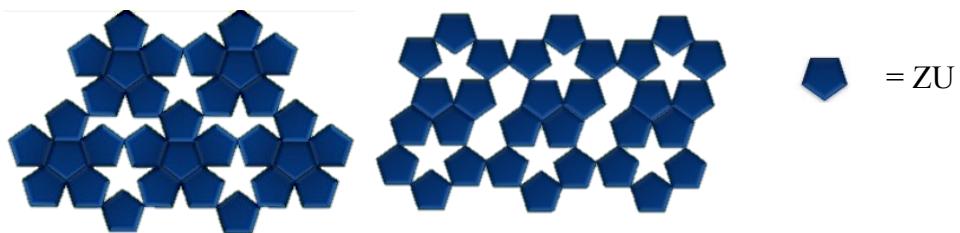
Večkomponentne kristale nadalje delimo glede na ionizacijsko stanje posameznih komponent na ionske, molekularne in ionske/molekularne. Ionski večkomponentni kristali so soli. Med molekularne, ki so sestavljeni iz nevtralnih molekul, sodijo solvati in kokristali v primeru binarnih adutkov, ter mešani solvati, solvatirani kokristali in terciarni kokristali v primeru aduktov treh kemijskih spojin. V ionskih/molekularnih kristalih so homogeno prisotne tri kemijske spojine, ki so lahko ionske ali nevtralne molekule. Mednje sodijo solvatirane soli in kokristalne soli [9]. Razvrstitev farmacevtskih trdnih snovi prikazuje Slika 1.



Slika 1. Klasifikacija farmacevtskih trdnih snovi. Prijejeno po [9].

1.2 POLIMORFNE OBLIKE

»Polimorf je trdna kristalinična faza določene komponente, ki je rezultat vsaj dveh možnih različnih kristaliničnih ureditev molekul te komponente v trdnem stanju« [10] (Slika 2).



Slika 2. Prikaz različne ureditve gradnikov v kristalnih strukturah dveh polimorfnih oblik. Avtor: Z. Časar.

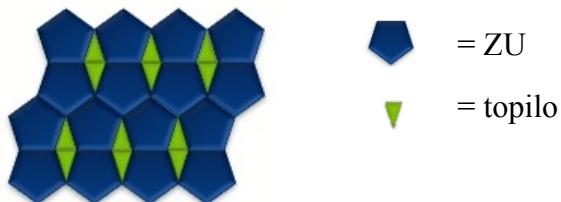
Večina kristaliničnih zdravilnih učinkovin v trdni obliki, kot so soli, solvati, hidrati, izkazuje polimorfizem. Polimorfizem je zmožnost trdne snovi, da obstaja v dveh ali več pojavnih oblikah, ki se med seboj razlikujejo v razporeditvi in/ali konformaciji molekul v kristalni mreži [11]. Notranja strukturna razporeditev gradnikov zdravilne učinkovine in ostalih komponent v kristalu vpliva na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine. Različne polimorfne oblike iste učinkovine izkazujejo različno kristalno strukturo, topnost, hitrost raztplavljanja, higroskopnost, stabilnost, reaktivnost, ter tudi drugačne mehanske, spektroskopske in termodinamične lastnosti, kot so trdnost, kompaktibilnost, molarni volumen, gostota, lomni količnik, barva, prevodnost, topotna kapaciteta ter temperatura tališča in sublimacije [12]. Zunanja struktura oz. morfologija kristala vpliva na hitrost raztplavljanja, lahko vpliva na sposobnost filtracije, spiranja, sušenja, tokovne lastnosti, videz in posredno na kemijsko čistost kristalov [11]. Polimorfna oblika učinkovine tako vpliva na biološko uporabnost, stabilnost in tehnološko procesibilnost zdravilne učinkovine.

Identifikacija in karakterizacija polimorfnih oblik učinkovine je mogoča z difrakcijskimi metodami (PXRD, elektronska, nevtronska, difrakcija s sinhrotronsko svetlobo), spektroskopskimi metodami (NMR, IR, NIR, UV, Ramanska spektroskopija) in drugimi metodami (elementna analiza, Karl-Fischerjeva metoda, TGA, DVS, DSC) [11].

Polimorfizem zdravilne učinkovine ritonavir, vgrajene v kapsule Norvir, ob odkritju učinkovine leta 1992 ni bil dovolj raziskan. V letu 1998 je bila proizvodnja Norvirja motena, saj proizvedene serije kapsul niso ustrezale testu hitrosti raztplavljanja. Vzrok je bil nastanek nove polimorfne oblike ritonavirja med kristalizacijo, kasneje poimenovano »Form II«, ki je izkazovala bistveno manjšo topnost in večjo stabilnost [13]. Opisan zaplet je pokazal pomembnost razumevanja polimorfizma zdravilne učinkovine.

1.3 SOLVATI

Solvati so kristalinične oblike, ki v strukturi vsebujejo stehiometrične ali nestehiometrične količine topila [14] (Slika 3). Če je topilo voda, jih imenujemo hidrati [15].

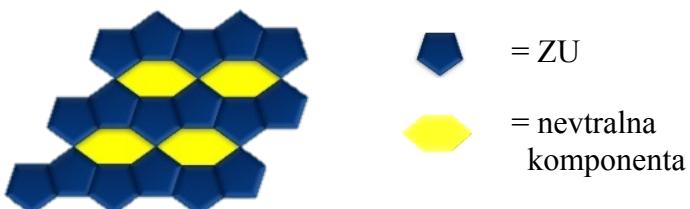


Slika 3. Prikaz gradnikov v kristalni strukturi solvata. Avtor: Z. Časar.

V povezavi s solvati in hidrati govorimo o psevdopolimorfizmu; pojavih, ki spominjajo na polimorfizem, kot npr. desolvatacija, rekristalizacija v trdnem, dinamični izomerizem in drugi [10]. Učinkovina lahko v obliki solvata oziroma hidrata izkazuje slabšo topnost in boljšo stabilnost v primerjavi z obliko, ki v strukturi ne vsebuje molekul topila. [16].

1.4 KOKRISTALI

Kokristali so »enotne kristalinične snovi, njihovo kristalno rešetko sestavlja različne nevtralne komponente (molekule) v stehiometrijskem razmerju (ponavadi 1:1, 1:2 ali 1:3) in so pri sobnih pogojih v trdnem agregatnem stanju« [17] (Slika 4). Navedena definicija je sicer le ena od mnogih, ki jih najdemo v literaturi. Dunitz [18] zagovarja bolj široko definicijo, kjer med kokristale uvršča molekulske komplekse, solvate, inkluzijske zmesi, klatrate in druge vrste večkomponentnih kristalov [18]. Opredelitve in klasifikacije kokristalov se torej med seboj razlikujejo predvsem zaradi različnih kriterijev glede komponent, ki sestavljajo kokristal.



Slika 4. Prikaz gradnikov v kristalni strukturi kokristala. Avtor: Z. Časar.

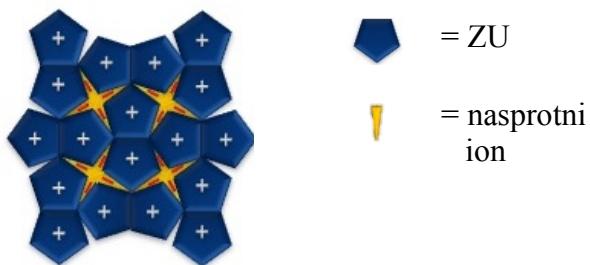
Kokristal nastane s tvorbo nekovalentnih vezi med zdravilno učinkovino in so-tvorcem kokristala. V kokristalni strukturi prevladujejo vodikove vezi, sicer so prisotne tudi druge nekovalentne vezi; koordinacijske, halogenske, van der Waalsove, elektrostatske, hidrofobne in $\pi-\pi$ interakcije [17, 19]. Vodikova vez, ki je najpogosteje prisotna v kokristalih, je O–H…N, torej vez med karboksilno kislino in N-heterocikličnim akceptorjem

vodikove vezi [20–22]. Strukturalna enota, ki vsebuje navedeno vez, je primer supramolekularnega sintona [22–26].

Primerjalne študije kokristala karbamazepin-saharin in karbamazepina vgrajenega v registrirano zdravilo, so pokazale ustrezejšo hitrost raztpljanja, manjšo stopnjo polimorfizma, primerljivo kemijsko stabilnost ter primerljive farmakokinetične lastnosti kokristalne oblike učinkovine v primerjavi z nesolvatirano polimorfno obliko [27].

1.5 SOLI

Sol je večkomponentni sistem, v katerem so komponente v ioniziranem stanju, med seboj povezane z ionskimi interakcijami (Slika 5). Nastane s prenosom protona (H^+) iz kisline, ki je po Bronsted-Lowry-jevi teoriji proton donor, na bazo, ki je proton akceptor. Pri tvorbi soli zdravilnih učinkovin gre za reakcijo med šibko ionizirano bazično oziroma kemijsko entiteto in nasprotnim ionom močnejše kisline oziroma baze.

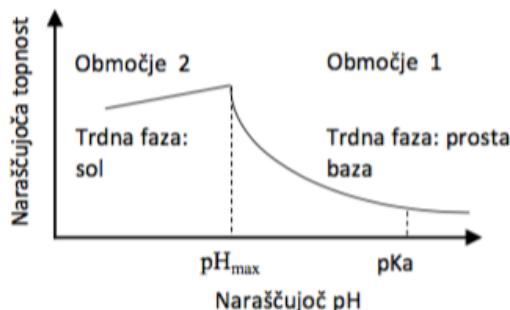


Slika 5. Prikaz gradnikov v kristalni strukturi soli. Avtor: Z. Časar.

1.5.1 Topnost

- Teoretične osnove

Slika 6 prikazuje topnostni profil šibke baze in pripadajoče soli. Topnostna profila šibke baze in šibke kisline sta zrcalni sliki, zanj torej veljajo enake splošne zakonitosti.



Slika 6. Topnostni profil šibke baze in pripadajoče soli.
Prirejeno [28 po 29].

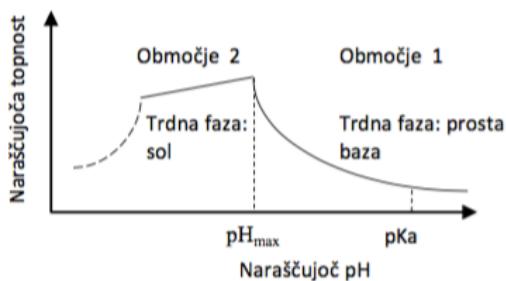
Topnostni profil šibke baze in pripadajoče soli je sestavljen iz dveh neodvisnih krivulj, ki se sekata v točki pH_{\max} [6, 30]. V primeru zdravilne učinkovine ki je šibka baza, se pri pH vrednostih nad pH_{\max} , v trdni raztopini nahaja prosta baza, pri pH vrednostih pod pH_{\max} , se v trdni raztopini nahaja sol. Za tvorbo soli bazičnih učinkovin je torej potrebna dovolj močna kislina, ki pH raztopine zniža pod vrednost pH_{\max} . Splošno znano in uporabljeno je pravilo, ki pravi, da je tvorba soli pričakovana, ko je razlika med pKa vrednostima kisline in baze večja kot 2 ali 3 [31 po 4, 32, 33].

- Vpliv izbire nasprotnega iona na topnost učinkovin v obliki soli

Soli iste zdravilne učinkovine, tvorjene z različnimi nasprotnimi ioni, splošno izkazujejo različne topnosti. O' Connor in sodelavci [34, 35] ter Parshad in sodelavci [36] so ugotavljali korelacijo med topnostjo različnih oblik soli učinkovine in fizikalno-kemijskimi lastnostmi in molekularnimi deskriptorji posameznega nasprotnega iona [34–36]. Raziskave so sicer omogočile prepoznavanje kvalitativnih konceptov vpliva nasprotnega iona na topnost učinkovine, vendar ne tudi zanesljive napovedi le-te za posamezni nasprotni ion.

Za razumevanje vpliva različnih nasprotnih ionov na topnost zdravilne učinkovine je potrebno upoštevati njihov vpliv na energijo solvatacije in energijo kristalne mreže [28 po 6, 37]. Izbira iona vpliva na obe prosti energiji, pri čemer ima večji vpliv na energijo kristalne mreže. Lastnosti nasprotnega iona, ki vplivajo na ureditev znotraj mreže, so simetrija, velikost, sposobnost tvoriti vodikove vezi z učinkovino in sposobnost delokalizacije naboja [37]. Nasprotno Black in sodelavci [38] korelacije med kristalno strukturo učinkovine in njeno topnostjo niso odkrili. Zato trdijo, da je topnost odvisna predvsem od solvatacije nasprotnega iona [38].

Pri izbiri nasprotnega iona je potrebno upoštevati tudi *in vivo* pojave povezane s topnostjo zdravilnih učinkovin v obliki soli v fiziološkem okolju. V primeru peroralne aplikacije učinkovine v obliki kloridne soli, pride le-ta v gastrointestinalnem traktu v stik s kloridnimi ioni želodčne kisline, ki zmanjšajo topnost učinkovine v obliki soli [39]. Pojav znižanja topnosti zdravilne učinkovine v obliki soli ob prisotnosti presežka iona imenujemo učinek skupnega iona, kar prikazuje Slika 7 na naslednji strani. Črtkana krivulja na pH-topnostnem profilu šibke baze in pripadajoče soli, dovetne za učinek skupnega iona, predstavlja znižanje topnosti soli ob nadalnjem dodajanju kisline in presežku nasprotnega iona, v primerjavi s Sliko 6.



Slika 7. Topnostni profil šibke baze in pripadajoče soli, ki je dovetna za učinek skupnega iona. Prirejeno po [37].

1.5.2 Kemijska stabilnost

- Teoretične osnove

Kemijska stabilnost trdnih oblik snovi je povezana z njihovo kristalno ureditvijo [40]. Kristalna struktura zdravilne učinkovine v obliki soli ima pogosto višjo temperaturo tališča v primerjavi s prosto obliko [41] in je bolj odporna na temperaturne vplive, ki so glavni vzrok za reakcije kemijske razgradnje med tehnološkim postopkom in shranjevanjem. Učinkovine v obliki soli so tako splošno kemijsko bolj stabilne kot učinkovine v prosti obliki [41]. Vendar je kristalinična struktura soli lahko dovetna za adsorpcijo vlage in posledično hidrolitično razgradnjo [42]. Vlaga obda delec kristalinične snovi in okrog njega tvori sloj, v katerem se učinkovina raztopi do nasičenja [42, 43]: govorimo o mikrookolju trdnega delca zdravilne učinkovine. Vrednost pH mikrookolja ima tako velik vpliv na hidrolitično razgradnjo učinkovine. Nanj vpliva narava nasprotnega iona ter pomožne snovi, ki so dodane formulaciji [2].

- Vpliv izbire nasprotnega iona na kemijsko stabilnost učinkovin v obliku soli

Nasprotni ion lahko povzroči kemijsko razgradnjo učinkovine preko mehanizma esterifikacije, amidacije ali Michaelove adicije [12]. Tudi pretvorba učinkovine v obliki soli v drugo fizikalno obliko ob prisotnosti vlage je odvisna od nasprotnega iona: njegove higroskopnosti, vodotopnosti in pH nasičene raztopine [42]. Na hidrolizo učinkovine nasprotni ion vpliva tudi preko vpliva na pH mikrookolja raztopljaljajočih delcev učinkovine [2]. Guerrieri in sodelavci [42] so pokazali, da se konstante hitrosti razpada enajstih soli prokaina razlikujejo tudi do dveh velikostnih razredov.

1.5.3 Načrtovanje fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilnih učinkovin s tvorbo soli

Preglednica I prikazuje vpliv zdravilne učinkovine v obliki soli na njene lastnosti.

Preglednica I. *Vpliv tvorbe zdravilne učinkovine v obliki soli na njene lastnosti [41].*

Lastnost učinkovine	Zahtega za učinkovino, vgrajeno v trdno farmacevtsko obliko tablet	Kazatelj ustreznosti	Vpliv tvorbe soli
Biofarmacevtski			
In-vivo hitrost raztpljanja	Časovno ustrezeno in popolno raztpljanje apliciranega odmerka	1. Topnost 2. In-vitro hitrost raztpljanja	++
In-vivo permeabilnost	Časovno ustrezena in popolna absorpcija apliciranega odmerka	1. $\log P_{\text{oktanol}}$ 2. Permeabilnost v in-vitro modelih	- ali + / -
Tehnološki			
Kemijska stabilnost v trdnem stanju	Stabilnost pod pogoji izolacije, čiščenja in shranjevanja učinkovine; stabilnost v pogojih okolja; stabilnost v prisotnosti kompatibilnih pomožnih snovi	Analiza stabilnosti in kompatibilnosti v pospešenih stresnih pogojih	+
Fizikalna stabilnost v trdnem stanju	Nespremenjena med shranjevanjem zdravilne učinkovine; obvladljiva med proizvodnjo farmacevtske oblike; nespremenjena med shranjevanjem zdravila	Analiza polimorfizma in termodinamične stabilnosti	++
Higroskopnost	Ni delikvescence v klimatskih pogojih proizvodnje	Sorpcija vodne pare	++
	Ni sprememb stanja hidracije v pogojih shranjevanja in uporabe	Sorpcija vodne pare	++
Korozivnost	Odsotna	Ocena korozivnosti	++
Mehanske	Možnost mletja	1. T tališča > 100 °C 2. Testi mletja	+
	Sprejemljiva pretočnost prahov, kompresibilnost (tablete)	Specifični testi	+

++ velika verjetnost vpliva/izboljšanja lastnosti s tvorbo ustrezenih soli;

+ verjetnost vpliva na lastnost s tvorbo ustrezenih soli;

+/- manjša verjetnost vpliva na lastnost s tvorbo ustrezenih soli;

- ni vpliva na lastnost s tvorbo soli

1.5.3.1 Načrtovanje topnosti

Topnost je omejujoč dejavnik za doseg ustrezne koncentracije učinkovine v sistemskem krvnem obtoku [44]. Vpliva tudi na njeno kemijsko stabilnost in možnost oblikovanja v končno farmacevtsko obliko [45]. Najpogosteje uporabljen pristop za izboljšanje topnosti spojin vodnic, od katerih je po ocenah Ku in sodelavcev [46] kar približno 70 % slabo topnih v vodi [46], je tvorba soli. Topnost zdravilne učinkovine lahko prirejamo le s strukturno modifikacijo same molekule. Boljša vodotopnost soli učinkovin v primerjavi z neionizirano, prosti obliko učinkovine izhaja iz lastnosti soli, da v vodi disociirajo v ionizirane

komponente, torej ionizirano učinkovino, ki izkazuje večjo polarnost. Kot že obravnavano, je za dosego ustrezone topnosti ključnega pomena izbira ustreznega nasprotnega iona, saj se topnosti različnih soli učinkovine lahko med seboj bistveno razlikujejo.

Ustrezna topnost zdravilnih učinkovin, vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike, je bistvena za dosego ustrezne koncentracije v sistemskem krvnem obtoku. Farmacevtsko podjetje Bristol-Myers Squibb je odkrilo učinkovino atazanavir, zaviralec proteaz, ki je prosta baza z izjemno slabo topnostjo v vodi ($< 1 \mu\text{g/mL}$) [47, 48]. Predklinične študije farmakokinetičnega profila učinkovine so tako pokazale neustrezno biološko uporabnost, ki je predstavljala veliko oviro pri nadalnjem razvoju. V iskanju strategije za izboljšanje topnosti so pripravili različne soli učinkovine. Vse soli, z izjemo bisulfatne, so v vodni raztopini podvržene pretvorbi v prosto bazo s slabo vodotopnostjo. Bisulfatna sol pa izkazuje bistveno boljšo topnost ter izboljšano biološko uporabnost v primerjavi z ostalimi solmi in prosto obliko atazenavirja [48].

Pri parenteralnih farmacevtskih oblikah, predvsem za injiciranje, je praviloma potrebna še boljša topnost učinkovine, saj se mora le-ta raztopiti v nekaj mililitrih injekcijske raztopine pri določenem pH [41]. Intravensko aplikacijo acetilsalicilne kisline ob akutnih napadih migrene je omogočila tvorba učinkovine v obliki lizinijevega acetilsalicilata. [47, 49]. Sol zdravilne učinkovine je omogočila hitrejši nastop delovanja učinkovine, njena varnost in učinkovitost pa sta bili potrjeni v kliničnih študijah [49].

1.5.3.2 Načrtovanje hitrosti raztpljanja

Hitrost raztpljanja je lastnost učinkovine, ki ponazarja hitrost prehoda molekul učinkovine iz trdnega agregatnega stanja v raztopino, oziroma obliko, ki je na voljo za absorpcijo v fiziološkem mediju. Za učinkovine, ki glede na biofarmacevtsko klasifikacijo zdravil (angl. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS) spadajo v razred II, torej učinkovine s slabo vodotopnostjo in dobro permeabilnostjo, velja, da je hitrost raztpljanja kritičen parameter, od katerega je odvisna hitrost in stopnja absorpcije oziroma biološke uporabnosti učinkovine [50]. Hitrost raztpljanja je sicer odvisna od številnih dejavnikov, vendar je v primeru slabo topnih učinkovin edini način za izboljšanje razpoložljivosti učinkovine izboljšanje njene topnosti. Tvorba soli učinkovine omogoča hitrejšo *in vivo* raztpljanje ter boljšo absorpcijo [37]. Različne soli zdravilne učinkovine lahko izkazujejo različno hitrost raztpljanja kot

posledica njihovih različnih topnosti in vpliva fiziološkega okolja. Izbira nasprotnega iona se v hitrosti raztplavljanja tako odraža preko njegovega vpliva na topnost.

Gliklazid je hipoglikemična zdravilna učinkovina namenjena za peroralno uporabo, katere hitrost raztplavljanja odločilno vpliva na njeno absorbcojo. Zaradi slabe topnosti in počasne hitrosti raztplavljanja izkazuje nezadostno in variabilno absorbcojo. Hitrost raztplavljanja natrijeve soli učinkovine je pri pH vrednosti, ki ustrezajo pH črevesja, kar 60 % večja kot hitrost raztplavljanja proste oblike učinkovine [51]. Sol gliklazida je tako za zdravljenje sladkorne bolezni bolj primerna, saj njena boljša topnost in hitrejše raztplavljanje pomenita hitrejše in boljše farmakološko delovanje.

1.5.3.3 Načrtovanje kemijske stabilnosti in higroskopnosti

Razgradnja učinkovine v pogojih shranjevanja, predvsem ob prisotnosti vlage, povzroči zmanjšanje terapevtske učinkovitosti končne formulacije. Učinkovine so v obliki soli v splošnem kemijsko bolj stabilne kot v prosti obliki [41], pri čemer je pomembna izbira ustrezno (ne)higroskopnega nasprotnega iona.

Molekula penicilina je zaradi visoke reaktivnosti β -laktamske amidne vezi dovzetna za številne mehanizme razgradnje, med drugim tudi hidrolitično [45]. Najpogosteje uporabljen penicillin, benzilpenicillin, se tako za terapevtske namene uporablja v obliki soli. Za formulacijo benzilpenicilina je najbolj primerna kalijeva sol, saj je le-ta v primerjavi z natrijevo manj higroskopna ter tako bolj stabilna v vlažnem okolju [45, 52].

1.5.3.4 Načrtovanje mehanskih lastnosti

Mehanske lastnosti, ki jih izkazuje učinkovina v obliki soli, so pomembne predvsem za učinkovine vgrajene v tablete, saj vplivajo na mletje in stiskanje praškastih zmesi v končno farmacevtsko obliko [41]. Učinkovina v obliki soli večinoma izkazuje višjo temperaturo tališča v primerjavi s prosto obliko [41]. Tako je izvedba mletja praškaste učinkovine lažja, saj se izognemo taljenju učinkovine, ki onemogoča zmanjšanje velikosti praškastih delcev [41]. Med procesom tabletiranja narava nasprotnega iona vpliva na sposobnost deformacije delcev pod tlakom [53 po 41, 54].

Sun in sodelavci [54] so pokazali, da se monokloridna, dikloridna, L-aspartatna in L-glutamatna sol L-lizina razlikujejo v mehanskih lastnostih, relevantnih za tabletiranje [54].

1.5.4 Slabosti tvorbe soli zdravilnih učinkovin in toksičnost nasprotnih ionov

Zdravilna učinkovina lahko v obliki soli izkazuje določene neželene lastnosti, zaradi katerih tvorba soli ni vedno ustrezен pristop za priznanje fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine. Težave se lahko pojavijo med nadaljnjo formulacijo farmacevtskega izdelka ali v fiziološkem okolju. Zaradi korozivnosti soli (npr. kloridne soli učinkovine) je lahko oteženo tabletiranje oziroma polnjenje kapsul [41]. Zaradi razgradnje med shranjevanjem ali v fiziološkem okolju se lahko zmanjša odstotek vsebnosti zdravilne učinkovine v farmacevtski obliki. Vgradnja nasprotnega iona v strukturo učinkovine poveča verjetnost tvorbe hidratov in polimorfov ter tako variabilnost v lastnostih učinkovine [55]. V fiziološkem okolju so soli učinkovine dovezne za obarjanje v prosto obliko, učinek skupnega iona, slabo kemijsko stabilnost v želodčnem soku in slabo stabilnost v mikrookolju. Obnašanje in lastnosti učinkovine v obliki soli tako lahko odstopajo od optimalnega oziroma predvidenega.

Neželen vidik soli učinkovin je tudi toksičnost nasprotnih ionov do organskih sistemov: kalcijevi vplivajo na ledvično funkcijo, bromidni so nagnjeni k akumulaciji v ledvicah, nitratni povzročajo lokalno draženje gastrointestinalnega trakta, in drugi [37]. Toksikološki učinki vseh nasprotnih ionov, vgrajenih v registrirana zdravila, so znani. Preglednica II prikazuje klasifikacijo nasprotnih ionov glede na status »splošno priznan kot varen« (angl. *Generally Recognized As Safe, GRAS*) in sprejemljiv dnevni vnos [37].

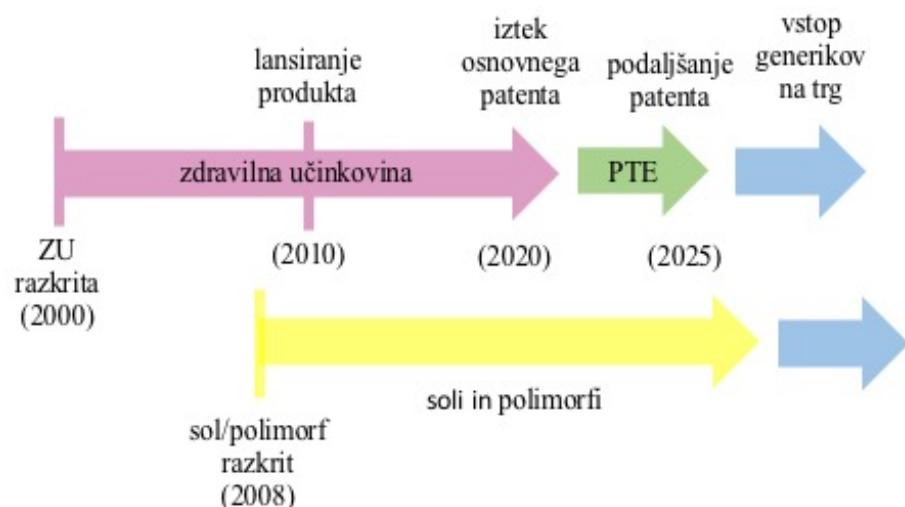
Preglednica II. *Klasifikacija nasprotnih ionov glede na njihov status GRAS in sprejemljiv dnevni vnos* [37].

Razred	Opis	Primeri	
		Kisline	Baze
1	Tvorci soli, ki so lahko uporabljeni brez omejitev, saj vsebujejo ubikvitarno ione in ali ione, ki so intermediarni metaboliti biokemijskih poti.	Ocetna, citronska, fumarna, maleinska, klorovodikova, žvepolova, sukcinska	L-arginin, kalcij, lizin, magnezij, natrij, kalij
2	Tvorci soli, ki sicer niso naravno prisotni, vendar v številnih formulacijah izkazujejo nizko toksičnost in dobro sprejemljivost.	Benzensulfonska, metansulfonska, napsilatna, nikotinska, <i>p</i> -toluensulfonska	Dietilamin, trometamin
3	Tvorci soli, ki so občasno uporabljeni, predvsem za tvorbo ionskega para. V nekaterih primerih uporabni za rešitev specifičnih težav.	Dušikova, mravljična, bromovodikova	Piperazin, etilendiamin

V primeru, da je za tvorbo soli uporabljen nov, še neuporabljen nasprotni ion, je za sol učinkovine zahtevano ustrezno toksikološko vrednotenje. Zato je smiselno uporabiti znane ione, v nasprotnem primeru je potrebno utemeljiti varnost novega nasprotnega iona [2].

1.6 PATENTNA ZAŠČITA POLIMORFOV, KOKRISTALOV IN SOLI

Patentna zaščita nove kemijske entitete omogoča farmacevtskemu podjetju ekskluzivno pravico trženja zaščitenega zdravila. Časovno obdobje patentnega varstva je omejeno na 20 let od dneva vložitve patentne prijave (angl. *filing date*) [56]. Pred lansiranjem končnega farmacevtskega izdelka na trg lahko povprečno poteče nadalnjih 5-10 let [57 po 58] ali celo več, do 15 let [59]. Obdobje, ko ima farmacevtsko podjetje izključno pravico izdelave, uporabe in prodaje patentiranega zdravila in tako možnost pokriti stroške razvoja in zaslužiti dobiček, je tako v povprečju 10 let. Zaradi čedalje daljšega obdobja razvoja zdravil je možnih dodatnih največ 5 let patentne zaščite po izteku osnovne zaščite, kar v EU imenujemo angl. *Supplementary Protection Certificate* (SPC) ter v ZDA angl. *Patent Term Extension* (PTE) [60]. Možnih je več vrst patentov: patent zdravilne učinkovine, formulacijski, polimorfni in indikacijski patenti, patent za sol, ter drugi [61]. Originatorji se tako poslužujejo različnih strategij, s katerimi pozno v obdobju patentne zaščite kemijske entitete podaljšajo njeno veljavnost in tako onemogočijo generično konkurenco: ena izmed njih je modifikacija učinkovine v drugo polimorfno obliko ali sol. Drugačne fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine, ki jih izkazuje druga polimorfna modifikacija ali sol kemijske entitete, lahko omogočijo uporabo učinkovine za drugo terapevtsko indikacijo ali način aplikacije. Tako si s sistematičnim pristopom zagotovijo daljšo ekskluzivnost na trgu in podaljšajo življenjski cikel inovativnega zdravila, kar prikazuje Slika 8.



PTE = patent term extension

Slika 8. Prikaz sistematičnega podaljšanja osnovne patentne zaščite nove kemijske entitete. Priredjeno [57 po 58].

1.7 REGULATORNI NADZOR POLIMORFOV, KOKRISTALOV IN SOLI

Regulatorne zahteve za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se med različnimi nacionalnimi regulatornimi oblastmi razlikujejo, vendar je vsem skupen trend vse strožjih regulatornih predpisov, ki se osredotočajo na zagotavljanje čim manjšega možnega tveganja glede na klinično korist zdravila [7]. Farmacevtska podjetja morajo zato ob načrtovanju in razvoju zdravila upoštevati tudi ustreznost učinkovine in končne farmacevtske oblike z vidika strogih regulatornih okvirjev. Za učinkovino, ki na tržišcu še ni prisotna, mora vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predložiti podporno dokumentacijo, ki utemeljuje varnost, kakovost in učinkovitost zdravila. Zahteve za nove učinkovine v ZDA predpisuje Zvezni urad za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA), v členih *505(b)(1) in 505(b)(2)* zakonodajnega akta FD&C (angl. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, FD&C Act) [62, 63]. Učinkovina je »nova molekulska entiteta« (angl. *New Molecular Entity*, NME) ali »nova kemijska entiteta« (angl. *New Chemical Entity*, NCE). Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki vsebuje novo kemijsko entiteto, mora vlagatelj vložiti samostojno in neodvisno vlogo (angl. *New Drug Application*, NDA). Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) zahteve navaja v aktu *Direktiva 91/507/EEC* [64].

Po izteku patentne zaščite inovativnega zdravila lahko generična podjetja vložijo generično vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kjer se sklicujejo na bioekivalentnost generičnega zdravila z inovativnim, referenčnim. V ZDA so zahteve za generično vlogo (angl. *Abbreviated New Drug Application*, ANDA) predpisane v sekiji *505(j)* akta FD&C (angl. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, FD&C Act) [65]. Referenčno zdravilo se imenuje angl. *Reference Listed Drug*, RLD. V EU zahteve za generične vloge določata zakonodajna akta *Direktiva 2001/83/EC 10 (2) (b)* [66] in *Direktiva 2001/82/EC 13 (2) (b)* [67]. V preglednicah III, IV in V so predstavljene smernice agencij FDA in EMA ter zakonodajnih oblasti ZDA in EU za generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki polimorfov, kokristalov in soli.

1.7.1 Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliku polimorfov

Preglednica III. Primerjava smernic FDA oz. aktov oblasti ZDA in EU – polimorfizem ZU

Agencija oz. zakonodajna oblast	Smerna oz. zakonodajni akt	Povzetek smernice oz. zakonodajnega akta
FDA Federal government of the US	<i>Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism (July 2007)</i> <i>FD&C Act, Chapter V, Section 505(j)</i>	Smerna [68] obravnava vprašanje ali so različne polimorfne oblike učinkovine v referenčnem in generičnem zdravilu z regulatornega vidika obravnavane kot »enake« ali »različne« [68]. Zakonodajni akt <i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) 505(j)</i> namreč določa, da mora vlagatelj vloge ANDA dokazati, da je učinkovina vgrajena v generično zdravilo »enaka kot« učinkovina referenčnega zdravila [65]. Smerna pojasnjuje, da se izraz »enakost« nanaša na kemijsko strukturo, pri čemer se sklicuje na akt <i>Code of Federal Regulations (CFR), 21 CFR 314.92 (a) (1)</i> , ki razлага, da izraz »enako kot« pomeni, med drugim, »identično v zdravilnih učinkovinah« [69], in na <i>Preamble to the Final rule, 1992</i> [70]. V njem je FDA zavrnila predlog, da bi bilo od vlagatelja vloge ANDA zahtevano, da ima učinkovina enake fizično-kemijske lastnosti, profil nečistoč, stereoizometrijske karakteristike in trdno obliko kot učinkovina RLD [70].
European Parliament and Council of the EU	<i>Direktiva 2001/83/EC 10 (2) (b) in 2001/82/EC 13 (2) (b)</i>	Zakonodajna akta <i>Direktiva 2001/83/EC člen 10 (2) (b)</i> [66] in <i>Direktiva 2001/82/EC člen 13 (2) (b)</i> [67] določata, da mora imeti generično zdravilo enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovine in farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter dokazano bioekvivalentno. Zakonodaji torej ne določata omejitev glede polimorfne oblike učinkovine generičnega zdravila, razen če se zdravili posledično pomembno razlikujeta glede varnosti in/ali učinkovitosti [66, 67].
<i>Primerjava smernic oz. zakonodajnih aktov</i>		
<i>Različne polimorfne oblike zdravilne učinkovine so s strani zakonodajnih oblasti ZDA in EU, oziroma agencij FDA in EMA regulatorno obravnavane kot enaka zdravilna učinkovina, kar pomeni da se polimorfna oblika učinkovine generika lahko razlikuje od polimorfne oblike učinkovine referenčnega zdravila. Vložitev generične vloge s sklicevanjem na bioekvivalentnost z referenčnim zdravilom, ki sicer vsebuje drugo polimorfno obliko iste zdravilne učinkovine, je tako mogoča pri obeh agencijah.</i>		

1.7.2 Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki soli

Preglednica IV. Primerjava aktov oblasti ZDA in EU – ZU v obliki soli

Zakonodajna oblast	Zakonodajni akt	Povzetek zakonodajnega akta
Federal government of the US	<i>21 CFR 320.1 (c)</i>	Zakonodajni akt [71] navaja definicijo farmacevtskih ekvivalentov: »zdravila, v enaki farmacevtski obliki, ki vsebujejo enake količine identične zdravilne učinkovine, tj. enake soli ali estra iste terapevtske entitete [...], ne vsebujejo nujno enakih pomožnih snovi; in se skladajo z enakimi farmakopejskimi ali drugimi ustreznimi standardi identitet, moči, kakovosti in čistosti, vključno z jakostjo in, če potrebno, enakomernosti vsebnosti, razpadnim časom in/ali hitrostjo raztopljanja«.
European Parliament and Council of the EU	<i>Direktiva 2001/83/EC 10 (2) (b) in 2001/82/EC 13 (2) (b)</i>	Zakonodajna akta določata, da se različne soli opredelijo kot enaka zdravilna učinkovina, če med njimi ni signifikantnih razlik v varnosti in/ali učinkovitosti. V nasprotnem primeru mora vlagatelj predložiti dodatne dokaze o varnosti in/ali učinkovitosti le-te [66, 67].
<i>Primerjava zakonodajnih aktov</i>		
<i>Zakonodajna oblast ZDA oziroma agencija FDA različne soli iste zdravilne učinkovine obravnavata kot različne učinkovine, vloge ANDA torej za drugo obliko soli iste učinkovine ni mogoče vložiti. Nasprotno jih EU oblasti oziroma agencija EMA pod pogojem enake varnosti in/ali učinkovitosti tretirajo kot enako zdravilno učinkovino. Vložitev generične vloge s sklicevanjem na bioekvivalentnost z referenčnim zdravilom, ki sicer vsebuje drugo obliko soli iste učinkovine, je tako v državah EU mogoča.</i>		

1.7.3 Generične vloge zdravilnih učinkovin v obliki kokristalov

Preglednica V. Primerjava smernic FDA in EMA – ZU v obliki kokristalov

Agencija	Smernica	Povzetek smernice
FDA	<i>Guidance for Industry Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals (April 2013)</i>	Smernica [72] klasificira kokristale kot molekularne kompleksne zdravilna učinkovina-pomožna snov, katerih komponente je možno med seboj ločiti. Znotraj kristalne mreže sta učinkovina in pomožna snov, ki je nevtralna komponenta, povezani v enotno entiteto. Kokristal je opredeljen kot intermediat končnega zdravila. V primeru, da je učinkovina že odobrena v inovativnem zdravilu, kokristalna oblika učinkovine ni obravnavana kot nova zdravilna učinkovina. Vlagatelj mora v vlogi predložiti podatke, ki podpirajo in utemeljujejo obstoj učinkovine in pomožne snovi v nevtralni obliki in njuno povezavo preko neionskih interakcij, ter popolno disociacijo učinkovine in pomožne snovi pred mestom farmakološkega delovanja učinkovine [72].
FDA	<i>Guidance for Industry Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals (draft, August 2016)</i>	V času nastajanja magistrskega dela je FDA objavila osnutek revidirane smernice [73], ki je definicijo kokristalov približala tisti, ki jo zagovarja evropska agencija EMA. Revidirana smernica kokristale obravnava kot kristalinične snovi, sestavljene iz dveh ali več različnih molekul, vključenih v isto kristalno strukturo. Kokristale smernica klasificira kot posebno vrsto solvatov kjer je, za razliko od solvatov, so-tvorec kokristala nehlapan. Iz regulatornega vidika je kokristal obravnavan enako kot polimorf, torej zanj veljajo priporočila navedena v smernici <i>Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism (July 2007)</i> . Kokristalna oblika že odobrene učinkovine tako ni obravnavana kot nova učinkovina [73].
EMA	<i>Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products (May 2015)</i>	Glede na smernico [74] so kokristali homogene (enofazne) kristalinične strukture, tvorjene iz dveh ali več komponent v določenem stehiometričnem razmerju, kjer ureditev kristalne mreže ne temelji na ionskih interakcijah. Navaja tudi, da sta komponenti kokristala lahko nevtralni ali ionizirani. Kokristalna oblika učinkovine, ki je že odobrena v referenčem zdravilu, ni nova učinkovina. Pri tem se smernica sklicuje na podobnost kokristalov s solmi. Tako kot pri soleh, se glede skrajšanih vlog za generike, ki vsebujejo učinkovino v obliki kokristala, referira na Direktivo 2001/83/EC 10 (2) (b) in Direktivo 2001/82/EC 13 (2) (b), ki pravi, da različne soli učinkovine štejejo kot enaka učinkovina, če je dokazana bioekvivalenca [66, 67].
<i>Primerjava smernic</i>		
<p>FDA je v smernici, objavljeni aprila 2013, kokristale iz regulatornega vidika definirala kot intermediat zdravilne učinkovine. Agencija EMA jih obravnava kot zdravilno učinkovino. Definiciji sta se torej med seboj bistveno razlikovali. Avgusta 2016 je FDA objavila osnutek revidirane smernice, kjer je regulatorno klasifikacijo kokristalov poenotila z agencijo EMA: kokristal je obravnavan kot zdravilna učinkovina. Iz kemijskega vidika se sicer definiciji nekoliko razlikujeta. Tako FDA kot EMA pa zavzemata stališče, da kokristalna oblika učinkovine, ki je že odobrena v referenčem zdravilu, ni nova zdravilna učinkovina. Vložitev generične vloge s sklicevanjem na bioekvivalentnost z referenčnim zdravilom, ki vsebuje enako zdravilno učinkovino, je tako mogoča pri obeh agencijah.</p>		

2 NAMEN DELA

Farmacevtska industrija se zaveda pomena izbire ustreznega nasprotnega iona, ki s kemijsko entiteto tvori sol zdravilne učinkovine. Fizikalno-kemijske lastnosti, ki jih bo zdravilna učinkovina izkazovala v obliki določene soli, brez eksperimentalnih raziskav ni mogoče jasno in zagotovo napovedati. Prav zato je za čim bolj časovno in stroškovno učinkovit razvoj novega zdravila smiselno poznavanje in upoštevanje splošno znanih in uveljavljenih dejstev, predvidevanj, sklepanj, ki so jih prinesle dolgoletne izkušnje pri izbiri soli zdravilnih učinkovin, vgrajenih v zdravila odobrena na globalnih farmacevtskih trgih.

Zasnovana analiza izbire soli zdravilnih učinkovin, vgrajenih v zdravila odobrena v ZDA med leti 2007 in 2015, izhaja iz naše delovne hipoteze o pomembni vlogi tvorbe soli kot načina prirejanja fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilnih učinkovin v formulaciji sodobnih zdravil. Predvidevamo, da bo v obdobju 2007-2015 delež učinkovin, vgrajenih v inovativna odobrena zdravila v obliki soli, primerljiv z obdobji do vključno leta 2006. Nadalje predvidevamo, da bomo v obravnavanem obdobju opazili usmerjenost farmacevtske industrije k raziskovanju in izbiri različnih nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliki soli. Omenjen trend so za obdobja do vključno leta 2006 opazili že Paulekuhn in sodelavci [1]. Rezultate svoje analize so predstavili v strokovnem članku *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database* [1] ter napovedali, da se bo trend nadaljeval tudi v prihodnosti. Njihovo hipotezo bomo v našem magistrskem delu še nekoliko razširili: predvidevamo, da bomo deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov lahko smiselno pojasnili na osnovi informacij o lastnostih nasprotnih ionov in zdravilnih učinkovin v obliki soli, pridobljenih iz strokovne literature, ter v povezavi s terapevtskimi področji, za katere so zdravila indicirana in njihovimi farmacevtskimi oblikami.

Da bo primerjava rezultatov uporabe nasprotnih ionov za tvorbo soli v obdobju 2007-2015 z obdobjem pred letom 2007 smiselna, bomo analizo zasnovali skladno s tisto, predstavljeno v zgoraj navedenem znanstvenem članku. Pri tem bomo uporabili podatke o inovativnih odobrenih zdravilih v ZDA, predstavljene v znanstveni reviji *Nature Reviews Drug Discovery* [75] ter spletni podatkovni bazi *Electronic Orange Book* [76]. Pridobljene podatke bomo obdelali v računalniškem programu *Microsoft Excel* in jih predstavili na enak način kot v zgoraj navedenem znanstvenem članku.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 Strokovna revija *Nature Reviews Drug Discovery*

Nature Reviews Drug Discovery [75] je strokovna farmacevtska revija, ki obravnava področje raziskav in razvoja inovativnih zdravil. Revija je razdeljena na glavna poglavja: angl. *Research Highlights, News & Analysis, Progress, Reviews, Analysis and Perspectives*. Poglavlje *News & Analysis* med drugim predstavlja aktualne novice in informacije o razvoju inovativnih zdravil. V omenjenem poglavju je v februarski številki revije vsako leto objavljen članek angl. *FDA drug approvals*. Le-ta obravnava inovativna zdravila z novo molekulsko oziroma kemijsko entiteto (NME, NCE), ki jih je v preteklem letu odobril Zvezni urad za hrano in zdravila, FDA. Članek ponuja celosten pregled in analizo novo odobrenih inovativnih zdravil v ZDA. Obravnava zdravila z odobreno samostojno in neodvisno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (angl. *New Drug Application*, NDA) in inovativna biološka zdravila, torej biološka zdravila z odobreno samostojno in neodvisno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (angl. *Biologics License Application*, BLA), ki so bila v preteklem letu odobrena s strani oddelkov *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) in *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). Odobrena inovativna zdravila so predstavljena v obliki preglednice. Za vsako zdravilo so navedeni:

- generično ime zdravilne učinkovine,
- lastniško ime inovativnega zdravila,
- farmakološko delovanje zdravilne učinkovine,
- terapevtska indikacija, za katero je bilo zdravilo registrirano,
- farmacevtsko podjetje, ki je vlogo vložilo,
- datum odobritve vloge za dovoljenje za promet z zdravilom
(velja za vloge v letih 2007, 2008, 2009, 2010, 2011)
- način pregleda vloge (pregled vloge kot vloga za zdravilo siroto, prednostni pregled, standardni pregled).

3.1.2 Podatkovna baza *The Orange Book*

The Orange Book je podatkovna baza, ki vsebuje podatke o vseh zdravilih, ki jih je agencija FDA odobrila za ameriški trg. Baza vsebuje vsa zdravila, ki jih je FDA oddelek angl. *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), na podlagi njihove varnosti in učinkovitosti, skladno z zahtevami odstavka 505 zakonodajnega akta *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C Act), odobril za ameriški trg od leta 1938 dalje. Seznam le-teh, imenovan tudi angl. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence*, vsebuje vsa odobrena inovativna zdravila, NDA, in generična zdravila, ANDA, ki niso bila umaknjena zaradi neustrezne varnosti ali učinkovitosti farmacevtskega izdelka. Baza ne vsebuje podatkov o zdravilih, ki jih je FDA odobrila kot inovativna biološka zdravila, BLA. Spletna baza, *Electronic Orange Book* [76], je prosto dostopna na uradni spletni strani FDA [77]. Podatki o NDA vlogah so osveženi mesečno, podatki o vlogah ANDA pa dnevno.

Za vsako zdravilo so navedeni:

- generično ime zdravilne učinkovine,
- lastniško ime zdravila,
- način aplikacije oziroma farmacevtska oblika,
- odmerek zdravilne učinkovine,
- informacija o terapevtski ekvivalenci oziroma ali je zdravilo agencija FDA odobrila kot inovativno referenčno zdravilo (angl. *Reference Listed Drug*, RLD)
- način predpisovanja/režim izdaje zdravila,
- farmacevtsko podjetje, ki je vlogo vložilo,
- ostali podatki o vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom (referenčna številka vloge, zaporedna referenčna številka zdravila, datum odobritve vloge).

3.1.3 Uradna spletna stran Zveznega urada za hrano in zdravila, FDA

Spletna stran FDA [77] vsebuje informacije s področja javnega zdravstva v ZDA. Na spletni strani med drugim najdemo tudi sezname inovativnih zdravil [78], katerih vloge, NDA oziroma BLA, so bile odobrene s strani FDA v posameznem koledarskem letu.

3.1.4 Računalniški program *Microsoft Excel*

Microsoft Excel je računalniški program, ki omogoča obdelavo in analizo podatkov.

3.2 METODE

3.2.1 Analiza odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtsko področje (Analiza 1)

Da bi pridobili pregled nad zdravili, ki bodo vključena v analizo izbire soli zdravilnih učinkovin, smo inovativna zdravila, odobrena v ZDA med leti 2007 in 2015, razvrstili v skupine glede na terapevtska področja.

- Pregled podatkov o odobrenih inovativnih zdravilih

Podatke smo pridobili v člankih *FDA drug approvals* revije [79-87] *Nature Reviews Drug Discovery* [75] in na seznamih odobrenih zdravil na spletni strani FDA. V člankih smo pridobili informacije o odobrenih zdravilih NDA, njihovem farmakološkem delovanju in terapevtski indikaciji, za katero so bila odobrena. Informacij o odobrenih bioloških zdravilih BLA v člankih od leta 2009 dalje ni. Te informacije smo pridobili na uradni spletni strani FDA [77], kjer najdemo sezname inovativnih zdravil [78], katerih vloge, NDA oziroma BLA, so bile odobrene v posameznem koledarskem letu. Le-ta ne vsebuje podatkov o farmakološkem delovanju oziroma terapevtskih indikacijah za zdravila, zato smo za posamezno zdravilo informacijo poiskali v dokumentu angl. *Prescribing information*, dostopnem na uradni spletni strani posameznega biološkega zdravila.

- Obdelava podatkov o odobrenih inovativnih zdravilih

V programu *Microsoft Excel* smo pripravili preglednico (Priloga I) na podlagi podatkov o odobrenih inovativnih NDA in BLA zdravilih med leti 2007 in 2015, pridobljenih v reviji *Nature Reviews Drug Discovery* [75, 79-87] in seznamu na uradni spletni strani FDA [78].

Za vsako zdravilo z odobreno vlogo NDA in BLA smo v preglednico vnesli podatke:

- ameriško nelastniško ime (USAN) in ameriško lastniško ime
- mednarodno nelastniško ime (INN)
- zdravilno učinkovino
- nasprotni ion uporabljen za tvorbo soli (če smiselno)
- farmacevtsko obliko in način aplikacije
- datum in leto odobritve vloge za dovoljenje za promet z zdravilom
- farmakološko delovanje zdravilne učinkovine
- terapevtsko indikacijo
- uvrstitev v anatomsко-terapevtsko-kemijski klasifikacijski sistem (ATC)

Microsoft Excel preglednica je tako za vsako novo kemijsko entiteto, odobreno v inovativnem zdravilu z vlogo NDA oziroma BLA med leti 2007 in 2015 v ZDA, vsebovala na prejšnji strani navedene podatke.

- Izvedba analize odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtsko področje (Analiza 1)

Zdravila smo razvrstili v skupine glede na terapevtska področja:

- Onkološka zdravila
- Imunomodulatorji - razen onkoloških zdravil
- Zdravila za bolezni srca in ožilja
- Zdravila z delovanjem na živčevje
- Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij
- Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov in insulinov
- Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov
- Zdravila za bolezni prebavil in presnove
- Zdravila za bolezni dihal
- Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva
- Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni
- Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema
- Zdravila za bolezni čutil
- Antiparazitiki, insekticidi in repellenti
- Razna zdravila (radiodiagnostiki, kontrastna sredstva, sredstva za farmakološko obremenitev, druga nerazvrščena zdravila).

Zdravila smo razvrstili na podlagi njihove terapevtske indikacije, pri čemer smo se oprli na uvrstitev posameznega zdravila v ATC klasifikacijski sistem. V nekaterih primerih sicer uvrstitev zdravila v ATC sistem ni bila skladna s terapevtsko indikacijo, za katero je bilo zdravilo odobreno med leti 2007 in 2015. V teh primerih smo zdravilo uvrstili glede na indikacijo, ter ustrezno navedli v kolono »Opomba«, Analiza 1 v *Microsoft Excel* preglednici. Kjer opombe nismo navedli, smo zdravilo razvrstili v skupine skladno z njihovo ATC klasifikacijo. Preglednica je predstavljena v Prilogi I. Rezultate analize odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtsko področje (Analiza 1) smo predstavili v obliki stolpičnega diagrama.

3.2.2 Analiza izbire soli v odobrenih inovativnih zdravilih, katerih učinkovine so dobro definirane majhne kemijske entitete (Analiza 2)

Da bi analizirali in prepoznali trende v uporabi posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli zdravilnih učinkovin v obdobju med leti od vključno 2007 do vključno 2015 v primerjavi s preteklimi leti, smo analizo zasnovali na enak način kot Paulekuhn in sodelavci [1], ki so v članku *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database* [1] predstavili rezultate analiz deležev uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli učinkovin do vključno leta 2006.

- Pregled podatkov o učinkovinah, ki so dobro definirane majhne kemijske entitete v odobrenih inovativnih zdravilih

Za vsako leto od vključno leta 2007 do vključno leta 2015, smo v reviji *Nature Reviews Drug Discovery* [75] pregledali članke *FDA drug approvals*, ki so vsako leto objavljeni v februarski številki revije in obravnavajo podatke za preteklo leto: pregledali smo torej februarske številke revije od vključno leta 2008 do vključno leta 2016 [79-87]. Kemijsko entiteto zdravilne učinkovine vsakega inovativnega zdravila, navedenega na seznamu objavljenem v omenjenem članku, smo poiskali v spletni podatkovni bazi *Electronic Orange Book* [76]. Rezultati posameznega iskanja so bila vsa zdravila, ki vsebujejo iskano kemijsko entiteto kot zdravilno učinkovino in so do vključno leta 2016 pridobila odobritev za vlogo NDA ali ANDA. V bazi smo poiskali inovativna zdravila, ki so bila navedena v članku, in jih vključili v analizo. Inovativnih bioloških zdravil nismo vključili z analizo. Skladnost podatkov v podatkovni bazi smo preverili s tistimi navedenimi v članku. Preverili smo tudi vsa ostala zdravila, ki so bila rezultat iskanja posamezne kemijske entitete v bazi, ter, kjer smiselno in potrebno, ustrezno upoštevali pri analizi. Skladno z analizo avtorjev Paulekuhn in sodelavcev [1], zdravil, ki vsebujejo kombinacijo zdravilnih učinkovin, v analizi nismo upoštevali. V primeru, da je bila kemijska entiteta prvotno odobrena v zdravilu, ki vsebuje kombinacijo zdravilnih učinkovin, kasneje pa odobrena kot samostojna učinkovina, smo pri analizi upoštevali slednjo obliko.

- Obdelava podatkov o zdravilnih učinkovinah, ki so dobro definirane majhne kemijske entitete v odobrenih inovativnih zdravilih

Microsoft Excel preglednico, pripravljeno za analizo odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtsko področje (Analiza 1), smo ustrezno dopolnili tako, da je omogočila obdelavo podatkov za analizo izbire soli zdravilnih učinkovin, ki so dobro definirane majhne kemijske entitete v odobrenih inovativnih zdravilih. Preglednica je tako za vsako novo kemijsko entiteto, odobreno v inovativnem zdravilu z vlogo NDA oziroma BLA med leti 2007 in 2015 v ZDA, vsebovala prej navedene podatke ter dodatno podatke o obliku zdravilne učinkovine posameznega zdravila. Vlog BLA v analizi nismo upoštevali. Preglednica je predstavljena v Prilogi I.

Kot že omenjeno, so bili rezultati posameznega iskanja v podatkovni bazi *Electronic Orange Book* [76] vsa zdravila, ki vsebujejo iskano kemijsko entiteto kot zdravilno učinkovino in so do vključno leta 2016 pridobila odobritev za vlogo NDA ali ANDA. Ker je namen analize prikazati pogostost tvorbe učinkovin v obliku soli kot možnosti priejanja lastnosti kemijske entitete in določiti točne deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli učinkovin, smo vsako kemijsko entiteto zdravilne učinkovine upoštevali le enkrat. Vlog ANDA torej nismo upoštevali. Za vsako novo kemijsko entiteto smo tako v preglednico vključili le eno zdravilo, in sicer inovativno zdravilo, v katerem je bila entiteta prvič odobrena kot zdravilna učinkovina na ameriškem trgu. Različne jakosti inovativnega zdravila v preglednico nismo vključili. Prav tako nismo vključili vseh različnih farmacevtskih oblik zdravila, v katere je bila kemijska entiteta vgrajena, temveč le farmacevtsko obliko inovativnega zdravila, v katerem je bila entiteta prvič odobrena na ameriškem trgu. V primeru, da je bila kemijska entiteta odobrena kot zdravilna učinkovina v obliku različnih soli ali tako v obliku soli kot v nevtralni obliku, smo v analizo vključili zdravilo z obliko, v kateri je bila kemijska entiteta prvič odobrena. V primeru, da je bilo zdravilo z novo kemijsko entiteto prvič odobreno na isti dan v dveh različnih farmacevtskih oblikah, smo v preglednico vnesli obliko, ki je bila na ameriškem trgu med leti 2007 in 2015 pogosteje uporabljena, kot opisano v nadaljevanju.

V primeru manjših neskladij med podatki, navedenimi v članku [1], bazi *Electronic Orange Book* [76] in seznamih odobrenih zdravil na spletni strani FDA [78], smo na uradni spletni strani FDA [77] poiskali dodatne vire informacij o posameznem zdravilu: npr. v primeru neskladja podatkov o datumu odobritve vloge posameznega zdravila smo na spletni

strani FDA poiskali dokument, ki ga FDA izda ob odobritvi vloge za zdravilo, angl. *Approval Letter*, in upoštevali datum, naveden v omenjenem dokumentu.

Poleg podatkov za posamezno zdravilo, pridobljenih v reviji *Nature Reviews Drug Discovery* [75, 79-87], podatkovni bazi *Electronic Orange Book* [76] in seznamu na uradni spletni strani FDA [78], smo nekatere podatke pridobili na podlagi dodatnih spletnih virov:

- Natančnejše podatke o farmacevtski obliku smo pridobili v dokumentih angl. *Prescribing information* za posamezna zdravila, najdenih na njihovih uradnih spletnih straneh. Podatke o ATC klasifikaciji posameznega zdravila smo pridobili na uradni spletni strani Svetovne zdravstvene organizacije, (angl. *World Health Organization*, WHO) [88], oziroma ustrezne slovenske prevode ATC klasifikacij na uradni spletni strani agencije *Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke*, JAZMP [89] ter spletni strani *Centralna baza zdravil*, CBZ [90].
 - Podatke o molskih masah zdravilnih učinkovin smo pridobili na spletni strani PubChem [91], ter v primeru dveh učinkovin v strokovnih člankih [92, 93].
 - Natančnejše podatke o zdravilnih učinkovinah, ki so peptidi oziroma proteini, smo pridobili na spletni strani angl. *A database of FDA approved therapeutic peptides and proteins*, THPdb [94].
-
- Izvedba analize izbire soli v odobrenih inovativnih zdravilih, katerih učinkovine so dobro definirane majhne kemijske entitete (Analiza 2)

Analizo smo zasnovali in izvedli skladno s tisto, ki so jo pripravili Paulekuhn in sodelavci [1] za obdobje do vključno leta 2006.

V analizo smo vključili kemijsko »dobro definirane« zdravilne učinkovine: majhne kemijske entitete z definirano molsko maso, praviloma pod 1000 Da oz. g/mol, katerih struktura je znana. V analizo smo vključili tudi učinkovine, ki so enostavni peptidi pridobljeni s sintezo, katerih molska masa je do 2000 Da oz. g/mol, saj je lastnosti le-teh možno povezati s tvorbo soli. Iz analize smo izključili zdravilne učinkovine, ki so peptidni hormoni, proteini, protitelesa, encimi, pridobljeni s tehnologijo rekombinantne DNA, izvlečki rastlin ali živali, ki jih ni mogoče pridobiti (semi-)sintezno, učinkovine v obliki kompleksov (ciklodekstrini), učinkovine oz. kemijske entitete, ki so radiodiagnostična sredstva, radioterapevtiki, sredstva za farmakološko obremenitev, kontrastna sredstva, kelirajoča sredstva, površinsko aktivne snovi, protismerni oligonukleotidi, polimerne

molekule, znana topila, zdravilne učinkovine, sestavljene iz več komponent, ter zdravila, ki vsebujejo kombinacijo zdravilnih učinkovin. Izključili smo tudi zdravilne učinkovine, ki so biološki insekticidi namenjeni za veterinarsko uporabo. Paulekuhn in sodelavci [1] sicer nikjer jasno ne navajajo, ali so takšne učinkovine v analizi upoštevali ali ne.

Kot že omenjeno, smo vsako kemijsko entiteto v analizi upoštevali le enkrat, in sicer v inovativnem zdravilu, v katerem je bila entiteta prvič odobrena kot zdravilna učinkovina na ameriškem trgu.

V štirih primerih zdravilnih učinkovin je bilo zdravilo na isti dan odobreno v dveh različnih farmacevtskih oblikah. V teh primerih smo se pri izbiri oblike, ki jo bomo vključili v analizo, oprli na podatke o pogosteje uporabljeni obliki, na podlagi podatkov o tržni prodaji zdravila v posamezni farmacevtski obliki med leti 2007 in 2015 na ameriškem trgu. Podatke smo pridobili iz podatkovne baze *IMS* podjetja *IMS Health/QuintilesIMSTM*, v kateri najdemo podatke o tržnem deležu zdravil po svetu.

Z namenom jasne predstavitve načina dela ter preglednosti in sledljivosti izvedene analize, smo v preglednici jasno označili kemijske entitete oziroma zdravilne učinkovine, ki v analizo na podlagi zgoraj navedenih kriterijev niso bile vključene in navedli kriterij, ki smo ga pri tem upoštevali. Ker smo preglednico zasnovali tako, da je omogočila obdelavo podatkov za obe analizi, Analizo 1 in Analizo 2, so v njej združene opombe, ki dodatno pojasnjujejo način dela za posamezno od obeh analiz. Preglednici smo dodali legendo s pojasnili in viri informacij. Predstavljena je v Prilogi I.

Zdravilne učinkovine smo razdelili v 3 skupine:

- Skupina I: zdravilne učinkovine, ki so soli bazičnih kemijskih entitet
- Skupina II: zdravilne učinkovine, ki so soli kislih kemijskih entitet
- Skupina III: zdravilne učinkovine, ki so nevtralne kemijske entitete

Nasprotne ione soli zdravilnih učinkovin, tvorjenih iz bazičnih in kislih kemijskih entitet, smo glede na vrsto naboja razvrstili med anione in katione. Stehiometrije med posameznim nasprotnim ionom in kemijsko entiteto nismo upoštevali. Analizirali smo deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov za celotno obdobje med leti od vključno 2007 do vključno 2015 upoštevajoč vse farmacevtske oblike, pa tudi posamezno za zdravilne učinkovine, namenjene za peroralno uporabo ter učinkovine za parenteralno aplikacijo. Deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov za obdobje med leti 2007 in 2015 smo primerjali z deleži preteklih obdobij, ki so jih z analizo pridobili Paulekuhn in sodelavci [1]

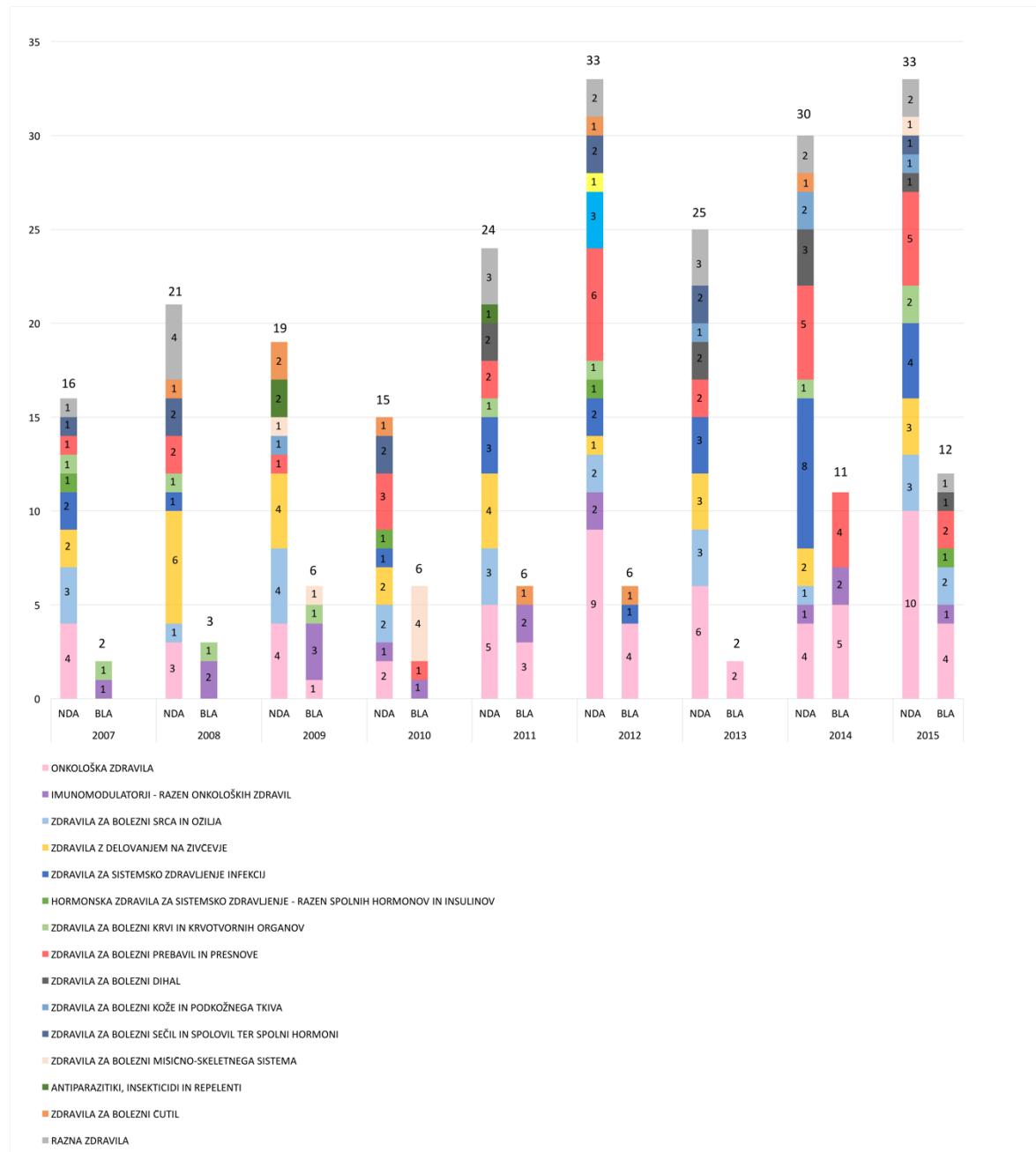
ter tako skušali prepoznati in razložiti trende v uporabi posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli zdravilnih učinkovin v obdobju med leti od vključno 2007 do vključno 2015.

Kisline in baze, iz katerih izhajajo nasprotni ioni obravnavani v magistrski nalogi, smo predstavili v Prilogi II. Kemijske strukture spojin smo narisali v programu *ChemBioDraw Ultra 14.0*. Vrednosti pKa posameznih kislin in baz smo poiskali v ustreznem viru [95] in predstavljajo najnižje določene vrednosti v primeru kislin ter najvišje določene vrednosti v primeru baz, zaokrožene na največ dve decimalni mestni. V primeru, da v navedenem viru podatka o pKa vrednosti določene spojine ni bilo, smo le-tega poiskali v dodatnem viru in ga ustrezzo navedli v Prilogi II. Slovenske izraze za nasprotne ione smo povzeli po Uradnem listu Evropske Unije [96]. Za posamezen nasprotni ion smo navedli slovensko prednostno predpono ali pripono in/ali sopomenko, ustrezzo mednarodno nezaščiteno ime za farmacevtske snovi, radikale in skupine (angl. *International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances, Names for radicals & groups, INNRG*) in/ali kemijska ali sistematična imena, navedena v mednarodnih nezaščitenih imenih (INN) za farmacevtske snovi, imena za radikale in skupine, (angl. *Chemical or systematic name listed in International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances, Names for radicals & groups, INNCN*) in/ali mednarodno nelastniško ime (angl. *International Nonproprietary Name, INN*) in/ali ameriško nelastniško ime (angl. *United Stated Adopted Name, USAN*). V magistrskem delu smo za nasprotne ione uporabili enaka angleška imena, kot so jih v svojem članku uporabili Paulekuhn in sodelavci [1].

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 ANALIZA ODOBRENIH INOVATIVNIH ZDRAVIL GLEDE NA TERAPEVTSKO PODROČJE (ANALIZA 1)

Stolpični diagram na Sliki 9 prikazuje številčno porazdelitev zdravil, odobrenih med leti 2007 in 2015 v ZDA, glede na terapevtska področja.



Slika 9. Številčna porazdelitev odobrenih inovativnih zdravil glede na terapevtska področja.

Slika 9 za vsako leto v obdobju 2007-2015 prikazuje število inovativnih zdravil, ki so bila v posameznem letu v ZDA odobrena za določeno terapevtsko področje. Za vsako leto je prikaz ločen na inovativna zdravila, torej z odobreno vlogo NDA, ter inovativna biološka zdravila z odobreno vlogo BLA.

Skupno število odobrenih zdravil v posameznem letu od 2007 do 2015, torej skupno NDA in BLA za posamezno leto, postopoma narašča, z izjemo leta 2013. V letu 2007 je FDA odobrila skupno 18 zdravil, katerih učinkovina je nova kemijska entiteta, v letu 2015 je dovoljenje za promet z zdravilom v ZDA prejelo kar 45 zdravil, kar je največ v zadnjih 19 letih [87]. Skozi obravnavano obdobje postopoma narašča tudi število inovativnih bioloških zdravil: v letu 2007 sta bili odobreni 2, v letih od vključno 2009 do vključno 2012 je dovoljenje za promet pridobilo letno 6 bioloških zdravil, v letu 2014 je bilo odobrenih 11 bioloških zdravil ter 12 v letu 2015.

Če se osredotočimo na terapevtska področja, za katera so bila razvita inovativna zdravila v obravnavanem obdobju, opazimo velik delež zdravil odobrenih za zdravljenje raka. V zadnjih 4 letih so onkološka zdravila predstavljala približno 30 % vseh odobrenih zdravil, z izjemo leta 2014 z deležem 22 % [87]. Za posamezno leto obravnavanega obdobja je značilen tudi razmeroma visok delež zdravil, ki delujejo na imunski sistem, zdravil za zdravljenje infekcijskih bolezni, pa tudi zdravil za zdravljenje gastroenteroloških bolezni in bolezni presnove.

Kot bomo obravnavali v nadaljevanju, se rezultati analize odobrenih zdravil po terapevtskih področjih odražajo tudi v analizi izbire soli zdravilnih učinkovin: predvsem velik delež zdravil za zdravljenje novotvorb in zdravil, ki delujejo na imunski sistem. Charifson in Walters [97] sta pokazala, da je v terapevtski skupini zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev izrazito velik delež nevtralnih zdravilnih učinkovin, in sicer več kot 50 % učinkovin [97]. Prav slednje smo opazili pri analizi izbire soli: porast deleža zdravilnih učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete, v primerjavi z obdobji pred letom 2007.

4.2 ANALIZA IZBIRE SOLI V ODOBRENIH INOVATIVNIH ZDRAVILIH (ANALIZA 2)

4.2.1 Splošno

Preglednica VI prikazuje deleže zdravilnih učinkovin (ZU), odobrenih v ZDA do vključno leta 2015, glede na obliko kemijske entitete (baza, kislina, nevtralna molekula), ki gradi zdravilno učinkovino. Zdravilne učinkovine smo razdelili v 3 skupine:

- Skupina I: zdravilne učinkovine, ki so soli bazičnih kemijskih entitet
- Skupina II: zdravilne učinkovine, ki so soli kislih kemijskih entitet
- Skupina III: zdravilne učinkovine, ki so nevtralne kemijske entitete

Preglednica VI. *Deleži zdravilnih učinkovin skupin I-III.*

pred 1982 (%)*	1982 - 1986 (%)*	1987 - 1991 (%)*	1992 - 1996 (%)*	1997 - 2001 (%)*	2002 - 2006 (%)*	skupno do vključno 2006 (%)*	2007- 2015 (%)
Skupina I: ZU, ki so soli bazičnih kemijskih entitet							
38,4	42,0	40,2	38,0	40,3	32,7	38,6	38,9
Skupina II: ZU, ki so soli kislih kemijskih entitet							
13,6	10,1	11,1	13,3	11,1	14,6	12,8	4,0
Skupina III: ZU, ki so nevtralne kemijske entitete							
48,0	47,9	48,7	48,7	48,6	52,7	48,6	57,1

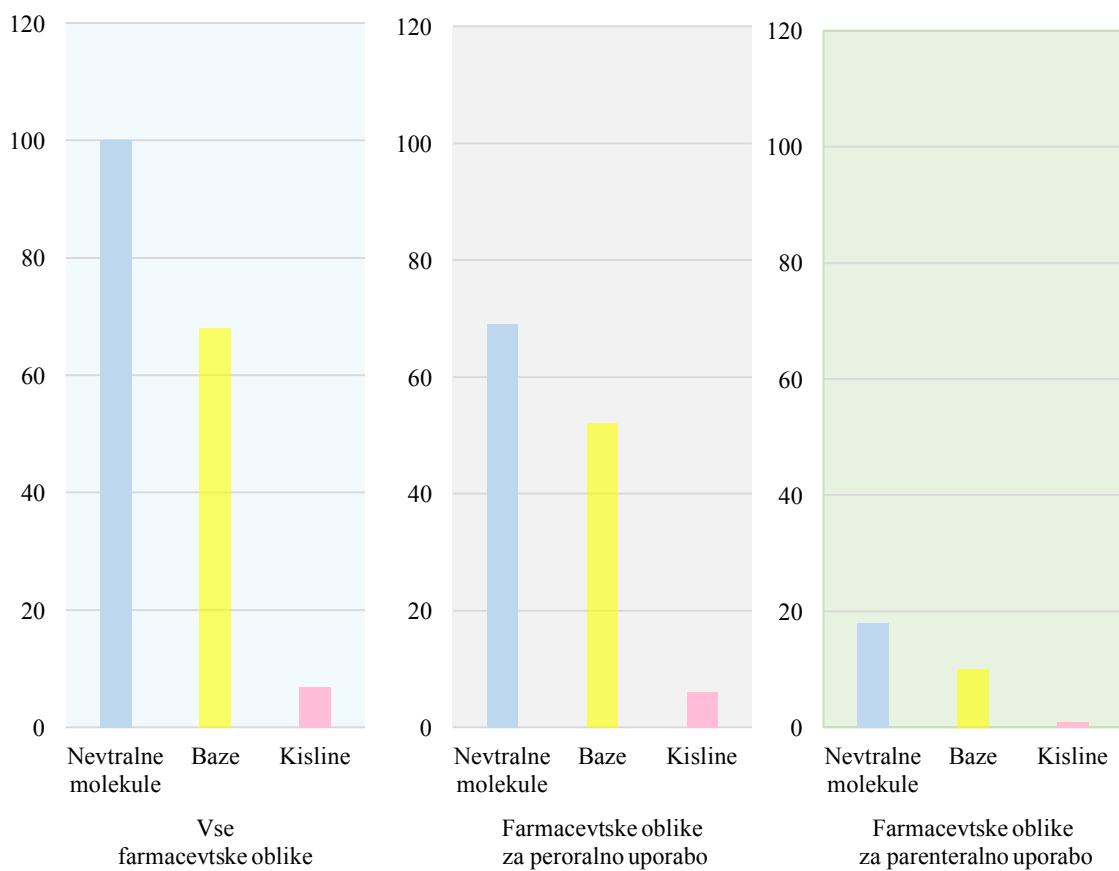
*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

V analizo smo vključili 175 zdravil, katerih zdravilna učinkovina je nova kemijska entiteta, odobrena v ZDA med leti 2007 in 2015. Od tega jih 100 (57,1 %) vsebuje učinkovino, ki je nevtralna kemijska entiteta, 68 zdravil (38,9 %) gradi učinkovina, ki je v obliki soli tvorjene iz bazične kemijske entitete, 7 zdravil (4,0 %) pa gradi sol zdravilne učinkovine, tvorjene iz kisle kemijske entitete. Pri primerjavi deležev učinkovin, tvorjenih iz nevtralnih, bazičnih in kislih kemijskih entitet, med časovnimi obdobji do vključno leta 2006 in obdobjem 2007-2015, opazimo velik padec deleža kislih učinkovin v zadnjem časovnem obdobju. V primerjavi s povprečnimi deleži nevtralnih, kislih in bazičnih učinkovin do leta 2006, se je delež kislih učinkovin v 2007-2015 zmanjšal za nekoliko manj kot 10 %, za približno enako vrednost je narastel delež nevtralnih učinkovin, delež bazičnih učinkovin pa je ostal skoraj enak. Porast nevtralnih učinkovin je lahko posledica trenda usmerjenosti farmacevtske

industrije k razvoju zdravil za zdravljenje novotvorb in zdravil, ki delujejo na imunski sistem. Tu velja poudariti, da skladno z zasnovo analize izbire soli v zdravilnih učinkovinah, v obdelavo podatkov nismo vključili kompleksnih proteinskih molekul, od katerih jih velik delež spada v omenjeno terapevtsko skupino. Lastnosti teh entitet prirejamo s strukturnimi spremembami same molekule s tehnologijo rekombinantne DNA, in so torej praviloma nevtralne kemijske entitete. Kljub temu lahko sklepamo, da je visok delež nevtralnih entitet, ki smo jih vključili v analizo, odraz večjega deleža kemijskih entitet, namenjenem zdravljenju raka in motnjam delovanja imunskega sistema: od 100 učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete vključene v analizo, jih glede na terapevtsko skupino največ spada v skupino zdravil za zdravljenje novotvorb in imunomodulatorjev, tj. 31 kemijskih entitet. V letih 2012-2015 so onkološka zdravila predstavljala več kot 30 % odobrenih zdravil v ZDA, z izjemo leta 2014, ko je bil delež 22 % [87]. Kot že omenjeno, je v terapevtski skupini zdravil z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorjev izrazito velik delež nevtralnih zdravilnih učinkovin [97].

Slika 10 na naslednji strani grafično prikazuje skupno porazdelitev zdravilnih učinkovin, odobrenih med leti 2007 in 2015, glede na:

- obliko kemijske entitete in ne glede na način aplikacije zdravila
- obliko kemijske entitete med zdravili, odobrenimi za peroralno aplikacijo
- obliko kemijske entitete med zdravili, odobrenimi za parenteralno aplikacijo



Slika 10. Kemijske entitete, odobrene med leti 2007 in 2015, glede na obliko (nevtralna molekula, baza, kislina) in način aplikacije.

Slika 10 prikazuje, da je večina kemijskih entitet vgrajenih v zdravila v nevtralni obliki. Slednje velja na splošno, skupno za vse farmacevtske oblike ter tudi posamezno za zdravila namenjena za peroralno oziroma parenteralno aplikacijo. Ujemanje med deleži skupno za vse farmacevtske oblike in deleži peroralnih zdravil lahko pojasnimo s splošno znanim dejstvom, da med farmacevtskimi oblikami prevladujejo peroralne, kar velja tudi za obdobje 2007 do 2015: 127 od 175 učinkovin, registriranih v obdobju 2007-2015 in vključenih v analizo, je namenjenih za peroralno aplikacijo. Glede na način aplikacije Slika 10 prikazuje prevladujoč delež nevtralnih učinkovin tudi v farmacevtskih oblikah za parenteralno uporabo, odobrenih med leti 2007 in 2015. Omenjeno dejstvo preseneča, saj so zahteve za topnost učinkovine, namenjene za parenteralno aplikacijo, praviloma visoke. Učinkovina mora biti v tem primeru dovolj topna, da se terapevtsko učinkovit odmerek le-te raztopi v nekaj mililitrih vodne raztopine, v primeru intravenskega injiciranja do 20 mL [41]. Sprejemljiva topnost učinkovin, vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike, se giba v območju 0,1-1,0 mg/mL [55]. Za učinkovine, namenjene za parenteralno aplikacijo, je

ustrezna topnost 10 mg/mL ali več, odvisno od odmerka in volumna raztopine apliciranega odmerka [55]. Med učinkovinami, odobrenimi za parenteralno uporabo, bi torej pričakovali večji delež učinkovin v obliki bolje topnih soli učinkovin, kot lahko opazimo v obdobjih do vključno leta 2006, kjer prevladujejo učinkovine v obliki soli, tvorjene iz bazične kemijske entitete. Visok delež učinkovin, ki so v parenteralne oblike vgrajene v obliki nevtralnih molekul, ne pomeni, da so zahteve za ustrezne lastnosti učinkovine manjše, oziroma da letete v zadnjem času izkazujejo boljše lastnosti, ki ne zahtevajo modifikacije. Kot že obravnavano, je višji delež učinkovin, ki so v parenteralne oblike vgrajene v obliki nevtralnih molekul, verjetno odraz naraščajočega števila inovativnih zdravil, ki zdravijo raka in motnje delovanja imunskega sistema, ki so pogosto nevtralne molekule [97]. Od 18 zdravilnih učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete, namenjene za parenteralno aplikacijo, 10 učinkovin farmakološko deluje na novotvorbe in imunski sistem. Poleg tega se farmacevtska industrija poslužuje tudi drugih pristopov za dosego ustrezne topnosti učinkovine v vodni raztopini namenjeni za parenteralno aplikacijo. Mednje sodijo uporaba sotoplil, površinsko aktivnih snovi, tvorba ciklodekstrinov, nanosuspenzij, liposomov in mikroemulzij.

Kljub številnim sodobnim tehnologijam izboljšanja topnosti, tvorba soli ostaja enostavna, varna in v nekaterih primerih parenteralne aplikacije, edina možnost prirejanja topnosti spojine vodnice. V primeru intramuskularne aplikacije mora biti učinkovina popolnoma raztopljena v največ 10 mL raztopine, v primeru subkutane aplikacije mora biti učinkovina topna v največ 2 mL raztopine [41]. Tvorba soli je tako ustrezen pristop za formulacijo farmacevtske oblike za intramuskularno oziroma subkutano aplikacijo. Med leti 2007 in 2015 je 5 od 8-ih učinkovin, odobrenih za subkutano injiciranje, v obliki soli. Slednje nakazuje uporabnost tvorbe soli za izboljšanje topnosti učinkovin subkutanih farmacevtskih oblik. Učinkovina, ki za subkutano injiciranje ni v obliki soli, spada med imunomodulatorje, kar se sklada z že omenjeno trditvijo, da med zdravili za prirejanje imunske odzivnosti prevladujejo zdravilne učinkovine, ki so nevtralne entitete.

4.2.2 Deleži uporabe posameznih nasprotnih ionov

V nadaljevanju bomo predstavili pogostosti uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin, ki so bila v zdravila, odobrena med leti 2007 in 2015, vgrajena v obliki soli. Pri tem velja poudariti, da s primerjavo deležev njihove uporabe skozi časovna obdobja sicer lahko prepoznamo določene tende pri izbiri, vendar je ustrezен nasprotni ion izbran specifično za določeno zdravilno učinkovino in upoštevajoč številne faktorje: lastnosti nasprotnega iona, lastnosti učinkovine, ki jih želimo prirediti s tvorbo soli, terapevtsko indikacijo in način aplikacije, za katero je učinkovina namenjena, ter nenazadnje ostale fizikalno-kemijske lastnosti, ki jih zdravilna učinkovina izkazuje v obliki določene soli.

4.2.2.1 Deleži uporabe nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah

Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah

Preglednica VII prikazuje deleže uporabe nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliki soli, tvorjenih iz bazičnih kemijskih entitet, do vključno leta 2015. Paulekuhn in sodelavci [1] so za 5-letna časovna obdobja med letom 1982 in vključno letom 2006 opazili vse širši nabor različnih nasprotnih ionov, uporabljenih za tvorbo učinkovin v obliki soli bazičnih entitet. Med leti od vključno leta 1982 do vključno leta 2006 je bilo v posameznem 5-letnem obdobju uporabljenih od 11 do 15 različnih nasprotnih ionov. Trend vse večje raznolikosti v uporabi nasprotnih ionov se nadaljuje tudi v obdobju od leta 2007 do 2015, saj je bilo uporabljenih kar 19 različnih nasprotnih ionov, od tega jih je bilo 9 uporabljenih le enkrat. Farmacevtska industrija, ki se sooča z neželenimi lastnostmi spojin vodnic, rešitev za izboljšanje le-teh išče tudi v tvorbi soli z različnimi nasprotnimi ioni. Trditev potrjuje regulatorna odobritev prve zdravilne učinkovine, ki je sol kemijske entitete z etansulfonsko kislino, tj. nintedanib ezilat, ter prve učinkovine, ki je v obliki soli z asparaginsko kislino, tj. pasireotid aspartat.

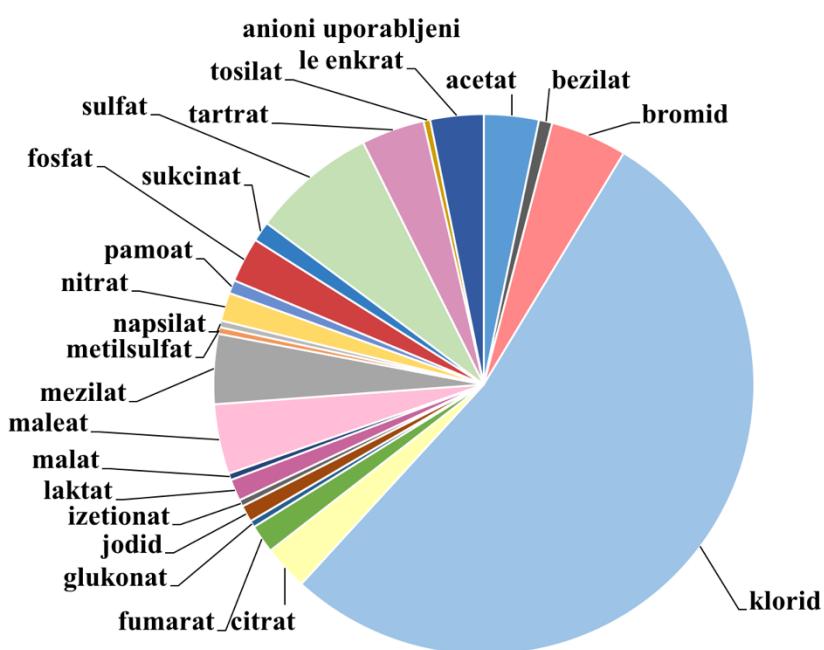
Preglednica VII. Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v vseh farmacevtskih oblikah.

	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2002- 2006 (%)*	skupno do 2006 (%)	2007- 2015 (%)
acetat	1,5	8,0	12,7		3,5	2,8	3,3	10,3
benzoat					1,7		0,2	1,5
bezilat	0,4	2,0		3,3			0,8	1,5
bromid	5,2	4,0	2,1	1,7	5,2	8,3	4,6	5,9
kamforsulfonat	0,4						0,2	
klorid	52,9	52,0	63,8	63,3	46,6	38,9	53,4	35,3
kloroteofilinat	0,4						0,2	
citrat	2,6	2,0		3,3	5,2	2,8	2,7	2,9
etandisulfonat	0,4						0,2	
fumarat	0,4		2,1	3,3	8,6		1,7	5,9
gluceptat	0,4						0,2	
glukonat	0,7						0,4	
glukuronat				1,7			0,2	
hipurat	0,4						0,2	
jodid	1,5	2,0					1,0	
izationat	0,4	2,0					0,4	
laktat	1,5	4,0	2,1				1,3	1,5
laktobionat	0,4						0,2	
lavrilsulfat	0,4						0,2	
malat	0,4				2,8		0,4	1,5
maleat	5,5	2,0		3,3	3,5	5,6	4,2	4,4
mezilat	2,6	2,0	4,3	1,7	13,8	8,3	4,2	10,3
metilsulfat	0,7						0,4	
naftoat				1,7			0,2	
napsilat	0,7						0,4	
nitrat	0,7	8,0	2,1	1,7		2,8	1,7	
oktadekanoat	0,4						0,2	
oleat			2,1				0,2	
oksalat					2,8		0,2	1,5
pamoat	1,1				1,7		0,8	
fosfat	3,3		2,1	1,7	1,7	5,6	2,7	5,9
poligalakturonat	0,4						0,2	
sukcinat	0,7			3,3	1,7	2,8	1,2	1,5
sulfat	9,6	12,0	4,3	1,7	3,5	5,6	7,5	2,9
sulfosalicilat	0,4						0,2	
tartrat	3,7		2,1	6,7	3,5	8,3	3,8	1,5
tosilat	0,4				2,8		0,4	2,9
trifluoroacetat				1,7			0,2	
aspartat								1,5
ezilat								1,5
število soli	272	50	47	60	58	36	523	68

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

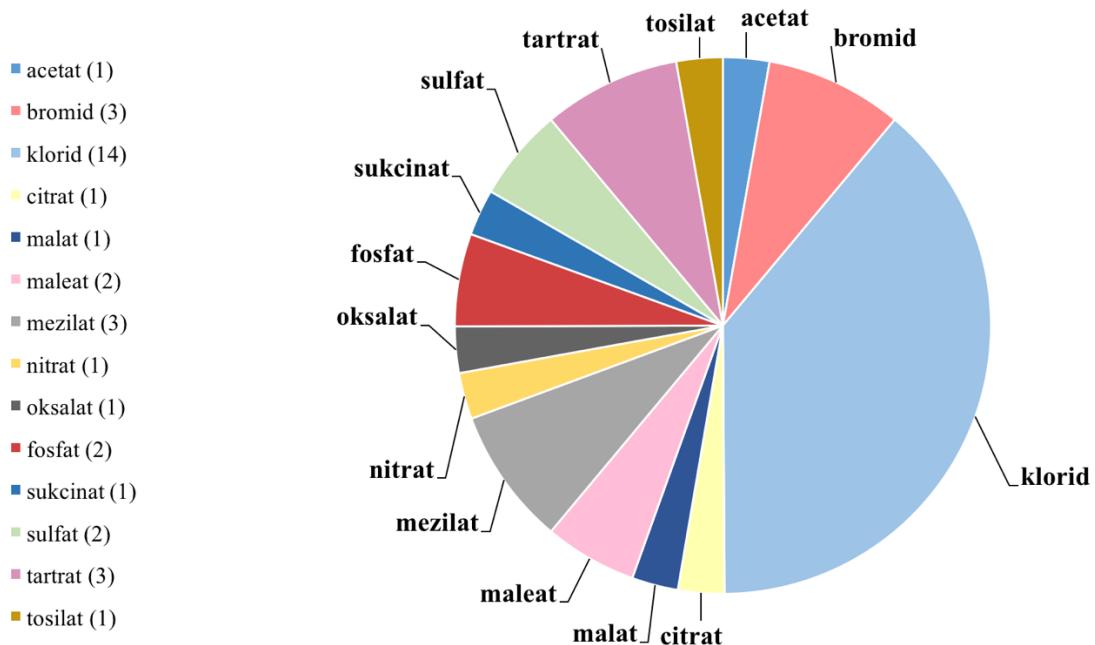
Slika 11, Slika 12 in Slika 13 predstavljajo podatke iz Preglednice VII v obliki tortnih grafikonov. Slika 11 prikazuje skupne deleže uporabe anionskih nasprotnih ionov do vključno leta 2006, Slika 12 za obdobje 2002-2006, ter Slika 13 za obdobje 2007-2015. Kisline, iz katerih izhajajo nasprotni ioni navedeni v Preglednici VII in Sliki 11, Sliki 12 in Sliki 13, so predstavljene v Prilogi II.

- acetat (17)
- bezilat (4)
- bromid (24)
- klorid (279)
- citrat (14)
- fumarat (9)
- glukonat (2)
- jodid (5)
- izetionat (2)
- laktat (7)
- malat (2)
- maleat (22)
- mezilat (22)
- metilsulfat (2)
- napsilat (2)
- nitrat (9)
- pamoat (4)
- fosfat (14)
- sukcinat (6)
- sulfat (39)
- tartrat (20)
- tosilat (2)
- anioni uporabljeni le enkrat (16)*

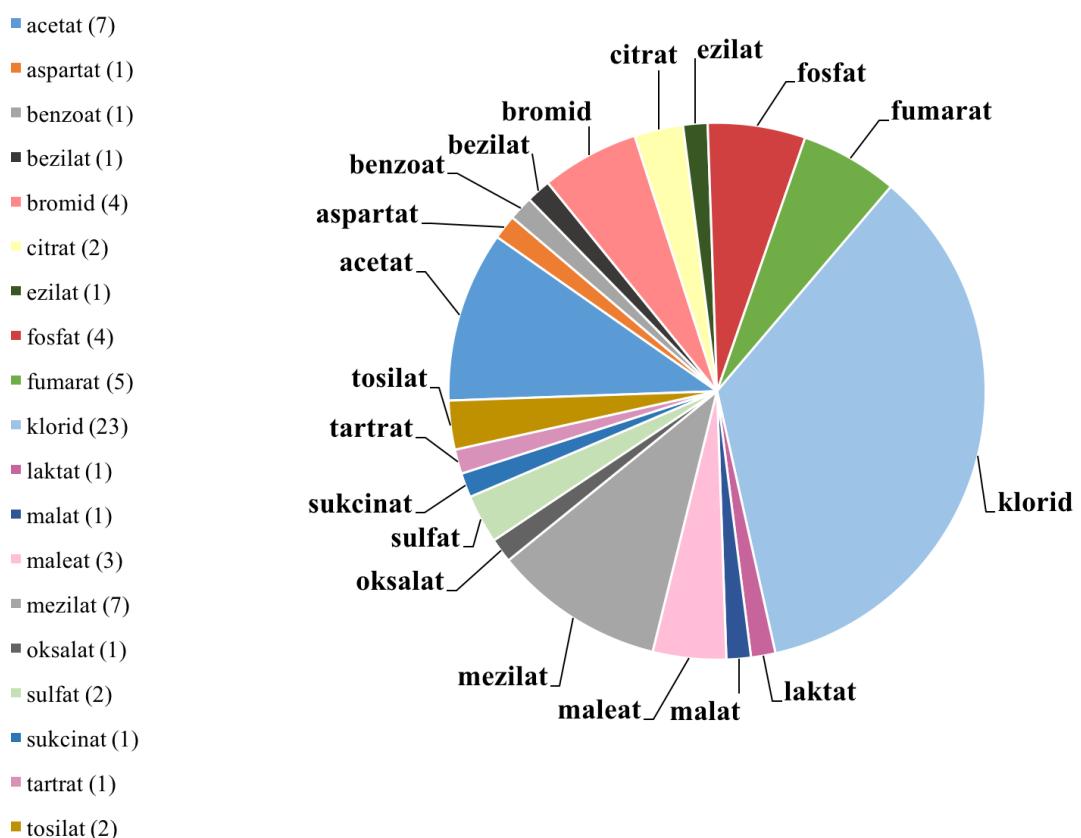


Slika 11. Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkov skupine I v obdobju do vključno leta 2006 [1]. V legendi je navedeno število posameznih ionov.

*Anioni uporabljeni le enkrat (16): benzoat, kamforsulfonat, kloroteofilinat, etandisulfonat, gluceptat, glukuronat, hipurat, laktobionat, lavrilsulfat, naftoat, oktadekanoat, oleat, oksalat, poligalakturonat, sulfosalicilat, trifluoroacetat [1].



Slika 12. Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine I v obdobju 2002-2006 [1]. V legendi je navedeno število posameznih ionov.



Slika 13. Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine I v obdobju 2007-2015. V legendi je navedeno število posameznih ionov.

Kot je bilo značilno za vsa 5-letna obdobja pred letom 2007, je tudi med leti 2007 in 2015 najpogosteje uporabljen kloridni nasprotni ion. Vendar je v primerjavi s prejšnjimi obdobji opaziti padec deleža uporabe omenjenega nasprotnega iona, kar je razvidno pri primerjavi Slik 11, 12 in 13. Kot je predstavljeno v preglednici VII, skupen delež pogostosti uporabe kloridnega iona za obdobje do vključno leta 2006 znaša 53,4 %: od skupno 523 učinkovin, ki so bile odobrene v obliki soli bazičnih kemijskih entitet do vključno leta 2006, je torej 279 tvorjenih s kloridnim nasprotnim ionom. Največji delež uporabe je opazen v obdobju 1987-1991, kar 63,8 % ter med leti 1992-1996 delež 63,3 %, vendar je v naslednjih dveh 5-letnih obdobjih mogoče opaziti postopen padec pogostosti uporabe nasprotnega iona klorovodikove kisline, ki se nadaljuje v obdobju 2007-2015, ko delež znaša le še 35,3 %.

Delež pogostosti uporabe kloridnega nasprotnega iona je sicer v primerjavi z deleži ostalih nasprotnih ionov še vedno izrazit. Kloridni ion je pogosta izbira, saj je pKa vrednost klorovodikove kisline nizka, in sicer $pKa = -6,1$ [95], kar omogoča tvorbo soli tudi zelo šibko bazičnih kemijskih entitet s klorovodikovo kislino. Poleg tega je ion naravno prisoten v človeškem telesu. Slednje je lahko razlog za njegovo pogosto uporabo v preteklih obdobjih, saj je bil tako splošno priznan kot varen in uporabljen brez omejitev. Kljub visokemu deležu njegove uporabe kloridni ion pravzaprav izkazuje kar nekaj lastnosti, zaradi katerih ni vedno optimalen kandidat za tvorbo soli, kar je možen vzrok za vztrajen padec v deležu njegove uporabe. Prisotnost kloridnega iona v želodčni kislini lahko bistveno zmanjša topnost kloridne soli učinkovine, vgrajene v farmacevtsko obliko za peroralno aplikacijo [39]. Pojav, imenovan učinek skupnega iona, je obravnavan v poglavju 1.5.1. V primeru farmacevtske oblike tablet ali kapsul je lahko težavna tudi močna kislota klorovodikove kisline, saj povzroča korozivno delovanje na sestavne dele naprav za stiskanje tablet in polnjenje kapsul [41, 98]. Pri kloridnih soleh učinkovin se lahko pojavitjo tudi težave s kemijsko stabilnostjo, saj je kloridni ion zaradi svoje hidrofilnosti in posledične higroskopnosti dovzet za adsorbcijo vlage [45, 99-101]. Po drugi strani je manjši delež uporabe lahko zgolj posledica že omenjenega trenda raziskovanja in uporabe možnosti prirejanja lastnosti učinkovine, ki jih ponujajo različni drugi nasprotni ioni. Ter nenazadnje, velik delež uporabe kloridnega iona ni nujno pokazatelj uporabnosti le-tega za izboljšanje fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine, saj je tudi v primerih, ko so lastnosti učinkovine ustrezne, kloridni ion prva izbira za namen kristalizacije in čiščenja zdravilne učinkovine [37].

Mezilatni ion je bil uporabljen v 10,3 % primerov bazičnih entitet, tvorjenih v obliki soli med leti 2007 in 2015. Omenjen odstotek ga v obravnavanem obdobju postavlja na drugo mesto po pogostosti uporabe. Skupni delež pogostosti uporabe mezilatnega (tj. metansulfonatnega) iona do vključno leta 2006 je 4,2 %, pri čemer je v zadnjih dveh časovnih obdobjih, od leta 1997 do vključno leta 2006, prišlo do porasta deleža. Povečano zanimanje za njegovo uporabo so opazili tudi Elder in sodelavci [102]. Tako kot klorovodikova kislina ima tudi metansulfonska kislina nizko vrednost pKa, in sicer $pKa = -1,2$ [95]: mezilat je tako primeren nasprotni ion tudi v primeru izrazito šibko bazičnih entitet. Zaradi visoke gostote naboja in hkrati delne hidrofobnosti imajo soli mezilatnega iona visoko energijo solvatacije in nizko energijo kristalne mreže ter tako višjo topnost v primerjavi s solmi drugih nasprotnih ionov, vključno s kloridnim nasprotnim ionom [37]. Mezilatne soli so v primerjavi s kloridnimi bistveno manj dovetne tudi za učinek skupnega iona [39], oziroma zmanjšanje topnosti po peroralni aplikaciji. V zvezi z nasprotnimi ioni sulfonskih kislin, med katere sodi tudi mezilat, so sicer v preteklosti pojavili dvomi glede njihove varnosti. Možni stranski produkti tvorbe soli z nasprotnimi ioni sulfonskih kislin so ob uporabi alkoholov med sintezo ali čiščenjem učinkovine namreč sulfonatni estri, ki so genotoksični in potencialno karcinogeni [103, 104]. Vendar je bilo kasneje dokazano, da uporaba ekvimolarnih koncentracij učinkovine in sulfonske kislinske prepreči tvorbo genotoksičnih stranskih produktov [104].

Acetatne soli kemijskih entitet med leti 2007 in 2015 predstavljajo 10,3 % vseh učinkovin v obliki soli bazičnih entitet. Ion ocetne kislinske si tako v omenjenem obdobju po pogostosti uporabe deli drugo mesto z mezilatnim ionom. Pogostost uporabe acetatnega iona je do vključno leta 2006 skupno znašala 3,3 %, z nekoliko višjim deležem, 8,0 %, v letih 1982-1986, in 12,7 % v letih 1987-1991. Nasprotni ion ocetne kislinske je splošno priznan kot varen (angl. *Generally Recognized As Safe*, GRAS), saj je kislina prisotna v hrani in nenazadnje udeležena v metabolizmu maščob. Z vidika varnosti bi tako lahko pričakovali še večjo uporabo acetatnega iona, vendar je kislina z vrednostjo $pKa = 4,76$ [95] šibka, kar omejuje možnosti tvorbe soli šibko bazičnih entitet, saj pogosto ne zadostí pravilu razlike vsaj 2 oziroma 3 enot med pKa vrednostmi bazične entitete in kislinske za tvorbo soli.

Fumaratni, fosfatni in bromidni anioni so bili v obdobju 2007-2015 uporabljeni vsak v 5,9 % tvorbe učinkovin v obliki soli bazičnih entitet. Enaka pogostost uporabe omenjenih ionov preseneča, predvsem fosfatnega in bromidnega iona, saj z vidika varnosti govorimo

na eni strani o fosfatnem ionu, ki je naravno prisoten v človeškem telesu in ga tako organizem dobro tolerira, in na drugi strani bromidnem ionu, ki se akumulira v ledvicah in je za organizem dokazano kronično toksičen [105-108]. Majhen delež uporabe fosfatnega iona je sicer značilen tudi za pretekla obdobja, s skupnim deležem 2,7 % do vključno leta 2006. Bromidni ion je kljub splošno znani toksičnosti v zadnjih letih še vedno v uporabi, saj je bromovodikova kislina zaradi kislosti, $pK_a = -9$ [95], dober tvorec soli. Predvidevamo lahko, da so v primeru 4 učinkovin, ki so bile med leti 2007 in 2015 odobrene v obliki bromidnih soli, specifične prednosti, zaradi katerih je bil izbran bromidni ion, pretehtale njegovo potencialno toksičnost. Ob tem je morala biti dokazana ustrezna varnost bromidnih soli učinkovin in zanemarljivo tveganje za zdravje ob njihovi aplikaciji.

Ostali nasprotni ioni, uporabljeni za tvorbo zdravilnih učinkovin v obliki soli bazičnih kemijskih entitet med leti 2007- 2015, so bili izbrani v manj kot 5 % primerov. Pri tem lahko opazimo, da so med njimi predvsem nasprotni ioni šibkih kislin, kot so benzoat, citrat, laktat, malat, maleat, sukcinat in tartrat. Nadalje je razvidno, da so med nasprotnimi ioni, ki v obdobju 2007-2015 niso bili uporabljeni ter so bili v prejšnjih obdobjih redko uporabljeni, predvsem šibko kisli ioni, kot so kloroteofilinat, glukonat, glukuronat, hipurat, laktobionat, oktadekanoat, oleat, pamoat, poligalakturonat. Opaženo odraža dejstvo, da je tvorba soli omogočena, ko je razlika med pK_a vrednostima kisline in baze dovolj velika, praviloma nad 2 oziroma 3 enote. Seveda to ni zadosten in edini faktor, ki pogojuje izbiro nasprotnega iona. Slednje dokazuje majhno število učinkovin odobrenih v obliki bezilatnih, sulfatnih, nitratnih, tosilatnih, oksalatnih in trifluoroacetatnih soli. Nasprotni ioni omenjenih soli so namreč razmeroma kisli. Vzroke za majhen delež uporabe nekaterih izmed njih lahko iščemo v njihovi toksičnosti. Sulfatni ioni se v organizmu slabo absorbirajo in delujejo odvajalno [45]. Nitratni ioni lahko posredno povzročijo oksidacijo hemoglobina v methemoglobin, povzročajo tudi splošno draženje prebavnega trakta, slabost in bruhanje [45]. Nekateri nasprotni ioni so bili v preteklosti uporabljeni zaradi specifičnih lastnosti, ki so jih izkazovale soli učinkovin. Uporaba pamoatnega nasprotnega iona je omogočila formulacijo oblike s podaljšanim sproščanjem dihidrostreptomicina [109]. Sol učinkovine propoksifen z napsilatnim ionom zaradi slabe topnosti izkazuje manj grenak okus v primerjavi z dobro topno kloridno soljo [110]. Podobno velja za lavrilsulfatno sol učinkovine eritromicin [111]. Poligalakturonska kislina je bila izbrana, saj je slabo topna sol učinkovine kinidin povzročala manjše draženje gastrointestinalne mukoze v primerjavi z bolj topnimi solmi s hitro

disociacijo in sproščanjem ionov soli v gastrointestinalnem traktu [112, 113]. Zaključimo lahko, da je za nasprotne ione, ki so v obdobju 2007-2015 uporabljeni v manj kot 5 % zdravilnih učinkovin, tvorjenih v obliki soli, in tiste, ki za tvorbo soli v tem obdobju niso bili uporabljeni, mogoče prepoznati splošno redko uporabo skozi vsa časovna obdobia.

Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v vseh farmacevtskih oblikah

Preglednica VIII prikazuje deleže uporabe nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliki soli, tvorjenih iz kislih kemijskih entitet in vgrajene v farmacevtske oblike, odobrene v ZDA do vključno leta 2015.

Preglednica VIII. *Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v vseh farmacevtskih oblikah.*

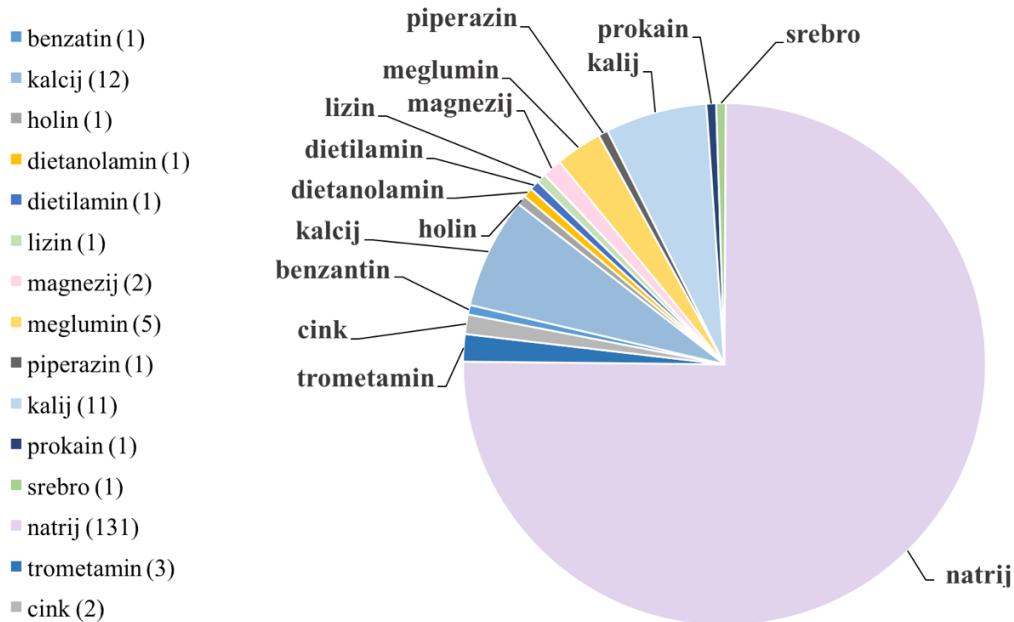
	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2002- 2006 (%)*	skupno do vključno 2006 (%)*	2007- 2015 (%)
benzatin	1,0						0,6	
kalcij	7,3			9,5		18,8	6,9	14,3
holin	1,0						0,6	
dietanolamin	1,0						0,6	
dietilamin	1,0						0,6	
lizin						6,3	0,6	
magnezij					6,3	6,3	1,2	
meglumin	5,2						2,9	
piperazin	1,0						0,6	
kalij	6,3			14,3	6,3	6,3	6,3	28,6
prokain	1,0						0,6	
srebro	1,0						0,6	
natrij	72,9	91,7	92,3	66,7	87,5	62,5	75,3	42,9
trometamin				7,7	9,5			1,7
cink	1,0	8,3					1,2	
olamin								14,3
število soli	96	12	13	21	16	16	174	7

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

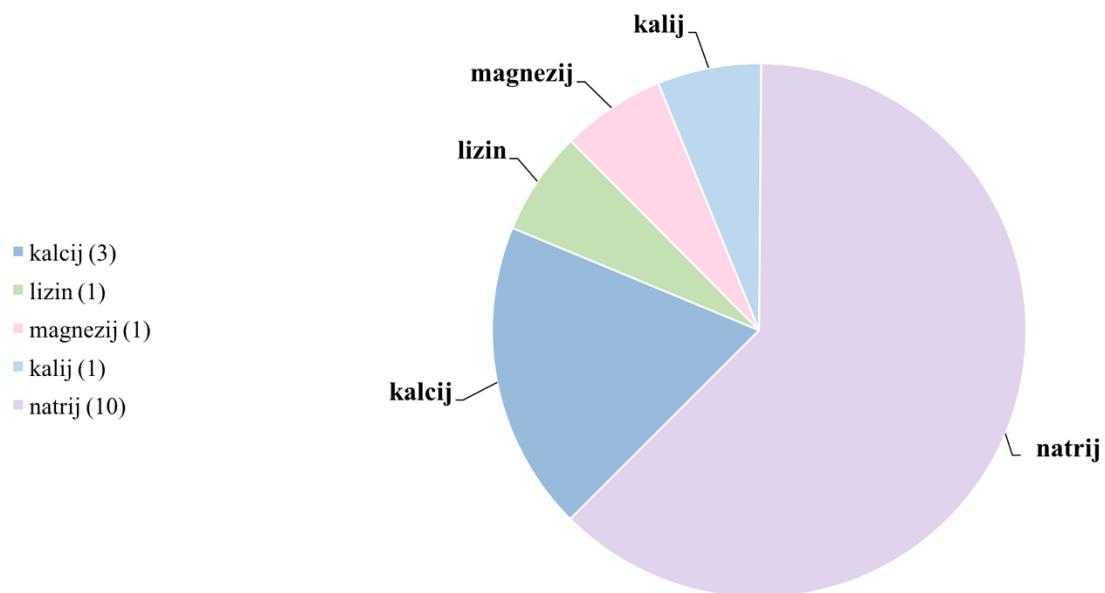
Pri analizi podatkov moramo za obdobje med leti 2007 in 2015 upoštevati sledeče: v obdobju, ki zajema 8 let, je bilo odobrenih 7 zdravilnih učinkovin v obliki soli kislih kemijskih entitet s 4 različnimi nasprotnimi ioni. V 5-letnih obdobjih od 1982 do vključno

leta 2006 je bilo v vsakem odobrenih od 12 do 21 soli kislih učinkovin, tvorjenih z 2 do 5 različnimi ioni. Tako lahko potrdimo, da se trend naraščanja uporabe različnih kationskih nasprotnih ionov uporabljenih za tvorbo soli zdravilnih učinkovin, ki so ga Paulekuhn in sodelavci [1] opazili do vključno leta 2006, nadaljuje do vključno leta 2015. Z gotovostjo lahko trdimo, da farmacevtska industrija med razvojem farmacevtskih izdelkov raziskuje nove nasprotne ione, katerih soli učinkovin na tržišču še niso bile odobrene. V letu 2008 je bilo namreč odobreno zdravilo z učinkovino eltrombopag v obliki soli z novim nasprotnim ionom olaminom, ki izhaja iz monoetanolamina. Pred letom 1982 je bil kot tvorec soli kisle kemijske entitete sicer že uporabljen etanolaminski ion, dietanolamin.

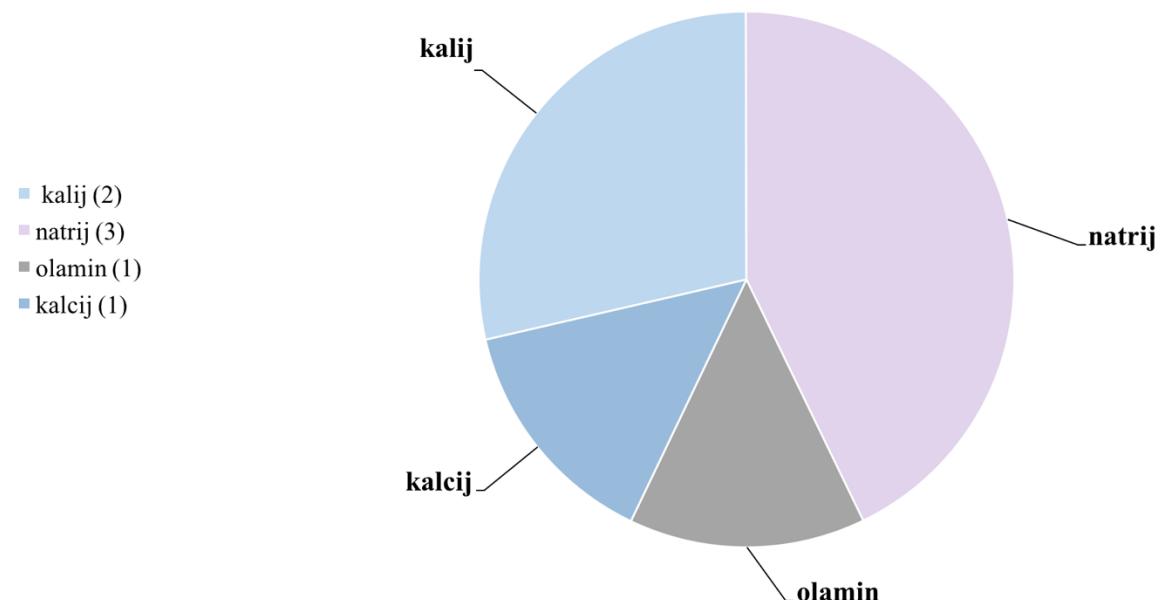
Slika 14, Slika 15 in Slika 16 predstavljajo podatke iz preglednice VIII v obliki tortnih grafikonov. Slika 14 prikazuje deleže uporabe kationskih nasprotnih ionov do vključno leta 2006, Slika 15 za obdobje 2002-2006 ter Slika 16 za obdobje 2007-2015. Baze, iz katerih izhajajo nasprotni ioni navedeni v Preglednici VIII in Sliki 14, Sliki 15 in Sliki 16, so predstavljene v Prilogi II.



Slika 14. Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju do vključno leta 2006 [1]. V legendi je navedeno število posameznih ionov.



Slika 15. Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju 2002-2006 [1]. V legendi je navedeno število posameznih ionov.



Slika 16. Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo zdravilnih učinkovin skupine II v obdobju 2007-2015. V legendi je navedeno število posameznih ionov.

Najpogosteje uporabljen nasprotni ion ostaja natrij, vendar lahko opazimo, da se njegov delež postopoma manjša. V letih 1997-2001 je tvoril 87,5 % odobrenih 16 učinkovin v obliki soli kislih kemijskih entitet, v letih 2002-2006 je bil natrijev nasprotni ion uporabljen v 62,5 % ter med leti 2007 in 2015 v 3 od 7 učinkovin, kar znaša 42,9 %. Visok skupni delež uporabe iona, ki je do vključno leta 2006 znašal kar 75,3 %, sicer kaže na veliko uporabnost

in sprejemljivost natrijevega hidroksida za tvorbo soli kislih kemijskih entitet. Natrijev ion je namreč naravno prisoten v človeškem telesu, hkrati pa je natrijev hidroksid primeren za tvorbo soli tudi zelo šibko kislih entitet, saj je močna baza s $pK_a = \sim 14$ [95]. Tako lahko predvidevamo, da bi bil v primeru večjega števila soli odobrenih med leti 2007-2015, ki bi bil primerljiv s številom v prejšnjih 5-letnih obdobjih, tudi v tem obdobju delež natrijevega nasprotnega iona večji. Kljub temu so opaženi vse manjši deleži uporabe le-tega v zadnjih obdobjih verjetno signifikantni. Kationski natrijev ion je glede na dostopnost, moč tvorbe soli in varnost primerljiv z anionskim kloridnim ionom, pri katerem smo že ugotovili vse manjši delež uporabe. Tako kot kloridna sol učinkovine, lahko tudi natrijeva v človeškem telesu izkazuje manjšo topnost zaradi prisotnosti endogenih natrijevih ionov [37] ter higroskopnost. V slednjem lahko iščemo vzrok za redkejšo uporabo omenjenega iona. Tako pri kloridnem, kot natrijevem nasprotnem ionu, redkejša uporaba verjetno kaže na usmerjenost farmacevtskih podjetij v raziskovanje drugih nasprotnih ionov in izbiro med širšim naborom le-teh.

Kalijev nasprotni ion je med leti 2007 in 2015 tvoril 28,6 % učinkovin v obliki soli kislih kemijskih entitet. Skupna uporaba le-tega je do vključno leta 2006 znašala le 6,3 %, največja je bila v obdobju 1992-1996, in sicer 14,3 %. Odstotek je v obdobju 2007-2015 torej višji kot značilno za prejšnja obdobia. Tako kot natrijev hidroksid, je kalijev hidroksid s $pK_a \sim 14$ [95] primeren tvorec soli tudi zelo šibko kislih kemijskih entitet, prav tako je v organizmu naravno prisoten in varen. Na podlagi omenjenih lastnosti bi tako pričakovali bistveno večjo pogostost uporabe kalijevega nasprotnega iona, ki bi bila primerljiva z uporabo natrijevega. Vendar je opazna bistveno manjša pogostost njegove uporabe skozi vsa časovna obdobia. Med leti 2002 in 2006 je bil natrij uporabljen v 10 od 16 odobrenih učinkovin v obliki soli, kalij pa je tvoril učinkovino v obliki soli 1 kemijske entitete. Vzrok za redko uporabo kalijevega nasprotnega iona so lahko organoleptične lastnosti, ki jih učinkovina v obliki kalijeve soli izkazuje v končni formulaciji namenjeni za peroralno uporabo: kalijeve soli lahko pri zaužitju povzročajo neprijeten kovinski priokus [114].

Tudi kalcijev ion omogoča tvorbo soli šibkih kemijskih entitet, saj je pK_a vrednost kalcijevega hidroksida visoka, $pK_a = 12,7$ [95]. Tudi kalcijev ion je prisoten v organizmu. Med leti 2007 in 2015 je bila v obliki kalcijeve soli odobrena 1 učinkovina, kar znaša 14,3 %. V letih 2002-2006 je bil delež 18,8 %, v obdobjih 1982-1987, 1987-1991 in 1997-2001 kalcijev ion za tvorbo učinkovin v obliki soli ni bil uporabljen. Vzrok za redko uporabo

kalcijevega iona bi lahko bilo tveganje za pojav hiperkalciemije ob aplikaciji učinkovine v obliki kalcijeve soli [45].

Zanimiva je odobritev kemijske entitete eltrombopag v obliki olaminske soli leta 2008, saj je bila uporaba nasprotnih ionov z aminske skupino v preteklosti zelo redka. Slednje lahko pojasnimo s šibkejšo bazičnostjo nasprotnih ionov z aminske skupino v primerjavi s kovinskimi. Dietanolamin, dietilamin in benzatin so bili do vključno leta 2006 uporabljeni vsak le za tvorbo 1 učinkovine v obliki soli, kar v deležu znaša 0,6 % za vsak posamezen nasprotni ion. Nekoliko pogosteje je bil uporabljen trometamin, oziroma tris(hidroksimetil) aminometan, in sicer v 3 primerih učinkovin do vključno leta 2006. Pogostejšo uporabo omenjenega iona lahko morda pojasnimo z njegovo strukturo: David in sodelavci [115] so opazili, da dodatna hidroksilna skupina v strukturi aminskega nasprotnega iona poveča topnost pripadajoče soli, daljša alkilna veriga pa topnost zmanjša. Pokazali so tudi, da različne aminske soli 4 kislih kemijskih entitet izkazujejo različne topnosti, vse pa so višje kot topnost kemijske entitete v nevtralni obliki [115]. Z omenjenimi izsledki lahko tako pojasnimo tudi tvorbo etanolaminske soli kemijske entitete eltrombopag: aminski nasprotni ion s hidroksilno skupino in kratko alkilno verigo je ustrezno povečal topnost entitete eltrombopag. Dodatno lahko izbiro aminskega nasprotnega iona namesto bolj bazičnega kovinskega pojasnimo z ugotovitvami, ki so jih predstavili Schwartz in sodelavci [116]. Aminski nasprotni ioni, ki so jih uporabili v raziskavi, so manj higroskopni in tako bolj kemijsko stabilni ob prisotnosti vlage [45, 116].

Ostali nasprotni ioni, ki so bili uporabljeni v preteklosti, med leti 2007 in 2015 niso bili uporabljeni. Magnezijev ion je bil v preteklosti uporabljen le dvakrat, med leti 1997 in 2006. Spada sicer med varne ione, s $pK_a = 11,4$ za magnezijev hidroksid [95], vendar v literaturi ni pogosto omenjen. Cinkova sol kemijske entitete bacitracin izkazuje manj grenak okus ob zaužitju zaradi slabe topnosti le-te [45, 117]. Cinkov nasprotni ion sicer po letu 1986 ni bil več uporabljen. Nasprotni ion holin je bil raziskan kot možnost zmanjšanja toksičnosti teofilina [118, 119] ter redkejšega pojava gastrointestinalnih težav ob jemanju salicilne kisline, če je le-ta v obliki soli s holinom [120]. Protibakterijsko delovanje srebra so s tvorbo soli učinkovin sulfadiazin in derivatov sulfanilamida s srebrovim ionom s pridom uporabili za zdravljenje bakterijskih okužb [121]. Vsi omenjeni ioni po letu 1982 niso bili več uporabljeni. Tudi v primeru učinkovin, katerih kemijske entitete izkazujejo kisle lastnosti,

tako kot pri bazičnih, so torej uporabljeni predvsem nasprotni ioni močnih baz, ki omogočajo tvorbo soli z zelo šibko ionizirajočimi kemijskimi entitetami.

4.2.2.2 Deleži uporabe nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah

Od 175 zdravilnih učinkovin, odobrenih med leti 2007 in 2015 v ZDA in vključenih v analizo, je 127 registriranih za peroralno uporabo. Med njimi je 69 (54,3 %) vgrajenih v formulacijo v obliki nevtralnih molekul, 52 (40,9 %) učinkovin je soli bazičnih kemijskih entitet in 6 (4,7 %) je v obliki soli kislih kemijskih entitet. Za formulacijo 52 učinkovin v obliku soli bazičnih kemijskih entitet je bilo uporabljenih 17 različnih anionskih nasprotnih ionov, od katerih je bilo 8 uporabljenih le enkrat. Za formulacijo soli 6 kislih kemijskih entitet so bili uporabljeni 4 različni kationski nasprotni ioni, od katerih sta bila 2 za tvorbo učinkovine v obliku soli uporabljena enkrat.

Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah

Preglednica IX prikazuje deleže uporabe nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliku soli, tvorjenih iz bazičnih kemijskih entitet in vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike, odobrene v ZDA do vključno leta 2015.

Preglednica IX. *Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v peroralnih farmacevtskih oblikah.*

	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2001- 2006 (%)*	skupno do vkjučno 2006 (%)	2007- 2015 (%)
acetat	0,6	7,7					0,9	7,7
benzoat					2,5		0,3	1,9
bezilat	0,6			2,9			0,6	
bromid	5,2				5,0	8,7	4,1	1,9
klorid	55,8	65,4	79,2	65,7	45,0	34,8	56,6	36,5
kloroteofilinat	0,6						0,3	
citrat	4,1			2,9	7,5		3,4	3,8
etandisulfonat	0,6						0,3	
fumarat	0,6		4,2	2,9	5,0		1,6	7,7
glukonat	0,6						0,3	
hipurat	0,6						0,3	
jodid	0,6						0,3	
laktat	0,6						0,3	1,9
lavrilsulfat	0,6						0,3	
malat						4,4	0,3	1,9
maleat	8,7	3,9		5,7	5,0	8,7	6,9	3,8
mezilat	1,7		8,3	2,9	15,0	8,7	4,4	11,5
metilsulfat	1,2						0,6	
napsilat	1,2						0,6	
nitrat		3,9		2,9			0,6	
oktadekanoat	0,6						0,3	
oksalat						4,4	0,3	1,9
pamoat	1,7						0,9	
fosfat	2,9				2,5	8,7	2,5	5,8
poli- galakturnonat	0,6						0,3	
sukcinat	1,2			5,7	2,5	4,4	1,9	1,9
sulfat	7,6	19,2	4,2	2,9	5,0	8,7	7,5	3,8
tartrat	1,7		4,2	5,7	5,0	4,4	2,8	1,9
tosilat						4,4	0,3	3,8
ezilat								1,9
Število soli	172	26	24	35	40	23	320	52

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

Kloridni nasprotni ion je bil uporabljen za tvorbo soli 19 kemijskih entitet, vgrajenih v zdravila za peroralno uporabo, kar znaša 36,5 %. V obdobju 2002-2006 je bil tvorec 34,8 % soli bazičnih kemijskih entitet, vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike. Delež zadnjih dveh obdobjij je torej primerljiv, a manjši kot v preteklih obdobjih, ko so se deleži gibali med

45 % in 79,2 % za posamezna časovna obdobja. Možne razloge za manjšo uporabo kloridnega iona smo že obravnavali, pri čemer smo omenili tudi razloge, ki so vezani specifično na peroralne farmacevtske oblike, kot so učinek skupnega iona in težave pri tabletiraju kot posledica korozivnosti [37, 39, 41, 98].

Delež uporabe mezilatnega iona v peroralnih farmacevtskih oblikah z bazično kemijsko entiteto je med leti 2007 in 2015 znašal 11,5 %. V obdobju 2001-2006 je delež znašal 8,7 % ter v letih 1997-2001 15,0 %. Deleži zadnjih treh obdobij, od leta 1997 dalje, so višji kot v preteklosti. Pred letom 1982 je bil mezilatni ion tvorec soli 1,7 % odobrenih kemijskih entitet z bazičnimi lastnostmi, med leti 1982 in 1986 ni bil uporabljen, 1987-1991 je bilo v obliki mezilatnih soli odobrenih 8,3 % učinkovin ter 2,9 % v letih 1992-1996. Zanimivo je, da je bil med leti 2007 in 2015 mezilatni ion uporabljen predvsem za tvorbo soli učinkovin namenjenih za peroralno uporabo, in sicer pri 6 od 7 učinkovin odobrenih v obliki mezilatnih soli. Nadalje, od 6 učinkovin odobrenih v obliki mezilatnih soli, so 4 vgrajene v farmacevtsko obliko kapsul. Od 15 učinkovin, katerih kemijska entiteta je baza, in so vgrajene v obliko kapsule, so 4 tvorjene z mezilatnim nasprotnim ionom, 3 pa s kloridnim. Med leti 2007 in 2015 je torej mogoče opaziti primerljivo pogostost uporabe mezilatnega in kloridnega iona za vgrajevanje soli bazičnih učinkovin v peroralno farmacevtsko obliko kapsul. Omenjeno lahko pojasnimo s primerljivo ali celo boljšo topnostjo mezilatnega nasprotnega iona v primerjavi s kloridnim, ter hkrati manjšo higroskopnostjo mezilatnega v primerjavi z ionom klorovodikove kisline. Slednje je izrednega pomena za stabilnost učinkovine v farmacevtski obliki kapsule. Higroskopna učinkovina lahko namreč absorbira vodo iz ovojnice, ki je najpogosteje želatinska in vsebuje 13-16 % vode [122]. Učinkovina vgrajena v obliko kapsul mora imeti tako ustrezno nizko sposobnost vezanja vode, da preprečimo njen potencialno kemijo razgradnjo. Zaključimo lahko, da je vse večji delež uporabe mezilatnega iona, ki se odraža tudi v manjšem deležu uporabe kloridnega, posledica ustreznih lastnosti, ki jih učinkovine izkazujejo v obliki mezilatnih soli vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike.

Fumaratni nasprotni ion je bil med leti 2007 in 2015 uporabljen za tvorbo 7,7 % od 52 odobrenih učinkovin v obliku soli, torej 4 učinkovin. V preteklih 5-letnih obdobjih se delež uporabe iona v posameznem obdobju giblje do 5 %, z izjemo obdobjij 1982-1986 ter 2001-2006, ko fumaratni ion ni bil tvorec nobene odobrene učinkovine, vgrajene v končno formulacijo v obliku soli. Podoben trend pogostosti uporabe kot fumaratni ion je imel v

preteklih obdobjih sukcinatni ion. V preteklih obdobjih se delež njegove uporabe giblje do 5,7 % v posameznih 5-letnih obdobjih. Med leti 1982 in 1991 sukcinska kislina za tvorbo soli ni bila uporabljena. V obdobju 2007-2015 je bil sukcinatni ion tvorec 1 soli učinkovine, kar znaša 1,9 %. Glede na kislost sta fumarna in sukcinska kislina primerljivi, fumarna s $pKa = 3,03$ [95] in sukcinska s $pKa = 4,21$ [95]. Poleg primerljivega deleža uporabe v preteklih obdobjih ter primerljivih kislosti obeh kislin, lahko med njima najdemo še eno zanimivo vzporednico: fumarna in sukcinska kislina sta edini kislini, ki sta bili v obdobju 2007-2015 uporabljeni za tvorbo soli učinkovine vgrajene v končno peroralno formulacijo s podaljšanim sproščanjem. Fumaratni nasprotni ion je bil uporabljen za tvorbo soli kemijske entitete fesoterodin, sukcinatni pa entitete desvenlafaksin. Z zagotovostjo sicer ne moremo trditi, da je sama tvorba učinkovine v obliki soli s fumarno oziroma sukcinsko kislino omogočila kontinuirano sproščanje le-teh skozi daljše časovno obdobje, saj lahko to dosežemo tudi s posebno sestavo ali tehnološkimi postopki izdelave končne formulacije. Sklepamo pa lahko, da imata učinkovini v obliki soli s fumarno oziroma sukcinsko kislino v tem primeru ustrezne lastnosti za želeno prirejeno sproščanje učinkovine na mestu absorbcije. Kemijska entiteta desvenlafaksin je bila kasneje formulirana in odobrena tudi v nevtralni obliki in v obliki soli s fumarno kislino. Omenjenih oblik učinkovine desvenlafaksin sicer nismo vključili v analizo, skladno z metodo dela, zanimivo pa je, da je bil za tvorbo druge oblike soli uporabljen prav fumaratni ion.

Tudi acetatni ion je, tako kot fumaratni, tvorec 7,7 % vseh odobrenih učinkovin v obliki soli za peroralno uporabo v obravnavanem časovnem obdobju. Enak delež uporabe, 7,7 %, je za acetatni ion veljal v obdobju 1982-1986, nato pa do leta 2007 ni bil uporabljen za tvorbo učinkovin v obliki soli, vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike.

Citratni, fosfatni, maleatni in tosilatni nasprotni ioni so bili uporabljeni za tvorbo dveh učinkovin v obliki soli, odobrenih za peroralno uporabo. Maleatni ion je tvorec soli kemijske entitete vgrajene v farmacevtsko obliko orodisperzibilne tablete. Podjezična aplikacija omogoča hitro in obsežno absorpcijo učinkovine in tako hitrejše doseganje terapevtskih koncentracij le-te v sistemskem krvnem obtoku. Učinkovine, namenjene za vgrajevanje v formulacijo orodisperzibilne tablete, morajo tako izkazovati specifične fizikalno-kemijske lastnosti, predvsem dobro topnost in hitro raztopljanje v slini in hkrati zadostno hidrofobnost, ki omogoča prehod skozi lipidni dvosloj ustne mukoze [123]. V omenjenem primeru so ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine dosegli s tvorbo maleatne soli.

Benzoatni, bromidni, laktatni, malatni, oksalatni in tartratni ioni so bili za tvorbo soli entitete s šibko bazičnimi lastnostmi, vgrajene v peroralno farmacevtsko obliko, med leti 2007 in 2015 uporabljeni enkrat.

Med leti 2007 in 2015 je bila za tvorbo učinkovine v obliki soli prvič uporabljena etansulfonska kislina. Učinkovina, nintedanib ezilat, je vgrajena v farmacevtsko obliko kapsul. Glede na podobnost etansulfonske kisline z metansulfonsko, vgradnja učinkovine nintedanib ezilat v formulacijo kapsul potrjuje naše ugotovitve ozziroma sklepanja o ustreznosti mezilatnega nasprotnega iona za formulacijo farmacevtskega izdelka v obliko kapsul.

Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v peroralnih farmacevtskih oblikah

Preglednica X prikazuje deleže nasprotnih ionov uporabljenih za tvorbo učinkovin v obliki soli, tvorjenih iz kislih entitet in vgrajenih v peroralne farmacevtske oblike, odobrenih v ZDA do vključno leta 2015.

Preglednica X. *Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v peroralnih farmacevtskih oblikah.*

	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2002- 2006 (%)*	skupno do vključno 2006 (%)	2007- 2015 (%)
benzatin	2,3						1,3	
kalcij	11,4			11,1		50,0	12,0	16,7
holin	2,3						1,3	
magnezij					11,1	16,7	2,7	
piperazin	2,3						1,3	
kalij	13,6			33,3		16,7	13,3	33,3
natrij	68,2	100,0	83,3	44,4	88,9	16,7	65,3	33,3
trometamin			16,7	11,1			2,7	
olamin								16,7
število soli	44	1	6	9	9	6	75	6

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

Kot so opazili že Paulekuhn in sodelavci [1], pogostosti uporabe nasprotnih ionov za tvorbo soli iz kislih kemijskih entitet skozi časovna obdobja izrazito nihajo, kar je posledica majhnega števila odobrenih učinkovin v obliki soli iz kislih kemijskih entitet. Med leti 2007 in 2015 je bil za tvorbo dveh od šestih zdravilnih učinkovin, vgrajenih v peroralno farmacevtsko obliko, uporabljen kalijev ion, v obdobju 2002-2006 je tvoril eno učinkovino

v obliki soli od šestih. V obdobju 2007-2015 tako govorimo o 33,3 % deležu uporabe ter med leti 2002 in 2006 le o 16,7 % pogostosti uporabe, kljub temu, da je razlika pravzaprav v tvorbi soli ene učinkovine. Uporaba kalijevega iona je bila sicer v preteklosti splošno redka. Skupna uporaba do leta 2007 je znašala 13,3 %, pri tem v obdobjih 1982-1986, 1987-1991 in 1997-2001 kalij kot nasprotni ion ni bil uporabljen. Slednje lahko morda pojasnimo s splošnim trendom uporabe natrijevega iona, ki v teh obdobjih izrazito prevladuje, z deleži 83,3 % do 100 %. Po drugi strani je možen vzrok v negativni lastnosti kalijevega iona, o katerem poroča Schumacher: neprijeten okus učinkovine v obliki kalijeve soli ob peroralnem zaužitju [114].

Tako kot kalijev, je bil med leti 2007 in 2015 natrijev nasprotni ion tvorec soli dveh zdravilnih učinkovin namenjenih za peroralno uporabo, kar v deležu znaša 33,3 %. V preteklih obdobjih je bila uporaba natrija za tvorbo učinkovin v obliki soli peroralnih formulacij bistveno pogostejša, s skupnim deležem uporabe 65,3 % do leta 2006. V vseh obdobjih, z izjemo 2002-2006, je bil omenjen nasprotni ion največkrat uporabljen ion za tvorbo soli. Med učinkovinami, tvorjenimi v obliki soli za peroralno uporabo, so v obdobjih 1987-1991 in 1997-2001 prevladovale natrijeve, z deležem 83,3 % in 88,9 %. Za obdobje 1982-1986 delež znaša 100 %, saj je bila odobrena le ena učinkovina v obliki soli, ki je bila natrijeva.

Med leti 2007 in 2015 je bila v formulaciji za peroralno uporabo odobrena ena učinkovina v obliki kalcijeve soli kemijske entitete. Kalcijev ion je skozi časovna obdobja značilno tretji najpogosteje uporabljen, s skupnim deležem 12,0 % do vključno leta 2006. V obdobjih, ko je izrazito prevladovala uporaba natrijevega iona, kalcijev, tako kot kalijev, ni bil uporabljen. Med leti 2002 in 2006 je bil kalcijev ion pogosteje uporabljen kot natrijev in kalcijev, in sicer za tvorbo 3 učinkovin v obliki soli, ter natrijev in kalijev vsak po eno.

Leta 2008 je bila odobrena učinkovina eltrombopag olamin. Nasprotni ion olamin, oziroma etanolamin, je bil v tem primeru prvič odobren kot tvorec učinkovine v obliki soli.

Ostali nasprotni ioni, uporabljeni za tvorbo soli učinkovin iz kislih kemijskih entitet v prejšnjih obdobjih, med leti 2007 in 2015 niso bili uporabljeni. Njihova redka uporaba je sicer značilna že za pretekla obdobja. Mednje sodijo benzantin, holin, magnezij, piperazin in trometamin.

4.2.2.3 Deleži uporabe nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah

Od 175 učinkovin, odobrenih med leti 2007 in 2015 v ZDA in vključenih v analizo, je 29 registriranih za parenteralno uporabo. Med njimi je 18 (62,1 %) vgrajenih v formulacijo v obliki nevtralnih molekul, 10 (34,5 %) učinkovin je soli bazičnih kemijskih entitet ter 1 (3,4 %) kisla entiteta v obliki soli. Za formulacijo 10 učinkovin v obliki soli kemijske entite z bazičnimi lastnostmi, je bilo uporabljenih 6 različnih anionskih nasprotnih ionov, od katerih so bili 4 uporabljeni le enkrat. V primerjavi z obdobjem do vključno leta 2006, med leti 2007 in 2015 opazimo nekoliko redkejšo uporabo kloridnega nasprotnega iona, ter tako večji delež uporabe drugih nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliki soli apliciranih parenteralno. Soli so tvorjene s splošno najpogosteje uporabljenimi nasprotnimi ioni, ki praviloma tvorijo dobro topne učinkovine.

Visoka topnost v vodnem mediju in ustrezna kemijska stabilnost učinkovine sta kritična kriterija, ki ju je potrebno upoštevati pri formulaciji parenteralnih farmacevtskih oblik [41]. Zahteve za omenjeni lastnosti so strožje kot v primeru farmacevtskih oblik za peroralno aplikacijo. Paulekuhn in sodelavci [1] so skladno z omenjenim dejstvom opazili manjši delež nevtralnih učinkovin pri oblikah namenjenih za parenteralno aplikacijo v primerjavi s tistimi, namenjenimi za peroralno uporabo v obdobju do vključno leta 2006. Delež zdravilnih učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete za parenteralno aplikacijo, je znašal 35,5 %, delež nevtralnih učinkovin peroralnih farmacevtskih oblik pa 53,2 % [1]. Zanimivo slednje ne velja za obdobje 2007-2015: delež učinkovin, ki so nevtralne molekule, je višji pri parenteralnih formulacijah v primerjavi s peroralnimi, in sicer 62,1 % pri parenteralnih in 54,3 % pri peroralnih. Kot že navedeno, od 18 zdravilnih učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete namenjene za parenteralno aplikacijo, 10 učinkovin farmakološko deluje na novotvorbe in imunski sistem. Na podlagi slednjega lahko sklepamo, da je višji delež učinkovin, ki so v parenteralne oblike vgrajene v obliki nevtralnih molekul, odraz naraščajočega števila inovativnih zdravil, za zdravljenje novotvorb in motenj delovanja imunskega sistema, ki so pogosto nevtralne molekule [97].

Poleg prirejanja samih fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine, je težavo slabe topnosti učinkovine v primeru parenteralnih formulacij možno zaobiti tudi z izbiro ustrezne farmacevtske oblike. Visoka topnost učinkovine je zahtevana predvsem za farmacevtske oblike za injiciranje, medtem ko je topnost pri oblikah za infundiranje manj kritičnega

pomena, saj so volumni raztopin bistveno večji, do 1000 mL. Med leti 2007 in 2015 je kar 17 od 29-tih odobrenih parenteralnih zdravil v obliki namenjeni za infundiranje.

Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah

Preglednica XI prikazuje deleže nasprotnih ionov, uporabljenih za tvorbo učinkovin v obliki soli iz bazičnih entitet in vgrajenih v parenteralne farmacevtske oblike, odobrene v ZDA do vključno leta 2015.

Preglednica XI. Deleži uporabe anionskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine I v parenteralnih farmacevtskih oblikah.

	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2002- 2006 (%)*	skupno do 2006 (%)*	2007- 2015 (%)
acetat	2,3	5,0	26,3		14,3	16,7	5,8	30,0
bezilat	0,8	5,0		5,0			1,4	
bromid	3,9	5,0	5,3	5,0	7,1		4,3	10,0
kamforsulfonat	0,8						0,5	
klorid	54,3	60,0	42,1	55,0	50,0	50,0	53,4	30,0
kloroteofilinat	0,8						0,5	
citrat	1,6	5,0		5,0		16,7	2,4	
etandisulfonat	0,8						0,5	
fumarat				5,0			0,5	
gluceptat	0,8						0,5	
glukonat	0,8						0,5	
glukuronat	-			5,0			0,5	
jodid	1,6						1,0	
izationat	0,8	5,0					1,0	
laktat	3,1	5,0	5,3				2,9	
laktobionat	0,8						0,5	
malat	0,8						0,5	
maleat	2,3						1,4	
mezilat	3,1				21,4	16,7	3,9	10,0
nitrat	0,8						0,5	
oleat			5,3				0,5	
pamoat					7,1		0,5	
fosfat	3,9		5,3	5,0			3,4	10,0
sukcinat				5,0			0,5	
sulfat	10,9	10,0	5,3				8,2	
tartrat	4,7		5,3	5,0			3,9	
tosilat	0,8						0,5	
trifluoroacetat				5,0			0,5	
aspartat								10,0
število soli	129	20	19	20	14	6	208	10

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

Tudi za parenteralne farmacevtske oblike velja splošno opažanje, da je najpogosteje uporabljen kloridni nasprotni ion, vendar se delež učinkovin v obliki kloridnih soli postopno zmanjšuje. Med leti 2007 in 2015 je bil delež njegove uporabe 30,0 %. Delež je tako najnižji glede na pretekla obdobja, ko je bil kloridni ion najmanjkrat uporabljen med leti 1987 in 1991, v 42 % zdravilnih učinkovin iz bazičnih kemijskih entitet. Sicer so se pogostosti uporabe nasprotnega iona v preteklih obdobjih gibale od najvišjega, 60,0 % v obdobju 1982-1986 do 50,0 % v obdobju 2002-2006. Dve učinkovini, odobreni v obliki kloridnih soli med leti 2007 in 2015, sta formulirani v liofilizat za raztopino za infundiranje ter tretja v prašek za raztopino za infundiranje. Te farmacevtske oblike, predvsem liofilizat, namreč omogočajo ohranitev kemijske stabilnosti učinkovine, dovezne za razgradnjo ob prisotnosti vode, in hitrejše raztavljanje le-te. Kloridne soli so sicer praviloma dobro topne, a zaradi hidrofilnosti slabo kemijsko stabilne [45, 99-101].

Delež uporabe acetatnega iona se v zadnjih obdobjih postopoma povečuje, od 14,3 % med leti 1997 in 2001, 16,7 % med leti 2002 in 2005, do 30 % v obdobju 2007-2015. Ion je bil tako v obravnavanem obdobju uporabljen za tvorbo 3 soli kemijskih entitet, tako kot kloridni. Ugotovitev je glede na potrebno visoko topnost učinkovine za parenteralno aplikacijo presenetljiva, saj je acetatni ion šibek tvorec soli s pKa kisline 4,76 [95]. Vse tri učinkovine v obliki acetatnih soli so vgrajene v farmacevtsko obliko za subkutano aplikacijo, pri kateri se mora učinkovina raztopiti v izredno majhnem volumnu raztopine, do največ 2 mL. Iz formulacijskega vidika bi torej v primeru subkutane aplikacije pričakovali zdravilno učinkovino v obliki soli z močno kislino. Uporabo razmeroma šibke ocetne kisline za tvorbo soli učinkovine za subkutano aplikacijo lahko pojasnimo v povezavi s terapevtsko indikacijo učinkovine: subkutano pogosto apliciramo zdravila, pri katerih je želeno postopno sproščanje učinkovine skozi daljše časovno obdobje, do več tednov. Slednje so dosegli tudi s tvorbo slabše topne acetatne soli zdravilne učinkovine.

Fosfatni ion je bil za tvorbo soli med leti 2007 in 2015 bistveno pogosteje uporabljen kot v preteklosti, in sicer v 10 % učinkovin, vgrajenih v zdravila za parenteralno uporabo. Skupni delež njegove uporabe znaša 3,4 % do vključno leta 2006, pri tem med leti 1997 in 2007 ni bil nikoli uporabljen. Obe učinkovini v obliki fosfatne soli sta formulirani v obliki liofilizata za infundiranje.

Zaradi močne kislosti bromovodikove in metansulfonske kisline, bromidni in mezilatni nasprotni ion splošno tvorita dobro topne soli, ki omogočajo dosego ustreznega raztopljanja učinkovine namenjene za parenteralno aplikacijo. Oba sta bila med leti 2007 in 2015 uporabljena za tvorbo ene soli učinkovine. Delež mezilatnega iona, ki tako v obdobju 2007-2015 znaša 10 %, je sicer nekoliko manjši kot v prejšnjih dveh obdobjih, 1997-2001 in 2002-2006. Kljub temu lahko potrdimo splošno pogostejšo uporabo omenjenega iona kot tvorilca soli učinkovin za parenteralno aplikacijo v primerjavi s preteklostjo. Bromidni nasprotni ion tvori učinkovino, ki je za apliciranje namenjena v obliki subkutane raztopine za injiciranje. Kot v primeru uporabe šibke ocetne kisline za tvorbo soli učinkovine namenjene za subkutano aplikacijo, lahko uporabo močne bromovodikove kisline pojasnimo iz terapevtskega vidika: na podlagi terapevtske indikacije, za katero je bila odobrena učinkovina v obliki bromidne soli, lahko sklepamo, da je želeno ustrezno hitro sproščanje le-te na mestu aplikacije, torej dobro topna učinkovina z ustrezno hitrostjo raztopljanja.

Med leti 2007 in 2015 je bila odobrena prva zdravilna učinkovina v obliki soli z asparaginsko kislino, pasireotid aspartat. Kemijska entiteta pasireotid je sintezno pridobljen heksapeptid, ki v obliki soli z asparaginsko kislino izkazuje želene fizikalno-kemijske lastnosti. Slednje kaže na uporabnost tvorbe soli za prirejanje lastnosti kemijskih entitet, ki so sodobne peptidne molekule. Odobreno zdravilo z učinkovino pasireotid aspartat ima v ZDA status zdravila sirote, kar potrjuje pomembno vlogo zdravilnih učinkovin v obliki soli ne samo iz formulacijskega vidika, ampak tudi iz vidika pacienta.

Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov v parenteralnih farmacevtskih oblikah

Preglednica XII na naslednji strani prikazuje deleže nasprotnih ionov uporabljenih za tvorbo učinkovin v obliki soli iz kislih kemijskih entitet in vgrajenih v parenteralne farmacevtske oblike, odobrene v ZDA do vključno leta 2015.

Preglednica XII. Deleži uporabe kationskih nasprotnih ionov za tvorbo ZU skupine II v parenteralnih farmacevtskih oblikah.

	pred 1982 (%)*	1982- 1986 (%)*	1987- 1991 (%)*	1992- 1996 (%)*	1997- 2001 (%)*	2002- 2006 (%)*	skupno do vključno 2006 (%)	2007- 2015 (%)
benzatin	1,6						1,0	
kalcij	4,8						2,9	
dietanolamin	1,6						1,0	
dietilamin	1,6						1,0	
lizin						14,3	1,0	
meglumin	7,9						4,9	
kalij	1,6						1,0	
prokain	1,6						1,0	
natrij	79,4	100,0	88,9	100,0	100,0	85,7	85,4	100,0
trometamin			11,1				1,0	
število soli	63	9	9	8	7	7	103	1

*podatki povzeti po Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J. Med. Chem. 2007; 50(26): 6665-6672 [1].

Med leti 2007 in 2015 je bila odobrena ena učinkovina v obliki soli z natrijevim nasprotnim ionom. Enako velja za pretekla obdobja: število učinkovin v obliki soli in namenjenih za parenteralno aplikacijo, je splošno majhno in večina je tvorjenih z močno bazičnim in varnim natrijevim hidroksidom.

4.2.2.4 Uporaba nasprotnih ionov v ostalih farmacevtskih oblikah

Med leti 2007 in 2015 je FDA odobrila štiri učinkovine, namenjene za zdravljenje obstruktivnih pljučnih bolezni, torej vgrajenih v farmacevtske oblike za inhaliranje. Vse so v obliki soli, in sicer ena kloridna, dve bromidni in ena maleatna. Pri izbiri oblike, v kateri se bo nahajala učinkovina z delovanjem na dihalne poti, so bistvene njene fizikalno-kemijske lastnosti v trdnem stanju in tudi njen vpliv na bronhialno mukozo, ki je zelo občutljiva za draženje. Obe bromidni in maleatna sol so formulirani v obliki praška za inhaliranje. Učinkovina, vgrajena v omenjeno obliko, mora biti nizko do zmerno vodotopna ter nehigroskopna, s čimer lahko pojasnimo izbiro maleatnega in bromidnega iona. Kloridni ion za omenjeno obliko zaradi dovezetnosti za adsorpcijo vode ni primeren. Učinkovina v obliki kloridne soli je odobrena za aplikacijo kot inhalacijska raztopina pod tlakom. Le-ta zahteva dobro topnost učinkovine v vodi, hkrati zahteve o odsotnosti delikvescence ni.

Za dermalno uporabo je bilo v obdobju 2007-2015 odobrenih pet učinkovin, od katerih nobena ni v obliki soli. Glavni zahtevi, ki jima mora učinkovina, vgrajena v dermalno farmacevtsko obliko, ustrezati, je odsotnost draženja in odsotnost tvorbe hidratov [41]. Mikrookolje farmacevtske oblike za dermalno aplikacijo je pogosto vodna faza, kjer bi tvorba hidrata povzročila spremenjene fizikalno-kemijske lastnosti nesolvatirane učinkovine [41]. Poleg tega mora biti učinkovina za ustrezan prehod skozi sloje kože zmerno hidrofilna in lipofilna. Podobne zahteve veljajo za učinkovine namenjene transdermalni aplikaciji [41]. Med leti 2007 in 2015 je bila odobrena ena učinkovina v obliki transdermalnega obliža, vgrajena v nevtralni obliku. Učinkovina za ustrezno transdermalno aplikacijo ne sme delovati dražeče, ne sme biti dovzetna za vezavo vode ter topna tako v vodnem kot lipofilnem okolju. Poleg tega je zaradi omejene transportne kapacitete transdermalne poti mogoča aplikacija izredno majhne količine učinkovine, največ nekaj miligramov na dan [41]. S tvorbo učinkovine v obliki soli se poveča njena vodotopnost in verjetnost tvorbe hidratov ter zmanjša delež vsebnosti kemijske entitete v formulaciji. Omenjene lastnosti učinkovine v obliki soli so v nasprotju z zahtevami za lastnosti učinkovine, namenjene za dermalno in transdermalno aplikacijo, kar pojasni nevtralne oblike, vgrajene v dermalne in transdermalne farmacevtske izdelke, odobrene med leti 2007 in 2015.

V obliku nosnega pršila je bila odobrena ena učinkovina, in sicer v nevtralni obliku. Med učinkovinami, vgrajenimi v farmacevtske oblike za oči, so v obdobju 2007-2015 odobrene štiri nevtralne molekule ter dve soli, kloridna in bezilatna. Vse so formulirane v obliku kapljic za oko, pri katerih je pomemben ustrezni pH formulacije. Optimalen pH je enak fiziološki vrednosti pH očesa, ki je 7,4, sprejemljiv interval pH vrednosti je 4-8 [124]. Težava pri aplikaciji učinkovin v oko je majhna biološka uporabnost, ki je posledica zapletene anatomije očesa, majhne absorpcijske površine ter fizioloških mehanizmov spiranja očesa. Zato se za načrtovanje učinkovin za zdravljenje očesnih bolezni uporabljo sodobne tehnologije, kot so tvorba ciklodekstrinov, nanodelcev, liposomov in mikroemulzij [124].

5 SKLEP

Z analizo smo potrdili našo hipotezo: tvorba soli ostaja pomemben in pogosto uporabljen način prirejanja fizikalno-kemijskih lastnosti zdravilnih učinkovin tudi v obdobju 2007-2015. Splošna analiza oblik zdravilnih učinkovin v primerjavi z leti pred 2007 je sicer pokazala porast deleža učinkovin, ki so nevtralne kemijske entitete, kar lahko pojasnimo z usmerjenostjo farmacevtske industrije v razvoj zdravil za zdravljenje novotvorb in imunomodulatorjev. Za le-te sta Charifson in Walters [97] pokazala, da so v več kot 50 % učinkovine nevtralne kemijske entitete [97]. Za učinkovine, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli, smo potrdili našo naslednjo hipotezo, ki so jo napovedali tudi Paulekuhn in sodelavci [1]: rezultati kažejo trend uporabe več različnih nasprotnih ionov za tvorbo učinkovin v obliki soli. Farmacevtska podjetja med razvojem inovativnih zdravil raziskujejo možnosti modifikacije fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine v obliki soli, ki jo ponujajo različni nasprotni ioni. Slednje v obdobju 2007-2015 dokazuje regulatorna odobritev prve zdravilne učinkovine, ki je sol kemijske entitete z etansulfonsko kislino, prve učinkovine v obliki soli z asparaginsko kislino, ter prve učinkovine, ki je sol kemijske entitete z monoetanolaminom. Tudi splošno je v obravnavanem obdobju opaziti širši nabor različnih nasprotnih ionov uporabljenih za tvorbo soli v primerjavi s preteklimi obdobji. Kloridni in natrijev nasprotni ion sicer ostajata najpogosteje uporabljeni nasprotni ioni za tvorbo zdravilnih učinkovin v obliki soli, vendar deleži njune uporabe postopoma padajo. Med anionskimi nasprotnimi ioni opazimo velik delež uporabe mezilatnega in acetatnega nasprotnega iona v primerjavi z leti pred 2007, med kationskimi pa prevladujočo uporabo natrijevega in kalijevega nasprotnega iona kot tvorca soli. Navedeno velja tako za vse farmacevtske oblike, kot tudi posamezno za farmacevtske oblike za peroralno oziroma parenteralno aplikacijo. Podobno lahko opazimo splošno majhen delež uporabe nasprotnih ionov, ki so bili redko uporabljeni že v preteklih obdobjih, kar prav tako velja za vse farmacevtske oblike, kot tudi posamezno za farmacevtske oblike namenjene za peroralno oziroma parenteralno aplikacijo. Vzroke za redkejšo uporabo nasprotnih ionov lahko iščemo v šibki bazičnosti oziroma kislosti pripadajočih baz oziroma kislin ter neželenih ali celo toksičnih lastnostih, ki jih izkazujejo zdravilne učinovine v obliki njihovih soli. Nasprotni ioni, katerih soli učinkovin izkazujejo specifične fizikalno-kemijske lastnosti, so prav tako redkeje uporabljeni, a zato nič manj pomembni. Fumaratni in sukcinatni nasprotni ion sta bila v obravnavanem obdobju

uporabljena za tvorbo peroralnih farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem. Tudi pamoatni ion je bil raziskan za tvorbo učinkovine vgrajene v farmacevtsko obliko z upočasnjениm sproščanjem [109]. Tako lahko sklepamo na ustrezne lastnosti omenjenih nasprotnih ionov za prirejeno sproščanje učinkovine. Maleatna sol kemijske entitete je primerna za vgradnjo učinkovine v formulacijo orodisperzibilne tablete, ki zahteva specifične fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine: dobro topnost in hkrati zadostno hidrofobnost. Navedeni primeri kažejo, da je pri izbiri nasprotnega iona smiselno in potrebno upoštevati tudi način aplikacije zdravilne učinkovine. Našo hipotezo o povezavi med izbiro nasprotnega iona in farmacevtsko obliko zdravila je v obdobju 2007-2015 nazorno potrdila uporaba mezilatnega in ezilatnega nasprotnega iona v peroralnih farmacevtskih oblikah kapsul. Za tvorbo učinkovin v obliki soli bazične entitete in vgrajenih v obliko peroralnih kapsul je bila najpogosteje uporabljena metansulfonska kislina. Metansulfonska kislina praviloma tvori dobro topne in manj higroskopne soli: omenjeni fizikalno-kemijski lastnosti sta bistveni za učinkovino vgrajeno v peroralno kapsulo in ju lahko, glede na strukturno podobnost z metansulfonsko, pripišemo tudi etansulfonski kislini. Pripadajoči nasprotni ion, ezilat, je bil v obdobju 2007-2015 prvič odobren kot tvorec soli učinkovine, vgrajene prav v farmacevtsko obliko peroralnih kapsul.

Analiza izbire soli zdravilnih učinkovin vgrajenih v inovativna zdravila, ki so jih med leti 2007 in 2015 farmacevtska podjetja registrirala v ZDA, v povezavi z analizo, ki so jo za predhodna obdobja izvedli Paulekuhn in sodelavci [1], omogoča celosten pregled nad tvorbo zdravilnih učinkovin v obliki soli kot načina prirejanja lastnosti učinkovine v formulaciji farmacevtskih izdelkov v ZDA skozi zgodovino do danes. Naše ugotovitve in zaključki imajo pomen tako za farmacevtska podjetja, ki bodo v prihodnosti razvijala inovativna zdravila, kot tudi za generično industrijo, katere cilj je morda razviti zdravilno učinkovino oziroma farmacevtsko obliko, ki bo omogočila vstop na trg pred potekom ključnih patentov inovativnega zdravila z zaščiteno obliko soli.

6 LITERATURA

1. Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C: Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. *J. Med. Chem.* 2007; 50(26): 6665-6672.
2. Tong WQT: Salt Screening and Selection: New Challenges and Considerations in the Modern Pharmaceutical Research and Development Paradigm. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR (Ed.): *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, 1st Ed., Academic Press, Elsevier Inc., Burlington 2009: 75-86.
3. Lipper R.A: E pluribus product. *Mod. Drug Discovery* 1999; 2(1): 55-60.
4. Serajuddin ATM, Pudipeddi M: Salt-Selection Strategies. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002: 135-160.
5. Curatolo W: Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings. *Pharm. Sci. Technol. Today* 1998; 1(9): 387-393.
6. Serajuddin ATM.: Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59(7): 603-616.
7. Ruffolo RR: Why has R&D productivity declined in the pharmaceutical industry? *Expert Opin Drug Discov* 2006; 1(2): 99-102.
8. Austin DH: Drug Research and Development in Pharmaceutical Industry CBO study. Congress of the United States, Congressional Budget Office 2006; 1-55.
9. Zhang GGZ, Zhou D: Crystalline and Amorphous Solids. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, Liu L, Porter WR (Ed.): *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, 1st Ed., Academic Press, Elsevier Inc., Burlington 2009: 25-59.
10. Haleblian J, McCrone W: Pharmaceutical Applications of Polymorphism. *J Pharm Sci* 1969; 58(8): 911-929.
11. Časar Z: Polimorfizem v farmacevtski kemiji. Predavanje Molekularne osnove farmacevtske kemije, Modul 1 – struktura učinkovin in njihove lastnosti, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 03.12.2015.
12. Giron D, Grant DJW: Evaluation of Solid-State Properties of Salts. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002: 41-81.

13. Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, Morris J: Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm. Res.* 2001; 18(6): 859-866.
14. Censi R, Di Martino P: Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules* 2015; 20(10): 18759-18776.
15. Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJW.: Crystalline solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 48(1): 3-26.
16. Khankari RK, Grant DJW: Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta* 1995; 248: 61-79.
17. Kovačič B, Planinšek O, Vrečer F: Kokristali zdravilnih učinkovin. *Farm. vestn.* 2010; 61(1): 30-36.
18. Dunitz JD: Crystal and co-crystal: a second opinion. *CrystEngComm* 2003; 5(91): 506-506.
19. Lehn JM: Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives: Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988; 27(1): 89-112.
20. Aakeröy CB, Fasulo ME, Desper J: Cocrystal or Salt: Does it Really Matter? *Mol. Pharm.* 2007; 4(3): 317-322.
21. Aakeroy CB, Desper J, Scott BMT: Balancing supramolecular reagents for reliable formation of co-crystals. *Chem. Commun.* 2006; (13): 1445-1447.
22. Desiraju GR: Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995; 34(21): 2311-2327.
23. Shan N, Zaworotko MJ: The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov.Today* 2008; 13(9-10): 440-446.
24. Domingos S, André V, Quaresma S, Martins ICB, Minas da Piedade MF, Duarte MT: New forms of old drugs: improving without changing. *J Pharm. Pharmacol.* 2015; 67(6): 830-846.
25. Vishweshwar P, McMahon JA, Bis JA, Zaworotko MJ: Pharmaceutical Co-crystals. *J Pharm Sci* 2006; 95(3): 499-516.
26. Wood PA, Feeder N, Furlow M, Galek PTA, Groom CR, Pidcock E: Knowledge-based approaches to co-crystal design. *CrystEngComm*, 2014; 16(26): 5839-5848.

27. Hickey MB, Peterson ML, Scoppettuolo LA, Morrisette SL, Vetter A, Guzmán H, Remnar JF, Zhang Z, Tawa MD, Haley S, Zaworotko MJ, Almarsson O: Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67(1): 112-119.
28. Anderson BD, Flora KP: Preparation of water soluble compounds through salt formation. In Wermuth CG (Ed.): *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, London, 1996: 739-754.
29. Pudipeddi M, Serajuddin ATM, Grant DJW, Stahl PH: Solubility and Dissolution of Weak Acids, Bases and Salts. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002: 19-39.
30. Kramer SF, Flynn GL: Solubility of Organic Hydrochlorides. *J Pharm Sci* 1972; 61(12): 1896-1904.
31. Wells JI: *Pharmaceutical preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*. Ellis Horwood, Chichester, 1988: 1-227.
32. Tong WQT, Whitesell G: In Situ Salt Screening-A Useful Technique for Discovery Support and Preformulation Studies. *Pharm Dev Technol*: 1998; 3(2): 215-223.
33. Cruz-Cabeza AJ: Acid-base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm* 2012; 14(20): 6362-6365.
34. O'Connor KM, Corrigan OI: Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac. *Int J Pharm* 2001; 222(2): 281-293.
35. O'Connor KM, Corrigan OI: Preparation and characterisation of a range of diclofenac salts. *Int J Pharm* 2001; 226(1-2): 163-179.
36. Parshad H, Frydenvang K, Lilje fors T, Larsen CS: Correlation of aqueous solubility of salts of benzylamine with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *Int J Pharm* 2002; 237(1-2): 193-207.
37. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, Porter CJH: Strategies to Address Low Solubility in Discovery and Development. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65(1): 315-499.
38. Black SN, Collier EA, Davey RJ, Roberts RJ: Structure, Solubility, Screening, and Synthesis of Molecular Salts. *J Pharm Sci* 2007; 96(5):1053-1068.
39. Li S, Doyle P, Metz S, Royce AE, Serajuddin ATM.: Effect of Chloride Ion on Dissolution of Different Salt Forms of Haloperidol, a Model Basic Drug. *J Pharm Sci* 2005; 94(10): 2224-2231.

40. Walking WD, Sisco WR, Newton MP, Fegely BJ, Plampin JN, Chrzanowski FA: Stability of Fenretinide Polymorphs. *Acta Pharm. Technol.* 1986; 32(1): 10-12.
41. Stahl PH, Nakano M: Pharmaceutical Aspect of the Drug Salt Form. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002: 83-116.
42. Guerrieri P, Jarring K, Taylor LS: Impact of Counterion on the Chemical Stability of Crystalline Salts of Procaine. *J Pharm Sci* 2010; 99(9): 3719-3730.
43. Leeson LJ, Mattocks AM: Decomposition of Aspirin in the Solid State. *Am Pharm* 1958; 47(5): 329–333.
44. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK: Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharm* 2012; 1-10.
45. Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC: Pharmaceutical Salts. *J Pharm Sci* 1977; 66(1): 1-19.
46. Ku MS, Dulin W: A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharm Dev Technol* 2012; 17(3): 285-302.
47. Kalepu S, Nekkanti V: Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(5): 442-453.
48. Singh J, Pudipeddi M, Lindrud MD: Bisulfate salt of HIV protease inhibitor. United States Patent, Patent number US 6087383, date of patent July 11th, 2000.
49. Weatherall MW, Telzerow AJ, Cittadini E, Kaube H, Goadsby PJ: Intravenous aspirin (lysine acetylsalicylate) in the inpatient management of headache. *Neurology* 2010; 75(12): 1098-1103.
50. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, Cho MJ, Yun G, Lee J: Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J Pharm Sci* 2014; 9(6): 304-316.
51. El-Sabawi D, Hamdan II: Improvement of Dissolution Rate of Gliclazide Through Sodium Salt Formation. *Dissolut Technol* 2014; 21(4): 49-55.
52. Johnson CA: Water determination and its significance in pharmaceutical practice. In: Bean HS, Beckett AH, Carless JE (Ed.): *Advances in Pharmaceutical sciences*, Academic Press, London: 1967: 223-310.
53. Singh D: Ph. D. Thesis, Bradford, UK 1994.

54. Sun C, Grant DJW: Compaction Properties of L-Lysine Salts. *Pharm. Res.* 2001; 18(3): 281-286.
55. Bowker MJ: A Procedure for Salt Selection and Optimization. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002:162-189.
56. World Health Organization: The Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) 1995: Part II, section 5, Article 33.
57. Lucas J, Burgees P, PharmVOICE 2004: February.
58. Tong WQT: Salt Screening and Selection: New challenges and Considerations in the Modern Pharmaceutical Research and Development Paradigm. Integrated Drug Product Development Process, University of Utah, July 17th-19th, 2006.
59. Kvesic DZ: Product lifecycle management: marketing strategies for the pharmaceutical industry. *J. of Med. Marketing* 2008; 8(4): 293-301.
60. Časar Z: Implikacije intelektualne lastnine v farmacevtski industriji. Predavanje Farmacevtska kemija, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 02.12.2016.
61. Patents and Exclusivity. FDA/CDER SBIA chronicles May 19th, 2015
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm447307.pdf>
62. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V, Section 505(b)(1)
(21 U.S.C. 355(b)(1))
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.pdf>
Dostopano dne: 02.07.2016
63. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V, Section 505(b)(2)
(21 U.S.C. 355(b)(2))
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.pdf>
Dostopano dne: 02.07.2016
64. Commission Directive 91/507/EEC
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:31991L0507>
Dostopano dne: 02.07.2016
65. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V, Section 505(j)
(21 U.S.C. 355(j))
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.pdf>
Dostopano dne: 02.07.2016

66. Direktiva 2001/83/E Evropskega parlamenta in sveta, člen 10 (2) (b), (Direktiva 2001/83/E 10 (2) (b))
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_sl.pdf
Dostopano dne: 02.07.2016.
67. Direktiva 2001/82/E Evropskega parlamenta in sveta, člen 13 (2) (b), (Direktiva 2001/82/E 13 (2) (b))
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/consol_2004/dir_2001_02-dir_2004_28-cons_sl.pdf
Dostopano dne: 02.07.2016.
68. Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing and Controls Information (July 2007)
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072866.pdf>
Dostopano dne 02.07.2016.
69. Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 314, Subpart C, section 314.92 (21 CFR 314.92)
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.92>
Dostopano dne 02.07.2016
70. Preamble to the Final Rule, ANDA Regulations, 57 Federal Register 17 958 (Apr. 28, 1992).
71. Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 320, Subpart A, section 320.1 (c) (21 CFR 320.1 (c))
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.1>
Dostopano dne 02.07.2016
72. Guidance for Industry Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals (April 2013)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM281764.pdf>
Dostopano dne: 02.07.2016
73. Guidance for Industry Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals (August 2016)
<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm516813.pdf>
Dostopano dne: 26.11.2016
74. Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products (May 2015)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500189927.pdf
Dostopano dne: 02.07.2016

75. Uradna spletna stran revije Nature Reviews Drug Discovery
<http://www.nature.com/nrd/index.html>
Dostopano dne: 14.04.2016
76. Podatkovna baza Electronic Orange Book
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>
Dostopano dne: 14.04.2016
77. Uradna spletna stran FDA
<http://www.fda.gov>
Dostopano dne: 14.04.2016
78. Uradna spletna stran FDA
Seznam NME in BLA odobrenih v posameznem koledarskem letu s strani FDA
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/ucm373420.htm>
Dostopano dne: 14.04.2016
79. Hughes B: 2007 FDA drug approvals: a year of flux. Nat Rev Drug Discov 2008; 7(2): 107-109.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v7/n2/full/nrd2514.html>
Dostopano dne: 14.04.2016
80. Hughes B: 2008 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2009; 8(2): 93-96.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v8/n2/full/nrd2813.html>
Dostopano dne: 18.04.2016
81. Hughes B: 2009 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(2): 89-92.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v9/n2/full/nrd3101.html>
Dostopano dne: 22.04.2016
82. Mullard A: 2010 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2011; 10(2): 82-85.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v10/n2/full/nrd3370.html>
Dostopano dne: 26.04.2016
83. Mullard A: 2011 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(2): 91-94.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v11/n2/full/nrd3657.html>
Dostopano dne: 30.04.2016
84. Mullard A: 2012 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2013; 12(2): 87-90.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v12/n2/full/nrd3946.html>
Dostopano dne: 04.05.2016
85. Mullard A: 2013 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2014; 13(2): 85-89.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v13/n2/full/nrd4239.html>
Dostopano dne: 08.05.2016

86. Mullard A: 2014 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2015; 14(2): 77-81.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v14/n2/full/nrd4545.html>
Dostopano dne: 12.05.2016
87. Mullard A: 2015 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov 2016; 15(2): 73-76.
<http://www.nature.com/nrd/journal/v15/n2/full/nrd.2016.15.html>
Dostopano dne: 16.05.2016
88. Uradna spletna stran WHO
Seznam ATC klasifikacij
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Dostopano dne: 14.04.2016
89. Uradna spletna stran JAZMP
Seznam ATC klasifikacij
https://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/atchum_klasifikacija/veljavna_klasifikacija_atc/
Dostopano dne: 14.04.2016
90. Uradna spletna stran CBZ
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
Dostopano dne: 14.04.2016
91. Podatkovna baza Pubchem
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
Dostopano dne: 14.04.2016
92. George E, Schneyder N: Reduction in Post Botulinum Toxin Flu-like symptoms After Injection with Incobotulinum Toxin. Neurology 2014; 82(10): Supplement P4.050.
93. Kahky HM, Diab HM, Aly DG, Farag NM: Efficacy of Onabotulinum Toxin A (Botox) Versus Abobotulinum Toxin a (Dysport) Using a Conversion Factor (1 : 2.5) in Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis. Dermatol Res Pract 2013; 1-6.
94. Spletna stran THPdb
<http://crdd.osdd.net/raghava/thpdb/>
95. Stahl PH, Wermuth CG: Monographs on Acids and Bases. In: Stahl PH, Wermuth CG (Ed.): Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich and Wiley-VCH, Weinheim, 2002: 265-327.
96. Uradni list Evropske Unije: Uredba Sveta (ES) št. 129/2007 z dne 12. februarja 2007 o dajatve prosti obravnavi določenih farmacevtskih aktivnih snovi, ki imajo pri Svetovni zdravstveni organizaciji mednarodno nezaščiteno ime (INN), in določenih izdelkov, ki se uporabljam pri proizvodnji gotovih farmacevtskih izdelkov, ter o spremembri Priloge I k Uredbi (EGS) št. 2658/87. Priloga II Seznam predpon in pripom, ki v kombinaciji z INN-i iz Priloge 3 k Uredbi (ES) št. 1549/2006 poimenujejo

soli, estre ali hidrate INN; te soli, estri in hidrati so prosti dajatev pod pogojem, da jih je mogoče uvrstiti pod isto 6-mestno podštevilko HS kot pripadajoče INN.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A32007R0129>
Dostopano dne: 28.11.2017

97. Charifson PS, Walters WP: Acidic and Basic Drugs in Medicinal Chemistry: A Perspective. *J. Med. Chem.* 2014; 57(23): 9701–9717.
98. Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ: Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. *Org Process Res Dev* 2000; 4(5): 427–435.
99. Visalakshi NA, Mariappan TT, Bhutani H, Singh S: Behavior of moisture gain and equilibrium moisture contents (EMC) of various drug substances and correlation with compendial information on hygroscopicity and loss on drying. *Pharm Dev Technol* 2005; 10(4): 489-497.
100. Gross TD, Schaab K, Ouellette M, Zook S, Reddy JP, Shurtleff A, Sacaan AI, Alebic-Kolbah T, Bozigian H: An Approach to Early-Phase Salt Selection: Application to NBI-75043. *Org Process Res Dev* 2007; 11(3): 365–377.
101. Guerrieri P, Rumondor AC, Li T, Taylor LS: Analysis of relationships between solid-state properties, counterion, and developability of pharmaceutical salts. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11(3):1212-1222.
102. Elder DP, Delaney E, Teasdale A, Eyley S, Reif VD, Jacq K, Facchine KL, Oestrich RS, Sandra P, David F: The Utility of Sulfonate Salts in Drug Development. *J Pharm Sci* 2010; 99(7): 2948-2961.
103. Snodin DJ: Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006; 45(1): 79-90.
104. Teasdale A, Eyley SC, Delaney E, Jacq K, Taylor-Worth K, Lipczynski A, Reif V, Elder DP, Facchine KL, Golec S, Oestrich RS, Sandra P, David F: Mechanism and Processing Parameters Affecting the Formation of Methyl Methanesulfonate from Methanol and Methanesulfonic Acid: An Illustrative Example for Sulfonate Ester Impurity Formation. *Org Process Res Dev* 2009; 13(3): 429–433.
105. Stewart RB: Bromide Inoxication from a Nonprescription Medication. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30(1): 85-86.
106. Ewing JA, Grant WJ: The Bromide Hazard. *South. Med. J.* 1965; 58: 148-152.
107. Carney MWP: Five cases of bromism. *Lancet* 1971; 298(7723): 523-524.
108. Torosian G, Finger KF, Stewart RB: Hazards of Bromides in Proprietary Medication. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30(8): 716-718.

109. Caldwell HC, Rednick AB, Scott GC, Yakatan GJ, Ziv D: Latentiation of Dihydrostreptomycin by Pamoate Formation. *J Pharm Sci* 1970; 59(11): 1689-1690.
110. Gruber CM Jr, Stephens VC, Terrill PM: Propoxyphene Napsylate: Chemistry and Experimental Design. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971; 19(3): 423-426.
111. Stephens VC, Conine JW, Murphy HW: Esters of Erythromycin. IV. Alkyl Sulfate Salts. *J Am Pharm Assoc* 1959; 48(11): 620-622.
112. Halpern A, Shaftel N, Schwartz G: A Study of a New Antiarrhythmic Drug. *Antibiot Chemother* 1959; 9(2): 97-108.
113. Halpern A, Shaftel N, Monte Bovi AJ: The synthesis and study of quinidine polygalacturonate. *Am J Pharm Sci Support Public Health* 1958; 130(6): 190-201.
114. Schumacher GE, Crowell WJ: The palatability of some potassium salts in flavored vehicles. *Am J Hosp Pharm* 1964; 21: 226-229.
115. David SE, Timmins P, Conway BR: Impact of the counterion on the solubility and physicochemical properties of salts of carboxylic acid drugs. *Drug Dev Ind Pharm* 2012; 38(1): 93-103.
116. Schwartz MA, Buckwalter FH: Pharmaceutics of Penicillin. *J Pharm Sci* 1962; 51(12): 1119–1128.
117. Gross HM, Johnson WA, Lafferty GJ: Bacitracin III. Formulatory Characteristics of Zinc Bacitracin. *J Am Pharm Assoc* 1956; 45(7): 447-449.
118. Duesel BF, Fand TI: Choline Theophyllinate, A New Stable Theophylline Derivative of Enhanced Solubility. *Int Rec Med Gen Pract Clin* 1954; 167(5): 245-247.
119. Duesel BF, Berman H, Schachter RJ: Substituted Xanthines. I. Preparation and Properties of Some Choline Theophyllinates. *J Am Pharm Assoc* 1954; 43(10): 619-622.
120. Broh-Kahn RH: Choline Salicylate: A New, Effective, and Well-Tolerated Analgesic, Anti-inflammatory, and Antipyretic Agent. *Int Rec Med* 1960; 173(4): 217-233.
121. Bult A, Klasen HB: The Characterization of the Silver Compounds of Some Sulfanilamide Derivatives. *Arch. Pharm.* 1978; 311(78): 855-861.
122. Stegemann S: Hard gelatin capsules today – and tomorrow. *Capsugel, Bornem* 2002; 1-23.
<http://www.capsugel.com/media/library/hard-gelatin-capsules-today-and-tomorrow.pdf>
Dostopano dne: 02.07.2016

123. Sayeed VA, Ashraf M: Considerations in Developing Sublingual Tablets-An Overview. *Pharm Technol* 2014; 38(11)
<http://www.pharmtech.com/considerations-developing-sublingual-tablets-overview>
Dostopano dne: 15.07.2016
124. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J: Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods. *Sci World J* 2014; 1-14.

7 PRILOGE

Priloga I: Preglednica zdravil, katerih zdravilna učinkovina je nova kemijska entiteta, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2015 (Analiza 1 in Analiza 2)

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATED (VYVANSE)	LISDEKSAMFETAMIN	LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATED	X			DIMEZILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		23.2.	2007	MOTNJA POZORNOSTI S HİPERAKTİVİYET	PREDZDRAVILA DEXTRAMFETAMIN A. STIMULACIJA CENTRALNEGA ZIVČNEGA SISTEMA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ZIVČEVJE N06P Psihoanalptiki N06B Stimulanti, učinkovine za zniževanje hiperkinetije in učinkovine za obnovljene celice C2S N06BA Simpatikomimetiki s centralnim delovanjem N06BA12 lisdeksamfetamin		
ALISKIREN (TEKTURNA)	ALISKIREN	ALISKIREN HEMIFUMARATE	X			HEMIFUMARAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		5.3.	2007	HIPERTENZIJA	NEPOSREDNI ZAVIRALEC RENINA	C ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C09 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA RENIN-ANGIOTENZINSKI SISTEM C09X Druga zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem C09XA Zaviralec renina C09XA02 aliskiren		
LAPATINIB (TYKERB)	LAPATINIB	LAPATINIB DITOSYLATE	X			DITOSILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		13.3.	2007	NAPREDOVALI ALI METASTATSKI RAK DOIK	ZAVIRALEC PROTEINSKIH KINAZ VKLJUČNO S TARČO HER2 (zmanj tudi kot ERBB2)	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosatiki) L01XE Zaviralec proteinskih kinaz L01XE07 lapatinib		
RETAPAMULIN (ALTABAX)	RETAPAMULIN	RETAPAMULIN			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Mazilo) TOPIKALNO (Mazilo)			12.4.	2007	IMPETIGO	ZAVIRALEC SINTEZE BAKTERIJSKIH PROTEINOV	D ZDRAVILA Z BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D06 ANTIBIOTIKI IN KEMOTERAPEVTIKI ZA UPORABO V DERMATOLOGIJI D06A Antibiotiki za lokalno zdravljenje D06AX Drugi antibiotiki za lokalno zdravljenje D06AX13 retapamulin		
ROTIGOTINE (NEUPRO)	ROTIGOTIN	ROTIGOTINE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Transdermalni obiz)			9.5.	2007	ZGODNIJ STADIJ IDIOPATIKE PARKINSONOVE BOLEZNI	AGONIST DOPAMINSKIH RECEPTORJEV	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ZIVČEVJE N04 ANTIPARKINSONI N04B Dopamnergiki N04BC Agonisti dopamina N04BC09 rotigotin		
TEMSIROLIMUS (TORISEL)	TEMSIROLIMUS	TEMSIROLIMUS			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Prašek in vekih za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Raztopina)		X	30.5.	2007	NAPREDOVALI KARCINOM LEDVIČNIH CELIC	ZAVIRALEC mTOR (tarča rapamicina pri secaleh)	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosatiki) L01XE Zaviralec proteinskih kinaz L01XE09 temsirolimus		ANALIZA 2: MOLSKA MASA ZDRAVILNE UČINKOVINE JE M = 1030,303 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
AMBRISENTAN (LETAIRIS)	AMBRISENTAN	AMBRISENTAN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		15.6.	2007	PLIUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	ANTAGONIST ENDOTELIJSKIH RECEPTORJEV	C ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C02 ANTHIPERTENZIVI C02K Drugi antihipertenzivi C02KX Antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije C02KX02 ambrisentan		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA	
MARAVIROC (SELZENTRY)	MARAVIROK	MARAVIROC		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		6.8.	2007	CCR5- TROPNI HIV-1	ANTAGONIST KORECEPTORJA CCR5	JZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ JOS ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE VIRUSNIH INFEKCIJ JOS Zdralila z direktnim delovanjem na virus JOSAX Druga zdravila za sistemsko zdravljene virusnih infekcij JOSAX09 maravirok			
AMMONIA (AMMONIA N-13)	AMONIJAK	AMMONIA N-13								23.8.	2007	RADIOAKTIVNO SREDSTVO ZA POZITRONSKO EMISIJSKO TOMOGRAFIJO, DIAGNOZA KORONARNE ARTERIJSKE BOLEZNI		NI KLASIFICIRANO PO ATC	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENO V ANALIZO	
LANREOTIDE (SOMATULINE DEPOT)	LANREOTID	LANREOTIDE ACETATE	X		ACETAT		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) SUBKUTANO (Raztopina)		X	30.8.	2007	AKROMEGALIJA	ANALOG SOMATOSTATINA	H1 HORMONSKA ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE - RAZEN SPOLNIH HORMONOV IN INSULINOV H01 HIPOFIZNI IN HIPOTALAMIČNI HORMONI TER SORODNE UČINKOVINE H01C Hipotalamični hormoni H01CB Somatostatin in analogi H01CB03 lancetotid			ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA Z MOLSKO MASO M = 1096.33 g/mol PRIDOBILJEN S SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
DORIPENEM (DORIBAX)	DORIPENEM	DORIPENEM		X			FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Pršek za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Infuzija)		X	12.10.	2007	INFEKCIJE URINARNEGA TRAKTA	SINTETIČNI KARBAPENEMSKI ANTIBIOTIK S ŠIROKIM SPEKTROM DELOVANJA	JZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01D Drugi betalaktamski antibiotiki J01DH Karbapenemski antibiotiki J01DH04 doripenem			
RALTEGRAVIR (ISENTRESS)	RALTEGRAVIR	RALTEGRAVIR POTASSIUM		X	KALIJ		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		12.10.	2007	HIV-1	ZAVIRALEC HIV INTEGRAZE	JZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ JOS ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE VIRUSNIH INFEKCIJ JOSA Zdralila z direktnim delovanjem na virus JOSAX Druga zdravila za sistemsko zdravljene virusnih infekcij JOSAX08 raltegravir			
IXABEPILON (IXEMPRAL KIT)	IKSABEPILON	IXABEPILON		X			FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Pršek in vrečki za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Infuzija)		X	16.10.	2007	NAPREDOVALI ALI METASTATSKI RAK DOJK	ZAVIRALEC MIKROTUBULOV	JZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01D Citotoksčni antibiotiki in sorodne učinkovine L01DC Drugi citotoksčni antibiotiki L01DC04 iksabepilon			
NILOTINIB (TASIGNA)	NILOTINIB	NILOTINIB HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	X		HIDROKLORID		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		29.10.	2007	KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA	ZAVIRALEC BCR- ABL KINAZE	JZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviraci proteinskih kinaz L01XE08 nilotinib			

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBлиKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
SAPROPTERIN DIHYDROCHLORIDE (KUVAN)	SAPROPTERIN	SAPROPTERIN DIHYDROCHLORIDE	X			DIHIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		13.12.	2007	HIPERFENILALANINE MIJA	SINTETIČNI TETRAHIDROBIO- PTERIN, KI JE KOFAKTOR ZA ENCIM FENILALANIN HIDROKSILAZO	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE, A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AX Razna zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AX07 sapropterin		
NEBIVOLOL (BYSOTIC)	NEBIVOLOL	NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		17.12.	2007	HIPERTENZIJA	ANTAGONIST β- ADRENERGIČNIH RECEPTOREV	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C07 ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA C07A Antagonisti adrenergičnih receptrorjev beta C07AB Selektivni antagonisti adrenergičnih receptrorjev beta C07AB12 nebivolol		
HYDROXYETHYL STARCH (VOLUVEN)	HIDROKSIELŠKROB	HYDROXYETHYL STARCH								27.12.	2007	HUDA IZGUBA KRVI	INTRAVASKULARNA VOLUMSKA EKSPANZIJA	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVTOTORNIH ORGANOV B05 NADOMESTKI KRVI IN PERFUZIJSKE RAZTOPINE B05A Kri in sordna zdravila B05AA Nadomestni kri in plazemske proteinske frakcije B05AA07 hidroksetilškrob	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE DERIVAT ŠKRABA; UMETEN KOLOID NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ECULIZUMAB (SOLIRIS)	EKULIZUMAB	ECULIZUMAB								16.3.	2007	PAROKSIZMALNA NOĆNA HEMOGLLOBINURIJA	REKOMBINANTNO HUMANIZIRANO MONOKLONSKO PROTITELO IgG2/4c, KI SE SPECIFIČNO VEŽE NA KOMPLEMENTARNI PROTEIN C5	I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVRBORJE IN IMUNOMODULATORJI I04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI I04A Zdравila za zaviranje imunske odzivnosti I04AA Zdравila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti I04AA25 eculizumab	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE IZVŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORIJ - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBLEDENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
METHOXY POLY(ETHYLENE GLYCOL)-EPOETIN BETA (MIRCERA)	METOKSIPOLIETILEN GLIKOL EPOETIN BETA	METHOXY POLY(ETHYLENE GLYCOL)-EPOETIN BETA								14.11.	2007	ANEMIJA POVEZANA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNJU	AKTIVATOR ERITROPOETINSKEGA RECEPTORJA	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVTOTORNIH ORGANOV B03 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SLABOKRVNOSTI B03XA Druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti B03XA04 metoksiopolietylenglikol epoetin beta	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTIDNI HORMON PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ETRAVIRINE (INTELENCE)	ETRAVIRIN	ETRAVIRINE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		18.1.	2008	HIV-1	NENUKLEOZIDNI ZAVIRALEC REVERZNE TRANSKRIPTAZE	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdравila z direktnim delovanjem na virus J05AG Zavirali nenukleozidne reverzne transkriptaze J05AG04 etavirin		
DESVENLAFAKSE SUCCINATE (PRISTIQ)	DESVENLAFAKSIN	DESVENLAFAXINE SUCCINATE	X			SUKCINAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta s podlajanim sproščanjem) PERORALNO (Tableta s podlajanim sproščanjem)	X		29.2.	2008	HUDA DEPRESIVNA MOTNJA	SELEKTIVNI ZAVIRALEC PONOVNEGA PRIZEMA SEROTONINA IN NORADRENALINA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N06 PSIHONALEPTIKI N06A Antidepresivi N06AX Drugi antidepresivi N06AX23 desvenlafaksin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UCHINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE (TREANDA)	BENDAMUSTIN	BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za raztopino za infuziranje)		X	20.3.	2008	KRONIČNA LIMFOCITNA LEVKEMIJA	DERIVAT MEKLORETAMINA, ALKILACIJA DNA	LZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01AA Alkilirajoči citostatiki L01AA Analogi dušikovih peripotov L01AA09 bendamustin		
REGADENOSON (LEXISCAN)	REGADENOZON	REGADENOSON								10.4.	2008	SREDSTVO ZA FARMAKOLOŠKO OBREMENITEV PRI RADIONUKLIDNEM SLIKANJU	AGONIST A2A ADENOSIN RECEPTORJA	C ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA IN OŽIJLA C01 ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA C01E Druga zdravila za bolezni srca C01EB Druga zdravila za bolezni srca C01EB21 regadenoson	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE SREDSTVO ZA FARMAKOLOŠKO OBREMENITEV NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
METHYLNALTREXONE BROMIDE (RELISTOR)	METILNALTREKSONIJE EV BROMID	METHYL- NALTREXONE BROMIDE	X			BROMID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje)		X	24.4.	2008	Z OPIOIDI INDUCIRANO ZAPRTJE	PERIFERNO DELUJOČ ANTAGONIST μ- OPIOIDNIH RECEPTORJEV	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A06 ODVAJALA A06A Odvajala A06AH Periferno delujoči antagonisti opiodnih receptorjev A06AH01 metilnaltreksonian bromid		
ALVIMOPAN (ENTEREG)	ALVIMOPAN	ALVIMOPAN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula)		X	20.5.	2008	POSPŠEŠITEV OKREVANJA GASTROTESTINAL NEGA TRAKTA PO OPERACIJI RESEKCIJE ČREVESJA	PERIFERNO DELUJOČ ANTAGONIST μ- OPIOIDNIH RECEPTORJEV	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A06 ZDRAVILA PROT ZAPRTJU A06A Zdravila proti zaprtju A06AH Periferno delujoči antagonisti opiodnih receptorjev A06AH02 alvimopan		
DIFLUPREDNATE (DUREZOL)	DIFLUPREDNAT	DIFLUPREDNATE			X		FARMACEVTSKE OBILKE ZA OČI (Kapljice za očo, emulzija)			23.6.	2008	VNETJE IN BOLEČINA POVEZANA Z OČESNO OPERACIJO	OKULARNI KORTIKOSTEROIDI, KI NAJ BI DELOVAL PREKO INDUKCIE FOSFOLIPAZNIH A2 INHIBITORNIH PROTEINOV	D ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D07 KORTIKOSTEROIDI - DERMATIKI D07A Kortikosteroidi, enokomponentna zdravila D07AC Kortikosteroidi z močnim učinkom (skupina III) D07AC19 difluprednat		
GADOXETATE DISODIUM (EOVIST)	DINATRIJEV GADOKSETAT	GADOXETATE DISODIUM								3.7.	2008	KONTRASTNO SREDSTVO KI VSEBUJE GADOLINU	PARAMAGNETNA SNOV	V RAZNA ZDRAVILA V08 KONTRASTNA SREDSTVA V08C Kontrasti za jedrsko magnetno resonanco V08CA Paramagneta kontrastna sredstva V08CA10 gadolsetsinska kislina	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KONTRASTNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
CLEVIDIPINE (CLEVIPREX)	KLEVIDIPIN	CLEVIDIPINE BUTYRATE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Emulzija za infuziranje)		X	1.8.	2008	HIPERTENZIJA, KO ORALNA TERAPIJA NI MOŽNA ALI ZAŽELJENA	KRATKO-DELUJOČI DIHIDROPIRIDINSKI ANTAGONIST KALCIJEVIH KANALČKOV	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJLA C08 ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV C08C Selektivni zavirali kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile C08CA Derivati dihidropiridina C08CA16 klevidipin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
TETRABENAZINE (XENAZINE)	TETRABENAZIN	TETRABENAZINE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		15.8.	2008	HOREA PRI HUNTINGTONOVI BOLEZNI	ZMANJŠA RAVEN MONOAMINOV	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N07 DRUGA ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N07XX Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX06 tetrabenazin		
IOBENGUANE I-123 (ADREVIEW)	[131I]IOBENGVAN	IOBENGUANE								19.9.	2008	RADIOFARMACEVTS KO SREDSTVO ZA DETKECIJO PRIMARNEGA ALI METASTATSKEGA FEOKROMOCITOMA ALI NEVROBLASTOMA	PRIVZAME GA NORADRENALINSKI TRANSPORTER V ADRENERGIČNIH ŽIVČNIH KONČIČIH	V RAZNA ZDRAVILA V09 RADIODIAGNOSTIKI V091 Radiodiagnostiki za tumorje V091X Drugi radiodiagnostiki za tumorje V091X01 [131I]jlobengvan	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
SILODOSIN (RAPAFLO)	SILODOZIN	SILODOSIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		8.10.	2008	BENIGNA HIPERPLAZIJA PROSTATE	ANTAGONIST ali ADRENERGIČNEGA RECEPTORJA	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G04 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL G04C Zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate G04CA Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa G04CA04 silodozin		
LACOSAMIDE (VIMPAT)	LAKOZAMID	LACOSAMIDE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.10.	2008	EPILEPTIČNI NAPADI PARCIALNEGA IZVORA	SELEKTIVNO POVEČA POČASNO INAKTIVACIJU NAPETOSTNO ODVISNIH NATRIJEVIH KANAL'CKOV IN SE VEŽE NA KOLAPSIN ODZIVNI MEDIATORSKI PROTEIN 2	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N03 ANTIEPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AX Drugi antiepileptiki N03AX18 lakozaqid		
FESOTERODINE FUMARATE (TOVIAZ)	FEZOTERODIN	FESOTERODINE FUMARATE	X			FUMARAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta s podaljšanim sproščanjem) PERORALNO (Tableta s podaljšanim sproščanjem)	X		31.10.	2008	SINDROM ČEZMERNO AKTIVNEGA SEČNEGA MEHURJA	KOMPETITIVNI ANTAGONIST MUSKARINSKIH RECEPTORJEV	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G04 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL G04B Zdravila za bolezni sečil G04BD Zdravila za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence G04BD11 fezoterodin		
RUFINAMIDE (BANZEL)	RUFINAMID	RUFINAMIDE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		14.11.	2008	NAPADI POVEZANI Z LENNOX- GASTAUTOVIM SINDROMOM	MODULATOR AKTIVNOSTI NATRIJEVIH KANAL'CKOV	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N03 ANTIEPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AF Derivati karboksamida N03AF03 rufinamid		
ELTROMBOPAG (PROMACTA)	ELTROMBOPAG	ELTROMBOPAG OLAMINE		X		OLAMIN	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		20.11.	2008	TROMBOCITOOPENIJA PRI PACIENTIH S KRONIČNO IMUNSKO (IDIOPATIČNO) TROMBOCITO- PENIČNO PURPURU	AGONIST TROMBOPOEТИ- SKEGA RECEPTORJA	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIIH ORGANOV B02 ANTIHEMORAGIKI B02V Vitamin K in drugi hemostatiki B02BX Drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje B02BX05 eltrombopag		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
TAPENTADOL HYDROCHLORIDE (NUCYNTA)	TAPENTADOL	TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (tableta)	X		20.11.	2008	ZMERA NA DO HUDA AKUTNA BOLEČINA	AGONIST μ - OPAČNI RECEPTORJEV IN ZAVALEC PONOVNEGA PRIVZEMA NORADRENALINA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N02 ANALGETIKI N02A Opioidi N02AX Drugi opioidi N02AX06 tapentadol		
FOSPROPOFOL DISODIUM (LUSEDRA)	PROPOFOL	FOSPROPOFOL DISODIUM		X		DINATRIJ	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) INTRAVENSKO (Raztopina)		X	12.12.	2008	ANESTEZIJA	PREDZDRAVILA PROPOFOLA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N01 ANESTETIKI N01A Splošni anestetiki N01AX Drugi splošni anestetiki N01AX10 propofol		
PLERIXAFOR (MOZOBIL)	PLERIXAFOR	PLERIXAFOR			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) SUBKUTANO (Raztopina)		X	15.12.	2008	AVTOLOGNA PRESADITEV PRI PACIENTIH S NE- HODGKONOVIM LIFOMOM IN MULTIPLICUM MIELOMOM	ANTAGONIST CXCR4	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L03 ZDRAVILA Z SPODBUDJANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L03A Zdравila za spodbujanje imunske odzivnosti L03AX Druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti L03AX16 plerixafor		
GADOFOSVESET (VASOVIST)	GADOFOSVESET	GADOFOSVESET TRISODIUM								22.12.	2008	KONTRASTNO SREDSTVO KI VSEBUJE GADOLINU	PARAMAGNETNA SNOV	V RAZNA ZDRAVILA V08 KONTRASTNA SREDSTVA V08C Kontrasti za jedrsko magnetno resonanco V08CA Paramagneta kontrastna sredstva V08CA11 gadofosveset	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KONTRASTNO SREDSTVO <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
DEGARELIX (FIRMAGON)	DEGARELIXS	DEGARELIX ACETATE	X			ACETAT	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Pršlek in vekih za raztopino za injiciranje) SUBKUTANO (Raztopina)		X	24.12.	2008	NAPREDOVAN RAK PROSTATE	ANTAGONIST RECEPTORJA ZA GONADOTROPIN- SPROŠČUJOČI HORMON	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L02B Endokrino ZDRAVLJENJE L02BX Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine L02BX Drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine L02BX02 degarelix		ANALIZA 2: MOLSKA MASA ZDRAVILNE UČINKOVINE JE M = 632,286 g/mol <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
RILONACEPT (ARCALYST)	RILONACEPT	RILONACEPT								27.2.	2008			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdравila za zaviranje imunske odzivnosti L04AC Zaviraci interleukinov L04AC04 rilonacept	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UPRAŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u> ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA	
CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA)	CERTOLIZUMAB PEGOL	CERTOLIZUMAB PEGOL								22.4.	2008			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AB Zavirali tumore- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF) L04AB05 certolizumab pegol	X	<u>ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>	
ROMIPLOSTIM (NPLATE)	ROMIPLOSTIM	ROMIPLOSTIM								22.8.	2008			<u>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRI DOBLJENI TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>		<u>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRI DOBLJENI TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
MILNACIPRAN HCI (SAVELLA)	MILNACIPRAN	MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	<u>TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)</u> PERORALNO (Tableta)	X			14.1.	2009	FIBROMIALGIJA	SELEKTIVNI ZAVIRALEC PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA IN NORADRENALINA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVIE N06 PSIHONAULEPTIKI N06A Antidepresivi N06AX Drugi antidepresivi N06AX17 milnacipran	X		
FEBUXOSTAT (ULORIC)	FEBUKSOSTAT	FEBUXOSTAT			X	<u>TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)</u> PERORALNO (Tableta)	X			13.2.	2009	HIPERURIKEMIJA PRI PACIENTIH Z GOLSÖ	ZAVIRALEC KSANTINSKE- OKSIDAZE	M ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA M04 ZDRAVILA Z ZDRAVLJENJE PROTINA M04A Zdravila za zdravljenje protina M04AA Zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline M04AA03 febuxostat			
EVEROLIMUS (AFINITOR)	EVEROLIMUS	EVEROLIMUS			X	<u>TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)</u> PERORALNO (Tableta)	X			30.3.	2009	KARCINOM LEDVIČNIH CELIC	ZAVIRALEC mTOR (tarča rapamicina pri sečnih)	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Drugs zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XE Zavirali proteinski kinaz L01XE10 everolimus			
ARTEMETHER- LUMEFANTRINE (COARTEM)	ARTEMETER, LUMEFANTRIN	ARTEMETHER; LUMEFANTRINE								7.4.	2009	MALARIIJA	NESPECIFICIRANO AMTI PARAZITIČNO DELOVANJE	P ANTI PARAZITIKI, INSEKТИCIDI IN REPЕLENTI P01 ANTI PROTOZOIKI P01B Acanthamoebi P01BF Artemezin in derivati, kombinacije P01BF01 artemeter in lumefantrin	X	<u>ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN</u>	<u>KEMIJSKI ENTITETI MED LETI 2007 IN 2015 NISTA BILI ODOBRENI KOT SAMOSTOjni UČINKOVINI - KEMIJSKI ENTITETI NISTA VKLJUČENI V ANALIZO</u>
BENZYL ALCOHOL (ULESFIA)	/	BENZYL ALCOHOL								9.4.	2009	NAGLAVNE UŠI	PREPARAT ZA RAZUŠEVANJE	P ANTI PARAZITIKI, INSEKТИCIDI IN REPЕLENTI P03 ZDRAVILA PROTIPARAZITOM ZUNANJIH POVRŠIN IN PROTIPARAZITOM GARAJAM, INSEKТИCIDI IN REPЕLENTI P03A Zdravila protiparazitom zunanjih površin in protiparazitom P03AX Druga zdravila protiparazitom zunanjih površin in protiparazitom P03AX06 benzyl alcohol	X	<u>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ZNANO ORGANSKO TECNOLOGIJO ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELovanje	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
ILOPERIDONE (FANAPT)	ILOPERIDONE	ILOPERIDONE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		6.5.	2009	SHIZOFRENija	ATIPični antipsihotik, deloval naj bi preko antagonističnega delovanja na dopaminske receptore tipa 2 in serotoninske receptore tipa 2	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AX Drugi antipsihotiki N05AX14 Iloperidone		
TOLVAPtan (SAMSCA)	TOLVAPtan	TOLVAPtan			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		19.5.	2009	HIPERVOLEMična in euvolemična hiponatriemija, vključno s pacienti s srčnim popuščanjem, cirozo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona	SELEKTIVNI ANTAGONIST VAZOPRESIN V2 RECEPTORJA	C ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C03 DIURETIKI C03X Drugi diuretički C03XA Antagonisti vazopresinskih receptorjev C03XA01 tolvaptan		
BESIFLOXACIN (BESIVANCE)	BESIFLOKSACIN	BESIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA OČI (Kaplice za oko, suspenzija) OFTALMIČNO (Suspenzija, kaplice)			28.5.	2009	BAKTERIJSKI KONJUKTIVITIS	FLUOROKINOLONSKA A PROTIMIKROBNA UČINKOVINA	S ZDRAVILA Z BOLEZNI ČUTIL. S01 ZDRAVILA ZA OČESNE BOLEZNI S01A Zdravila za preprečevanje in zdravljenje infekcij S01AE Fluorokinoloni S01AE08 besiflosacín		
DRONEDARONE HCl (MULTAQ)	DRONEDARON	DRONEDARONE HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		1.7.	2009	ATRIJSKA FIBRILACIJA IN ATRIJSKA UNDULACIJA	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN, DRONEDARONIMA ANTARITMIČNI UČINEK	C ZDRAVILA Z BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C01 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA C01B Antaritmiki, skupini I in III C01BD Antaritmiki skupine III C01BD07 dronedaron		
PRASUGREL (EFFIENT)	PRASUGREL	PRASUGREL HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		10.7.	2009	PREPREGUČEVANJE TROMBOTičnih KARDIOVASKULARNI H DOGODKOV PRI PACIENTIH S AKUTnim KORONARNIM SINDROMOM, KI IMAJO PERKUTANO KORONARNO INTERVENCIJO	ZAVIRALEC TROMBOCITINH P2Y12 RECEPTORJEV	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01AC Zaviralec agregacije trombocitov brez heparina B01AC22 prasugrel		
SAXAGLIPTIN (ONGLYZA)	SAKSAGLIPTIN	SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		31.7.	2009	SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2	ZAVIRALEC DIPEPTIDIL - PEPTIDAZE 4	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBALIN IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BH Zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) A10BH03 saxagliptin		
PITAVASTATIN (LIVALO)	PITAVASTATIN	PITAVASTATIN CALCIUM		X		KALCIJ	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		3.8.	2009	HIPERLIPIDEMIJA IN MĒSANA DISLIPIDEMIJA	ZAVIRALEC EC 3 - HIDROksi-3-METIL- GLUTARIL-COA REDUKTAZE	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C10 ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV C10A Zdravila za spremjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila C10AA Zaviralec reduktaze HMG CoA C10AA08 pitavastatin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELovanje	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
ASENAPINE (SAPHRIS)	ASENAPIN	ASENAPINE MALEATE	X			MALEAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Podjetična tabletta) PERORALNO (Podjetična tabletta)	X		13.8.	2009	SHIZOFRENija IN BIPOLARNA MOTNJA	ATIPIČNI ANTIPHIOTIK, DELOVAL NAJ BI PREKO ANTAGONISTIČNEGA DELOVANJA NA DOPAMINSKE RECEPTORJE TIPA 2 IN SEROTONINSKE RECEPTORJE TIPA 2	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AH Diazepini, oksazepini, tiazepini in okseptini N05AH05 asenapin		
VIGABATRIN (SABRIL)	VIGABATRIN	VIGABATRIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Pršek za peroralno raztopino) PERORALNO (za raztopino)	X		21.8.	2009	INFANTILNI SPAZMI PRI OTROČJI STARIIH 1 MESTC-2 LETI IN KOMPLEKSNA PARCIJALNA EPILEPSIJA PRI ODRASLIH	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN, ATIPIČNI ANTIPHIOTIK, DELOVAL NAJ BI KOT IREVERZIBELNI ZAVRALEC TRANSAMINAZE-γ- AMINOBUTIRNE KISLINE	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N03 ANTIPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AG Derivati prostih maščobnih kislin N03AG04 vigabatrin		
BEPOTASTINE BESILATE (BEPREVE)	/	BEPOTASTINE BESILATE	X			BEZILAT	FARMACEVTSKA OBILKA ZA OČI (Kapljice za oko, raztopina) OFITALMIČNO (Raztopina, kapljice)			4.9.	2009	ALERGIJSKI KONJUKTIVITIS	ANTAGONIST HISTAMINSKEGA RECEPTORJA H1	NI KLASIFICIRANO PO ATC		
TELAVANCIN (VIBATIV)	TELAVANCIN	TELAVANCIN HYDROCHLORIDE	X			KLORID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilitaz za raztopino za infuziranje) INTRAVENSKO (Pršek, infuzija)		X	11.9.	2009	KOMPPLICIRANE OKUŽBE KOŽE IN MEHKIH KTIV	LIPOGLIKOPENITIDNA PROTIMIKROBNA UČINKOVINA	I ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01X Druge protimikrobe učinkovin J01XA Glikopepidni antibiotiki J01XA03 telavancin		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z AMOZIČNO MASO M = 1755.652 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
PRALATREXATE (FOLOTYN)	PRALATREKSAT	PRALAREXATE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) INTRAVENSKO (Raztopina)		X	24.9.	2009	PERIFERNI T-CELIČNI LIMFOM	ANALOG FOLATA KI POPOLNOMA ZAVRE DIHIDROFOLAT REDUKTAZO	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01B Zavralci celične presnove (antimetaboliti) L01BA Analogi folne kisline L01BA05 pralatreksat		
PAZOPANIB HCL (VOTRIENT)	PAZOPANIB	PAZOPANIB HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		19.10.	2009	KARCINOM LEDVIČNIH CELIC	ZAVRALEC MULTIPLIH KINAZ KI TARIČNO DELUJE NA RECEPTORJE VASKULARNEGA ENDOTELIJSKEGA FAKTORJA	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zavralci proteininskih kinaz L01XE11 pazopanib		
ROMIDEPSIN (ISTODAX)	ROMIDEPSIN	ROMIDEPSIN			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Pršek za raztopino za infuziranje) INTRAVENSKO (Pršek, infuzija)		X	5.11.	2009	KUTANI T- CEIČNI LIMFOM	ZAVRALEC HISTONSKIE DEACETILAZE	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX39 romidepsin		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE NARAVNI PRODUKT PRIDOBILJEN S SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA		
CAPSAICIN (QUTENZA)	KAPSAICIN	KAPSAICIN		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Transdermalni obiz) TRANSDERMALNO (Film, podaljšano sproščanje)				16.11.	2009	PERIFERNA NEVROPATSKA BOLEČINA POVEZANA Z POSTHERPETIČNO NEVRALGIJO	AGONIST VANILOIDNEGA RECEPTORA 1 (TRPV1)	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N01 ANESTETIKI N01B Lokalni anestetiki N01BX Drugi lokalni anestetiki N01BX04 kapsaicin		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE NARAVNI PRODUKT PRIDOBILJEN S SINTEZO <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>		
GOLIMUMAB (SIMPONI)	GOLIMUMAB	GOLIMUMAB								24.4.	2009			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AB Zaviralcí tumorje- nekrotrofizirajočega faktorja alfa (TNF-) - L04AB06 golimumab		X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJ - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
ABOBOTULINUM- TOXIN A (DYSPORT)	/	ABOBOTULINUM- TOXIN A								29.4.	2009			M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠČNE/ SKELETNEGA SISTEMA M03 MIŠČNI RELAKSANTI M03A MIščni relaksanti s perifernim delovanjem M03AX Drugi periferno delujoči miščni relaksanti M03AX01 botulinski toksin		X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN Z MOLEKULSKIM MASO M = 400 000 g/mol (NARAVNI PRODUKT PRIDOBILJEN IZ Bakterij) <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
CANAKINUMAB (ILARIS)	KANAKINUMAB	CANAKINUMAB								17.6.	2009			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AC Zaviralcí interleukinov L04AC08 canakinumab		X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJ - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
USTEKINUMAB (STELARA)	USTEKINUMAB	USTEKINUMAB								25.9.	2009			I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI I04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI I04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti I04AC Zaviralcí interleukinov I04AC05 ustekinumab		X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJ - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
OFATUMUMAB (ARZERRA)	OFATUMUMAB	OFATUMUMAB								26.10.	2009			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosistatiki) L01XC Monokronska protitelesa L01XC10 ofatumumab	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILo JE VKLjUčeno v SKUPINO ONKOLOšKA ZDRAVILA</u>
E CALLANTIDE (KALBITOR)	E KALANTID	E CALLANTIDE								27.11.	2009			B ZDRAVILA Z BOLEZNI KRVI IN KRVTVORNIH ORGANOV B06 DRUGA KRVNA ZDRAVILA B06A Druga krvna zdravila B06AC Zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema B06AC03 ecallantid	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELJ</u> PRIDOBILjeno s TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLjUčENA v ANALIZO</u>
DALFAMPRIDINE (AMPYRA)	FAMPRIDIN	DALFAMPRIDINE		X			TRDNa FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta s podaljšanim sproščanjem) PERORALNO (Tableta s podaljšanim sproščanjem)	X		22.1.	2010	IZBOLJŠANje HOJE PRI BOLNIKH Z MULTIPOLO SKLEROZO	ZAVIRALEC KALJEVICH KANALČKOV	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N07 DRUGA ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N07X Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX07 fampridin		
LIRAGLUTIDE (VICTOZA)	LIRAGLUTID	LIRAGLUTIDE RECOMBINANT								25.1.	2010			A ZDRAVILA Z BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA Z ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX07 liraglutid	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEga HORMONA</u> PRIDOBILjEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLjUčENA v ANALIZO</u>
VELAGLUCERASE ALFA (VPRIv)	VELAGLUCERAZA ALFA	VELAGLUCERASE ALFA								26.2.	2010			A ZDRAVILA Z BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presrove A16AB Encimi A16AB10 velagluceraza alfa	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIMI</u> PRIDOBILjEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLjUčENA v ANALIZO</u>
CARGLUMIC ACID (CARBAGLU)	KARGLUTAMINSKA KISLINA	CARGLUMIC ACID		X			TRDNa FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		18.3.	2010	AKUTNA HIPERAMONIEMIJA	AKTIVATOR KARBAMOHFOSFAT SINTETAZE I	A ZDRAVILA Z BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presrove A16AA Aminokisline in njihovi derivati A16AA05 karglumatinska kislina		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
POLIDOCANOL (ASCLERA)	POLIDOKANOL	POLIDOCANOL			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) INTRAVENSKO (Raztopina)		X	30.3.	2010	NEKOMPlicirane krčne žile in NEKOMPlicirane retikularne vene	SKLEROZIRajoča SNOV	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C05 VAZOPROTEktivi C05B AntivaskoZno zdravljenje C05BB Sklerozirajoča sredstva za lokalno injiciranje C05BB02 polidokanol		
ESTRADOL, VALERATE AND DIENOGEST (NATAZIA)	ESTROGEN, DIENOGEST	ESTRADOL, VALERATE; DIENOGEST								6.5.	2010			G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G03 SPOLNI HORMONI IN ZDRAVILA ZA URAVNAVANIE DELOVANJA SPOLOVIL G03F Progesterogeni v kombinaciji z estrogeni G03FA Progesterogeni in estrogeni, kombinacije G03FA15 dienogest in estrogen	X	ANALIZA 2: ZDRAVILo VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA ESTRADOL, VALERAT JE BILA KOT SAMOSTOjNA UČINKOVINA ODobrena pred LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA DIENOGEST MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA KOT SAMOSTOjNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
CABAZITAXEL (JEVTANA)	KABAZITAKSEL	CABAZITAXEL			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za infundiranje) INTRAVENSKO (Infuzija)		X	17.6.	2010	RAK PROSTATE	ZAVIRALEC MIKROTUBULOV	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJ L04 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01C Receptorji alkaličnih in druge maravne učinkovine (zaviralci mitoze) L01CD Taksini L01CD04 kabazitaksel		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PRIDOBILjENA SEMI-SINTEZNO Iz NARAVNEGA PRODUKTA ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
ALCAFTADINE (LASTACRAFT)	ALKAFtadin	ALCAFTADINE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA OČI (Kapijice za oko, raztopina) OFtALMično (Raztopina, kapijice)			28.7.	2010	ALERGIJSKI KONJUKTIVITIS	ANTAGONIST HISTAMINSKEGA RECEPTORJA H1	S ZDRAVILA ZA BOLEZNI ČUTIL S04 ZDRAVILA ZA OCESNE BOLESNICE S01G Dekongestivi in protialergijska zdravila S01GX Druge protialergijska zdravila S01GX11 alkafadin		
ULIPRISTAL (ELLA)	ULIPRISTAL	ULIPRISTAL ACETATE	X			ACETAT	TRDna FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		13.8.	2010	KONTRACEPCIJA	MODULATOR PROGESTERONSKEGA A RECEPTORJA	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G03 SPOLNI HORMONI IN ZDRAVILA ZA URAVNAVANIE DELOVANJA SPOLOVIL G03XB Modulatorji progesteronskega receptora G03XB02 ulipristal		
FINGOLIMOD (GILENYA)	FINGOLIMOD	FINGOLIMOD			X		TRDna FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		21.9.	2010	MULTIPLA SKLEROZA	MODULATOR RECEPTORJA ZA SFINGOZIN-1-FOsFAT	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJ L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANje IMUNsKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA27 fingolimod		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
DABIGATRAN (PRADAXA)	DABIGATRAN- ETEKSLAT	DABIGATRAN- ETEXILATE MESYLATE	X			MEZILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		19.10.	2010	PREPREČEVANJE KAPI PRI ATRIJSKI FIBRILACIJI	DIREKTNI ZAVIRALEC TROMBINA	BZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01AE Direktni zaviraliči trombina B01AE07 dabigatranetekslat		
LURASIDONE (LATUDA)	LURASIDON	LURASIDONE HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.10.	2010	SHIZOFRENija	ATIPIČNI ANTIPSIHOTIK	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AE Derivati indola N05AE05 lurasidon		
CEFTAROLINE FOSAMIL (TEFLARO)	FOSAMIL- CEFTAROLIN	CEFTAROLINE FOSAMIL		X			FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Prašek za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Prašek, infuzija)		X	29.10.	2010	OKUŽBE KOŽE IN MEHIKIH TKV; ZUNAJBOLNISNIČNA PLJUCNICA	SIROKO-SPEKTRALNI CEFALOSPORINSKI ANTIBIOTIK	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01D Drugi betalaktamski antibiotiki J01DI Drugi cefalosporini in penemi J01DI02 fosamilceftarolin		
TESAMORELIN (EGRIFTA)	TESAMORELIN	TESAMORELIN ACETAT								10.11.	2010			H HORMONSKA ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE - RAZEN SPOLNIH HORMONOV IN INSULINOV H01 HIPOFIZNI IN HIPOTALAMIČNI HORMONI TER SORODNE UČINKOVINE H01A Hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine H01AC Somatotropin in njegovi agonisti H01AC06 tesamorelin	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ERIBULIN (HALAVEN)	ERIBULIN	ERIBULIN MESLYATE	X		MEZILAT		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za infundiranje) INTRAVENSKO (Raztopina)		X	15.11.	2010	RAK DOJK	ZAVIRALEC MIKROTUBULOV	I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX41 eribulin		
TOCILIZUMAB (ACTEMRA)	TOCILIZUMAB	TOCILIZUMAB								8.1.	2010			I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AC Zaviraliči interleukinov L04AC07 tocilizumab	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (XIAFLEX)	KOLAGENA ZA CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM	COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM								2.2	2010			M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠČNO-SKELETNEGA SISTEMA M09 DRUGA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE MOTENI MIŠČNO- SKELETNEGA SISTEMA M09A Druga zdravila za zdravljenje moteni miščno-skeletalnega sistema M09AB Encim M09AB02 kolagenaza iz clostridium histolyticum	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
ALGLUCOSIDASE ALFA (LUMIYZME)	/	ALGLUCOSIDASE ALFA								24.5.	2010		A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AB Encimi A16AB07 alglukozidaza alfa	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
DENOSUMAB (PROLIA)	DENOZUMAB	DENOSUMAB								1.6.	2010		M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA M05 ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOSTI M05B Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti M05BX Druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti M05BX04 denosumab	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
INCOBOTULINUM- TOXIN A (XEOMIN)	/	INCOBOTULINUM- TOXIN A								30.7.	2010		M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA M03 MIŠIČNI RELAKSANTI M03A Mišični relaksanti s perifermi delovanjem M03AX Drugi perifermi delujuči mišični relaksanti M03AX01 botulinski toksin	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN Z MOLEKULSKO MASO M = ~ 150 000 g/mol (NARAVNI PRODUKT PRIDOBLEDEN IZ BAKTERIJE) ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
PEGLOTICASE (KRIVEXXA)	PEGLOTIKAZA	PEGLOTICASE								14.9.	2010		M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA M04 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTEIN M04A Zdravila za zdravljenje protina M04AX Druga zdravila za zdravljenje protina M04AX02 pegotikaza	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
IOFLUPANE I-123 (DATSCAN)	[123I] IOFLUPAN	IOFLUPANE I-123								14.1.	2011		V RAZNA ZDRAVILA V09 RADIODIAGNOSTIKI V09A Radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AB Spojine, označene z 123I (iod- 123) V09AB03 [123I]ioflupan	X	ANALIZA 2: <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
SPINOSAD (NATROBA)	SPINOZAD	SPINOSAD								18.1.	2011		QP ANTIPARAZITIKI, INSEKTICIDI IN REPELENKI QP5 UČINKOVINE PROTI EKTOPARAZITOM, INSEKTICIDI IN REPELENKI QP53B Učinkovine proti ektoparazitom za sistemsko zdravljenje QP53BX Druge učinkovine proti ektoparazitom za sistemsko zdravljenje QP53BX03 spinosad	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILO JE NAMENJENO ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
VILAZODONE (VIIBRYD)	VILAZODON	VILAZODONE HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	PERORALNO (Tableta)	X		21.1.	2011	HUDA DEPRESIVNA MOTNJA	SELEKTIVNI ZAVIRALEC PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA IN DELNI AGONIST 5-HT1A	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N06 PSIHONALEPTIKI N06A Antidepresivi N06AX Drugi antidepresivi N06AX24 vilazodon		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
AZILSARTAN (EDARBİ)	MEDOKSOMILAZIL- SARTANAT	AZILSARTAN KAMEDOXOMIL		X		KALIJ	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		25.2.	2011	HIPERTENZIJA	ANTAGONIST RECEPTORIA ANGIOTENZINA II PODTIPA 1	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OZILJA C09 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA RENIN-ANGIOTENZINSKI SISTEM C09CA Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila C09CA Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila C09CA09 medoksomilazartanat		
ROFLUMILAST (DALIRESP)	ROFLUMILAST	ROFLUMILAST			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.2.	2011	POSLABŠANJE KOPB	INHIBITOR POSFODIESTERAZE 4	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R03 ZDRAVILA Z OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03D Druga sistemskna zdravila za obstruktivne pljučne bolezni R03DX Druga sistemskna zdravila za obstruktivne pljučne bolezni R03DX07 roflumilast		
BELIMUMAB (BENLYSTA)	BELIMUMAB	BELIMUMAB								9.3.	2011			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04AA Zdравila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA Zdравila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA2 belimumab	X	<p>ANALIZA 1: ZDRAVILO JE VKLJUČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</p> <p>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELLO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</p>
GADOBUTROL (GADAVIST)	GADOBUTROL	GADOBUTROL								14.3.	2011	SREDSTVO ZA SLIKANJE KRVNO- MOŽGANSKE PREGRADE	KONTRASTNO SREDSTVO KI VSEBUJE GADOLINU	V RAZNA ZDRAVILA V08 KONTRASTNA SREDSTVA V08C Kontrast za jedrsko magnetno resonanco V08CA Paramagnetska kontrastna sredstva V08CA09 gadobutrol	X	<p>ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KONTRASTNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</p>
IPILIMUMAB (YERVOY)	IPILIMUMAB	IPLIMUMAB								25.3.	2011			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonalska protitelesa L01XC11 ipilimumab	X	<p>ANALIZA 1: ZDRAVILO JE VKLJUČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</p> <p>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELLO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</p>
GABAPENTIN ENACARBIL (HORIZANT)	GABAPENTIN	GABAPENTIN ENACARBIL			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta s podaljšanim sproščanjem) PERORALNO (Tableta s podaljšanim sproščanjem)	X		6.4.	2011	ZMERA NA DO HUDA OBILKA SINDROMA NEMIRNIH NOG	ZAVIRALEC NAPETOSTNO ODVISNIH KALCIJEVIH KANAČKOV	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N03 ANTIPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AX Drugi antiepileptiki N03AX12 gabapentin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
VANDETANIB (CAPRELSA)	VANDETANIB	VANDETANIB			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		6.4.	2011	NERESEKTABILEN ALI METASTATSKI MEDULARNI RAK ŠČITNICE	ZAVIRALEC VEGF, EGFR, IN RET	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CTOSTATIKI) L01X Druge zdravila z delovanjem na novotvorce (ctostatiki) L01XE Zaviralični proteinički kinaz L01XE12 vandetanib		
ABIRATERONE (ZYTIGA)	ABIRATERON	ABIRATERONE ACETATE	X			ACETAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.4.	2011	NA KASTRACIJO ODPORE METASTATSKI RAK PROSTATE	ZAVIRALEC CYP17	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L02 ENDOKRINO ZDRAVLJENJE L02B Hormonski antagonisti in srodne učinkovine L02BX Drugi hormonski antagonisti in srodne učinkovine L02BX03 abirateron		
LINAGLIPINT (TRADJENTA)	LINAGLIPIN	LINAGLIPIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		2.5.	2011	SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2	ZAVIRALEC DIPEPTIDL- PEPTIDAZE 4	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10BH Antidiabetiki, brez insulinov A10BH1 Zaviralični dipeptidl-peptidazole 4 (DPP-4) A10BH05 linagliptin		
BOCEPREVIR (VICTRELIS)	BOCEPREVIR	BOCEPREVIR			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)			13.5.	2011	HCV GENOTIPA 1 = KRONIČNI HEPATITIS C GENOTIPA 1	ZAVIRALEC PROTEAZE NS3/4A	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AE Zaviralični proteaz J05AE12 boceprevir		
RILPIVIRINE (EDURANT)	RILPIVIRIN	RILPIVIRINE HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		20.5.	2011	HIV-1 INFEKCIJA	NENUKLEOZIDNI ZAVIRALEC REVERZNE TRANSKRIPTAZE	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AG Zaviralični nenukleozidne reverzne transkriptaze J05AG05 rilpivirin		
TELAPREVIR (INCIVEK)	TELAPREVIR	TELAPREVIR			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		23.5.	2011	HCV GENOTIPA 1 = KRONIČNI HEPATITIS C GENOTIPA 1	ZAVIRALEC PROTEAZE NS3/4A	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AE Zaviralični proteaz J05AE11 telaprevir		
FIDAXOMICIN (DIFICID)	FIDAKSOMICIN	FIDAXOMICIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		27.5.	2011	DIAREJA KIJO POVRZČA CLOSTRIDIUM DIFFICILE	ZAVIRALEC RNA POLIMERAZE	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A07 ANTIDIAROIKI, PROTIVNETNA IN PROTIMIKROBNA ZDRAVILA A07A Zdravila za lokalno zdravljenje infekcijskih bolezni črevesne sluznice A07AA Antibiotiki A07AA12 fidaxomicin		ANALIZA 2: MOLSKA MASA ZDRAVILNE UČINKOVINE JE M = 108,646 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUCENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
EZOGABINE (POTIGA)	RETIGABIN	EZOGABINE		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		10.6.	2011	KONVULZIJE S PARCIJALNIM ZAČETKOM	ODPIRALEC KALIJEVIH KANAČKOV	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N03 ANTISEPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AX Drugi antiepileptiki N03AX21 retigabine		
BELATACEPT (NULOJIX)	BELATACEPT	BELATACEPT								15.6.	2011			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04AA Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA28 belatacept	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVIL JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>
INDACATEROL (ARCAPTA NEOHALER)	INDAKATEROL	INDACATEROL MALEATE	X		MALEAT		FARMACEVTSKA OBILKA ZA INHALIRANJE (Prstek za inhaliranje, trda kapsula) INHALACIJA (Prstek)			1.7.	2011	KOPB = KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN	DOLGODELUJOČI AGONIST B2 ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL. R03 ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03A Inhalacijski adrenergički agonisti R03AC Bronkoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 R03AC18 indakaterol		ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
RIVAROXABAN (XARELTO)	RIVAROKSABAN	RIVAROXABAN		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		1.7.	2011	PROFILAKSA GLOBOKE VENSKE TROMBOZE PO OPERACIJI KOLKA IN KOLENA	ZAVIRALEC FAKTORJA Xa	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVTOTORNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01AF Direktni zavralci faktorja Xa B01AF01 rivaroksaban		
TICAGRELOR (BRILINTA)	TICAGRELOR	TICAGRELOR		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		20.7.	2011	TROMBOTIČNI KARDIOVASKULARNI DOGORKI PRI PACIENTIH Z AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM	ZAVIRALEC P2Y12 TROMBOCITNEGA RECEPTORJA	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVTOTORNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01AC Zavralci agregacije trombocitov brez heparina B01AC24 ticagrelor		
VEMURAFENIB (ZELBORAF)	VEMURAFENIB	VEMURAFENIB		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		17.8.	2011	NERESEKTABILNI ALI METASTATSKI MELANOM S POZITIVNO MUTACIJO BRAF	ZAVIRALEC BRAF	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zavralci proteininskih kinaz L01XE15 venurafenib		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS)	BRENTUXIMAB VEDOTIN	BRENTUXIMAB VEDOTIN								19.8.	2011			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC12 brentuximab vedotin	X	ANALIZA 1: ZDRAVILI JE UVRIŠENO V SKUPINO ONKOLOŠKA/ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE KONJUGAT PROTIFELLO-UČINKOVINA PRIDOBLEDJEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA, KONJUGIRAN Z UČINKOVINO <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
ICATIBANT (FIRAZYR)	IKATIBANT	ICATIBANT ACETATE	X			ACETAT	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) SUBKUTANO (Za injiciranje)		X	25.8.	2011	HEREDITARNI ANGIOEDEM	ANTAGONIST BRADIKINSKEGA RECEPTORJA B2	B ZDRAVILA ZA BOLEZN KRVI IN KRVOTVRNIIH ORGANOV B06 Druga krvna zdravila B06AC Zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema B06AC02 icatibant		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z MOLSKO MASO M = 139,541 g/mol PRIDOBLEDJEN S SINTEZO <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
CRIZOTINIB (XALKORI)	KRIZOTINIB	CRIZOTINIB			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		26.8.	2011	ALK POZITIVEN NAPREDOVAN ALI METASTATSKI NSCLC (=NEDROBNOCELICNI PLJUČNI RAK)	ZAVIRALEC ALK	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviralični proteinski kinaz L01XE16 krizotinib		
DEFERIPRONE (FERRIPROX)	DEFERIPRON	DEFERIPRONE								14.10.	2011			V RAZNA ZDRAVILA V03 DRUGA NERAZVRŠČENA ZDRAVILA ZA RAZLIČNE BOLEZNI V03A Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni V03AC Kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastupitev z žležezom V03AC02 deferipron	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KELIRAJOČE SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
CLOBAZAM (ONFI)	KLOBAZAM	CLOBAZAM			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		21.10.	2011	NAPADI POVEZANI Z LENNOX- GASTAUTOVIM SINDROMOM	BENZODIAZEPIN	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05B Anksiolitiki N05BA Benzodiazepini N05BA09 klobazam		
RUXOLITINIB (JAKAFI)	RUKSOLITINIB	RUXOLITINIB PHOSPHATE	X			FOSFAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		16.11.	2011	ZMERNA DO HUDA MIELOFIBROZA	ZAVIRALEC JAK1/JAK2	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviralični proteinski kinaz L01XE18 rukositimb		
AFLIBERCEPT (EYLEA)	AFLIBERCEPT	AFLIBERCEPT								18.11.	2011			S ZDRAVILA ZA BOLEZNI ČUTIL. S01 ZDRAVILA ZA OCÉSNE BOLEZNI S01L Učinkovine za zdravljenje očešno žilnih bolezni S01LA Učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije S01LA05 afibercept	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDJEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UCHINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
ASPARAGINASE ERWINIA CHRYSANTHEMI (ERWINAZE)	/	ASPARAGINASE ERWINIA CHRYSANTHEM								18.11.	2011		L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX02 asparaginaza	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
GLUCARPIDASE (VORAZAZE)	GLUKARPIDAZA	GLUCARPIDASE								17.1.	2012		V RAZNA ZDRAVILA V03 DRUGA NERAZVRŠČENA ZDRAVILA ZA RAZLIČNE BOLEZNIV V03AF Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni V03AF Zdravila za zaščito organizma pri zdravljenju neoplazem V03AF09 glukarpidaza	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO UVRŠČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
INGENOL MEBUTATE (PICATO)	INGENOLMEBUTAT	INGENOL MEBUTATE		X			FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Gel)			23.1.	2012	AKTINIČNA KERATOZA	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN	D ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D06 ANTIBIOTIKI IN KEMOTERAPEVTICI ZA UPORABO V DERMATOLOGIJI D06B Kemoterapevtiki za lokalno zdravljenje D06BX Drugi kemoterapevtiki D06BX02 ingenolmebutat		ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM NARAVNI PRODUKT, PRIDOBLEDEN S SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
AXITINIB (INLYTA)	AKSITINIB	AXITINIB		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		27.1.	2012	NAPREDovali KARCINOM LEDVIČNIH CELIC	ZAVIRALEC VEGFR1, 2 IN -3	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviralec proteinskih kinaz L01XE17 akstibin		
VISMODEGIB (ERIVEDGE)	VISMODEGIB	VISMODEGIB		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula)	X		30.1.	2012	METASTATSKI ALI LOKALNO NAPREDovali BAZALNOCELIČNI KARCINOM	ZAVIRALEC SMO (HEDGEHOG) SIGNALNE POTI	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX43 vismodegib		
IVACAFTOR (KALYDECO)	IVAKAFTOR	IVACAFTOR		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		31.1.	2012	CISTIČNA FIBROZA PRI PACIENTIH Z G551D MUTACIJO V CFTR GENU	OJAČEVALEC CFTR	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R07 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R07A Druga zdravila za bolezni dihal R07AX Druga zdravila za bolezni dihal R07AX02 ivacaftor		
TAFLUPROST (ZIOPTAN)	TAFLUPROST	TAFLUPROST		X			FARMACEVTSKA OBILKA ZA OČI (Kapijice za oko, raztopina)			10.2.	2012	ZVIŠAN INTRAOKULARNI TLAK PRI PACIENTIH Z GLAVKOMOM Z ODPRTIM ZAKOTJEM IN OCĒNSKI HIPERTENZII	SELEKTIVNI AGONIST PROSTAGLANDINSKE GA F PROSTANOIDNEGA RECEPTORJA	S ZDRAVILA ZA BOLEZNI ČUTIL. S01 ZDRAVILA ZA OCĒSNE BOLEZNI S01E Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice S01EE Analogi prostaglandina S01EE05 tafluprost		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBлиKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
LUCINACTANT (SURFAXIN)	/	LUCINACTANT								6.3.	2012			R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL. R07 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL. R07A Druga zdravila za bolezni dihal R07AA Površinsko aktivne snovi v pijutnih mesičkih (surfaktanti) R07AA30 kombinacije	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE POVRŠINSKO AKTIVNA SNOV NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>
PGINESATIDE ACETATE (OMONTYS)	PEGINESATID	PEGINESATIDE ACETATE								27.3.	2012			B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIH ORGANOV B03 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SLABOKRVNOSTI B03X Druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti B03XA Druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti B03XA04 peginesatid	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z MOLSKO MASO M = ~ 45 000 g/mol PRIDOBLEDJEN S SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA NI <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>
FLORBETAPIR F-18 (AMYVID)	(18F) FLORBETAPIR	FLORBETAPIR F-18								6.4.	2012			V RAZNA ZDRAVILA V09 RADIODIAGNOSTIKI V09A Radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX Drugi radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX05 (18F)florbetapir	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>
AVANAFIL (STENDRA)	AVANAFIL	AVANAFIL		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X			27.4.	2012	EREKTILNA DISFUNKCIJA	ZAVIRALEC PDES	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL. TER SPOLNI HORMONI G04 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL G04B Zdravila za bolezni sečil G04BE Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije G04BE10 avanafil		
TALIGLUCERASE ALFA (ELELYSO)	TALIGLUCERAZA ALFA	TALIGLUCERASE ALFA								1.5.	2012			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AB Encimci A16B1 taligluceraza alfa	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENIM PRIDOBLEDJEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>
PERTUZUMAB (PERJETA)	PERTUZUMAB	PERTUZUMAB								8.6.	2012			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CTOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (ctostatik) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC13 pertuzumab	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRSCENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBLEDJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>
LORCASERIN (BELVIQ)	LORKASERIN	LORCASERIN HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X			27.6.	2012	DEBELOST	AGONIST 5-HT 2C RECEPTORJA	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A08 ZAVIRALCI APEТИTA, BREZ DIETNIH PRIPRAVKOV A08A Zaviralci apetita, brez dietnih pripravkov A08AA Zavinalci apetita s centralnim delovanjem A08AA11 lorkaserin		

AMERIŠKO NELASTNIKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIKO IME	MEDNARODNO NELASTNIKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETO ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
MIRABEGRON (MYRBETRIQ)	MIRABEGRON	MIRABEGRON			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta s podaljšanim sproščanjem) PERORALNO (Tableta s podaljšanim sproščanjem)	X		28.6.	2012	PREKOMERNO AKTIVEN SECNI MEHUR	AGONIST β3 ADRENERGIČNEGA RECEPTORJA	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G04 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL G04B Zdravila za bolezni sečil G04BD Zdravila za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence G04BD12 mirabegron		
CITRIC ACID; MAGNESIUM OXIDE; SODIUM PICOSULFATE (PREPOPIK)	CITRONSKA KISLINE; MAGNEZIJEV OKSID; NATRIJEV PIKOSULFAT	CITRIC ACID; MAGNESIUM OXIDE; SODIUM PICOSULFATE								16.7.	2012		A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A06 ZDRAVILA PROTI ZAPRTJU A06A Zdravila proti zaprtju A06AB Kontaktna odvajala A06AB58 natrjev pikosulfat, kombinacija	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN VSE TRI KEMIJSKE ENTITETE MED LETI 2007 IN 2015 NISO BILE ODOBRENE KOT SAMOSTOJNE ZDRAVILNE UČINKOVINE -KEMIJSKE ENTITETE NISO VKLJUČENE V ANALIZO	
CARFILZOMIB (KYPROLIS)	KARFILZOMIB	CARFILZOMIB			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilitzat za rezervoarino za infuzijo)		X	20.7.	2012	MULTIPLI MIELOM	ZAVIRALEC 20S PROTEASOMA	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosistiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosistiki) L01XX45 karfilzomib		
ACLDINIUM BROMIDE (TUDORZA PRESSAIR)	AKLDINIJEV BROMID	ACLDINIUM BROMIDE	X			BROMID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA INHALIRANJE (Prašek za inhaliranje, odmerjeni) INHALACIJA (Prašek, odmerjeni)			23.7.	2012	BRONHOSPAZMI POVEZANI S KOPB KOPB = KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN	DOLGODELJOČI ANTIMUSKARINSKI AGENT	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DHAL R03 ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03B Druga zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, za inhaliranje R03BB Antiholinergiski R03BB5 aktidinjeng bromid		
ZIV-AFLIBERCEPT (ZALTRAP)	AFLIBERCEPT	ZIV-AFLIBERCEPT								3.8.	2012			I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI I01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) I01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosistiki) I01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosistiki) I01XX44 afibcept	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRSČENO V SKUPINO ONKROLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRI DOBLJENI S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNI UČINKOVINI NISTA VKLJUČENI V ANALIZO
COBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (STRIBILD)	KOBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; DIZOPROKSIL; TENOFOVIRAT	COBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE								27.8.	2012			J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AR Zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije J05AR09 emtricitabin, dizoprosiltenofovir in rilpivirin	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKI ENTITETI ELVITEGRAVIR IN COBICISTAT STA BILI MED LETI 2007 IN 2015 ODOBRENI KOT SAMOSTOJNI ZDRAVILNI UČINKOVINI - KEMIJSKI ENTITETI STA VKLJUČENI V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA EMTRICITABIN KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA. KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA DIZOPROKSIL- TENOFOVIRAT JE BILA ODOBRENA SAMOSTOJNA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELovanje	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
COBICISTAT (TYBOST)	KOBICISTAT	COBICISTAT			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		24.9.	2014	HIV-1 INFKECIJA, V KOMBINACIJI Z DRUGIMI ANTIRETROVIRUSNI MI ZDRAVILL, ZA POVEČANJE SISTEMSKIE KONCENTRACIJE ATAZANAVIRJA IN DARUNAVIRJA	ZAVIRALEC CYP3A	V RAZNA ZDRAVILA V03 DRUGA NERAZVRŠČENA ZDRAVILA ZA RAZLIČNE BOLEZNI V03A Druga nerazvrščena zdravila za izolične bolezni V03AX Druga zdravila za različne bolezni V03AX03 kobicistat		ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO</u>
ELVITEGRAVIR (VITEKTA)	ELVITEGRAVIR	ELVITEGRAVIR			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		14.9.	2014	HIV-1 INFKECIJA	ZAVIRALEC HIV INTEGRAZE	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFKECIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH INFKECIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AX Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij J05AX11 elvitegravir		ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO</u>
TBO-FILGRASTIM (NEUTROVAL)	FILGRASTIM	TBO-FILGRASTIM								29.8.	2012			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L03 ZDRAVILA Z SPodbujanje IMUNSKE ODZIVNOSTI L03A Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti L03AA Kolonije spodbujajoči faktorji L03AA02 filgrastim	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO UVRSČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
LINACLOTIDE (LINZESS)	LINAKLOTID	LINACLOTIDE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		30.8.	2012	SINDROM RAZDRAZLJIVEGA CREVESJA Z ZAPRTIJEM; KRONIČNO IDIOPATSKO ZAPRTJE	AGONIST GVNAILL CIKLAZE C	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A06 ZDRAVILA PROTIP ZAPRTJU A06A Zdravila protip zaprtju A06AX Druga zdravila protip zaprtju A06AX04 finaklotid		ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z MOLSKO MASO M = 1526,725 g/mol PRIDOBLEDEN S SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
ENZALUTAMIDE (XTANDI)	ENZALUTAMID	ENZALUTAMIDE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		31.8.	2012	METASTATSKI PROTIP KASTRACIJI ODPORNI RAK PROSTATE	ZAVIRALEC ANDROGENIH RECEPTORJEV	I ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L02 ENDOKRINO ZDRAVLJENJE L02B Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine L02BB Antiandrogeni L02BB04 enzalutamid		
BOSUTINIB MONOHYDRATE (BOSULIF)	BOSUTINIB	BOSUTINIB MONOHYDRATE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		4.9.	2012	KRONIČNA FAZA, POSPEŠENA ALI BLASTNA FAZA Ph+ KRONIČNE MIELOIDNE LEVKEMIJE	ZAVIRALEC BCR- ABL; ZAVIRALEC KINAZ DRUŽINE SRC	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviralci proteininskih kinaz L01XE14 bosutinib		
TERIFLUNOMIDE (AUBAGIO)	TERIFLUNOMID	TERIFLUNOMIDE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		12.9.	2012	RECIDIVNO- REMINTENTNA MULTIPLA SKLEROZA	ZAVIRALEC DIHYDROROTAT- DEHYDROGENAZE	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA Druga zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA31 teriflunomid		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELovanje	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
CHOLINE C-11	/	CHOLINE C-11								12.9.	2012	DIAGNOSTIČNO SREDSTVO ZA SLIKANJE PACIENTOV S SUMOM NA PONOVITEV RAKA PROSTATE	RADIOOZNAČEN ANALOG HOLINA	NI KLASIFICIRANO PO ATC	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
REGORAFENIB (STIVARGA)	REGORAFENIB	REGORAFENIB		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)		X		27.9.	2012	METASTATSKI KOLOREKTALNI RAK	ZAVIRALEC MULTIPLIH KINAZ, VKLJUČNO Z RET,VEGFR,-2,-3 IN KIT	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbbe (citostatiki) L01XE Zaviralki proteininski kinaz L01XE21 regorafenib		
OCRIPLASMIN (JETREA)	OKRIPLAZMIN	OCRIPLASMIN								17.10.	2012			S ZDRAVILA ZA BOLEZNI ČUTIL. S01 ZDRAVILA ZA OCESNE BOLEZNI S01XA Druga zdravila za očesne bolezni S01XA2 Druga zdravila za očesne bolezni S01XA22 okriplazmin	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENIM PRIDOBILJEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
PERAMPANEL (FYCOMPRA)	PERAMPANEL	PERAMPANEL		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)		X		22.10	2012	KONVULZIJE S PARCIJALNIM ZAČETKOM PRI PACIENTIH Z EPILEPSIJO	NEKOMPETITIVNI ANTAGONIST IONOTROPNEGA AMPA GLUTAMAT RECEPTORJA	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ZIVČEVJE N03 Antiepileptiki N03AX Antiepileptiki N03AX Drugi antiepileptiki N03AX22 perampanel		
OMACETAXINE MEPESUCCINATE (SYNRIBO)	OMACETAKSINIL- MEPESUCCINAT	OMACETAXINE MEPESUCCINATE		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilit za raztopino za injekcijo) SUBKUTANO (Pršek)			X	26.10.	2012	KRONIČNA ALI POSPЕŠENA FAZA KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbbe (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorbbe (citostatiki) L01XX40 omacetaksinilmepeuscinat		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE NARAVNI PRODUKT, PRIDOBILJEN S HEMI-SINTEZO ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
TOFACTINIB (XELJANZ)	TOFACTINIB	TOFACTINIB CITRATE	X		CITRAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)		X		6.11.	2012	ZELO AKTIVEN REVMATOIDNI ARTRITIS	ZAVIRALEC JAK	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04AA Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA29 tofactinib		
CABOZANTINIB (COMETRIQ)	KABOZANTINIB	CABOZANTINIB S- MALATE	X		MALAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)		X		29.11.	2012	NAPREDOVALI METASTATSKI MEDULARNI RAK ŠČITNICE	ZAVIRALEC MULTIPLIH KINAZ, VKLJUČNO Z RET, MET, VEGFR,-2,-3, KIT IN FLT3	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbbe (citostatiki) L01XE Zaviralki proteininski kinaz L01XE26 kabozeptinib		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UCHINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UCHINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
PONATINIB (ICLUSIG)	PONATINIB	PONATINIB HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		14.12.	2012	KRONIČNA FAZA, POSPEŠENA ALI BLASTNA FAZA KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE	ZAVIRALEC MULTIPLIH KINAZ VKLJUČNO Z BRC-ABL, KIT, RET IN FLT3	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMMUNOMODULATORJI L01 Zdравila z delovanjem na novotvorne (citostatiki) L01X Zdравila z delovanjem na novotvorne (citostatiki) L01XE Zaviralci proteinov kinaz L01XE24 ponatinib		
PASIREOTIDE DIASPARTATE (SIGNIFOR)	PASIREOTID	PASIREOTIDE DIASPARTATE	X		DIASPARTAT		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) SUBKUTANO (Raztopina)		X	14.12.	2012	CUSHINGOVA BOLEZEN	ANALOG SOMATOSTATINA	H HORMONSKA ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE - RAZEN SPOLNIH HORMONOV IN INSULINOV H01 HIPOFIZNI IN HYPOTHALAMICNI HORMONI TER SORODNE UCHINKOVINE H01C Hipotalamicni hormoni H01CB Somatostatin in analogi H01CB05 pasireotid		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA Z MOLSKO MASO M=1047,227 g/mol PRIDOBILJEN S SINTEZO ZDRAVILNA UCHINKOVINA VKLJUCENA V ANALIZO
RAXIBACUMAB (*)	RAXIBAKUMAB	RAXIBACUMAB								14.12.	2012			J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J06 IMUNSKI SERUMI IN IMUNOGLOBULINI J06B Imunglobulini J06BB Specifni imunglobulini J06BB1 raksibakumab	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UCHINKOVINA NI VKLJUCENA V ANALIZO
TEDUGLUTIDE (GATTEX KIT)	TEDUGLUTID	TEDUGLUTIDE RECOMBINANT								21.12.	2012			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AX Razna zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AX08 teduglutid	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UCHINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UCHINKOVINA NI VKLJUCENA V ANALIZO
LOMITAPIDE (JUXTAPID)	LOMITAPID	LOMITAPIDE MESYLATE	X		MEZILAT		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		21.12.	2012	HOMOZIGOTNA DRUŽINSKA HIPEROHOLESTEROLE MIJA	ZAVIRALEC MIKROSMALNEGA TRIGLICERIDNEGA TRANSPORTNEGA PROTEINA	ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OZLJA C10 ZDRAVILA ZA SPREMENJANJE RAVNJI SERUMSKIH LIPIDOV C10A Zdравila za spremjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila C10AX Druga zdravila za spremjanje ravnji serumskih lipidov C10AX12 lomitapid		
APIXABAN (ELIQUIS)	APIKSABAN	APIXABAN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.12.	2012	KAP IN SISTEMSKI EMBOLIZEM PRI PACIENTIH Z NEVALVULARNO ATRIJSKO FOBRILACIJO	ZAVIRALEC FAKTORJA Xa	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotični B01AF Direktni zaviralci faktorja Xa B01AF02 apiksaban		
BEDAQUILINE (SIRTURO)	BEDAKILIN	BEDAQUILINE FUMARATE	X			FUMARAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		28.12.	2012	PULMONARNA TUBERKULOZA ODPORNA PROTI DRUGIM ZDRAVILOM	DIARILKINOLINSKA PROTIMIKROBATERIJSKA UCHINKOVINA	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J04 UCHINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami J04A Zdравila z delovanjem na Mycobacterium tuberculosis J04AK Druga zdravila z delovanjem na Mycobacterium tuberculosis J04AK05 bedakilin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA	
CROFELEMER (FULYZAQ)	/	CROFELEMER								31.12.	2012	S HIV POVEZANA DIAREJA	ZAVIRALEC CFTR IN CaCC KANALČKOV	NI KLASIFICIRANO PO ATC	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO UVRSČENO V SKUPINO ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE</u>	
ALOGLIPTIN (NESINA)	ALOGLIPTIN	ALOGLIPTIN BENZOATE	X		BENZOAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			25.1.	2013	SLADKORNA BOLEZEN TIPO 2	ZAVIRALEC DPP4	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetik, brez insulinov A10BH Zavralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) A10BH04 alogliptin			ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE IZVLEČEK RASTLINE, NI MOŽNO PRIDOBITI S INTEZNO ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
MIPOMERSEN (KYNAMRO)	MIPOMERSEN	MIPOMERSEN SODIUM								29.1.	2013			C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OZILJA C10 ZDRAVILA ZA SPREMINjanje RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV C10A Zdравila za spremjanje ravnih serumskih lipidov, enokomponentna zdравila C10AX Druga zdravila za spremjanje ravnih serumskih lipidov C10AX11 mipomersen	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA PROTISMERNI OLIGONUKLEOTID Z MOLSKO M = 7157,958 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
POMALIDOMIDE (POMALYST)	POMALIDOMID	POMALIDOMIDE		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			8.2.	2013	MULTIPLI MIELOM	IMUNOMODULATORI I ANTINEOPLASTIK	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA IMUNOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdравila za zaviranje imunske odzivnosti L04AX Druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AX06 pomalidomid			
ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA)	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINE								22.2	2013			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CHILOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (chilostatiki) L01XC Monoklonska protitelesa L01XC14 trastuzumab emtansin	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRSČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u>	
OSPEMIFENE (OSPHENA)	OSPEMIFEN	OSPEMIFENE			X	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			26.2.	2013	ZMERNA DO HUDA DISPARENJINA ZARADI MENOPAVZE	MODULATOR ESTROGENSKEGA RECEPTORJA	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G03 SPOLNI HORMONI IN ZDRAVILA Z URAVNAVANJE DELOVANJA SPOLOVIL G03X Drugi spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil G03XC Selektivni modulatorji estrogenrega receptorja G03XC05 ospemifene			ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO, PRIDOBILENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
TECHNETIUM TC 99M TILMANOCEPI (LYMPHOSEEK KIT)	[99mTc]TEHNECIJ- TILMANOCEPT	TECHNETIUM TC-99M TILMANOCEPT								13.3.	2013		V RAZNA ZDRAVILA V09 Radiodiagnostiki V091 Radiodiagnostika za tumorje V091A Spojine, označene s 99mTc (tehnečij-99m) V091A09 [99mTc]tehnečij- tilmanocept	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
GADOTERATE MEGLUMINE (DOTAREM)	GADOTERNA KISLINA	GADOTERATE MEGLUMINE								20.3.	2013		V RAZNA ZDRAVILA V08 KONTRASTNA SREDSTVA V08C Kontrasti za jedrsko magnetno resonanco V08CA Paramagneta kontrastna sredstva V08CA02 gadoterina kislina	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KONTRASTNO SREDSTVO <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
DIMETHYL FUMARATE (TECFIDERA)	DIMETILFUMARAT	DIMETHYL FUMARATE			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula s prienjim sproščanjem) PERORALNO (Kapsula z zakasnjenim sproščanjem)	X		27.3.	2013	RECIDIVNO- REMİTENTNA MULTIPLA SKLEROZA	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN, AKTIVIRANA NRF2 SIGNALNO POT	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N07 DRUGA ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N07X Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX Druga zdravila z delovanjem na živčevje N07XX09 dimetilfumarat		
CANAGLIFLOZIN (INVOKANA)	KANAGLIFLOZIN	CANAGLIFLOZIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		29.3.	2013	SLADKORNA BOLEZEN TIPO 2	ZAVIRALEC SGLT2	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA Z ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX11 canagliflozin		
FLUTICASONE; VILANTEROL (BREO ELLIPTA)	FLUTIKAZON- FUROAT; VILANTEROL	FLUTICASONE FUROATE; VILANTEROL TRIFENATATE								10.5.	2013		R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R03 ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNICE R03A Inhalacijski adrenergiki R03AK Adrenergiki v kombinaciji s kortikosteroidi ali drugimi učinkovinami razen antihistamikov R03AK10 vilanterol in flutikazonfuroat	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA <u>FLUTIKAZONFUROAT</u> JE BILA MED LETI 2007 IN 2015 ODOBRENA KOT KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - <u>KEMIJSKA ENTITETA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u> KEMIJSKA ENTITETA <u>VILANTEROL</u> KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA - <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
FLUTICASONE FUROATE (VERAMYST)		FLUTICASONE FUROATE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA NOS (Priložen za nos, suspenzija)			27.4.	2007	ALERGIJSKI RINITIS	KORTIKOSTEROID	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R01 ZDRAVILA ZA BOLEZNI NOSNE SLUŽNICE R01A Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice R01AD Kortikosteroidi R01AD12 flutikazonfuroat		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
RADIUM RA 223 DICHLOORIDE (XOFIGO)	RADIJEV DIKLORID	RADIUM RA-223 DICHLOORIDE								15.5.	2013		V RAZNA ZDRAVILA V10 RADIODERAPETIKA V10X Drugi radioterapevtiki V10XX Razni radioterapevtiki V10XX03 [223Ra]radijev diklorid	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO UVRSČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u>	
DABRAFENIB (TAFINLAR)	DABRAFENIB	DABRAFENIB MESYLATE	X		MEZILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			29.5.	2013	NERESEKTABILNI ALI METASTATSKI MELANOM Z MUTACIJO BRAF V600E, DETETKIRANO Z METODO ODOBRENO S STRANI FDA	ZAVIRALEC KINAZ Z AKTIVNOSTJO PRO BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V609D, BRAF V654E TIPA IN DRUGIMI KINAZAMI	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotborbe (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE23 dabrafenib		ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODERAPETVSKO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
TRAMETINIB (MEKINIST)	TRAMETINIB	TRAMETINIB DIMETHYL SULFOXIDE		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			29.5.	2013	NERESEKTABILNI ALI METASTATSKI MELANOM Z MUTACIJO BRAF V600E, DETETKIRANO Z METODO ODOBRENO S STRANI FDA	ZAVIRALEC MEKI IN MEK2 KINAZ	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotborbe (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE25 trametinib		
AFATINIB (GILOTRIF)	AFATINIB	AFATINIB DIMALEATE	X		DIMALEAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			12.7.	2013	ZDRAVILO PRVEGA IZBORA PRI PACIENTIH Z METASTAZnim NSCLC, KATERIH TUMORJI MAJO DELECIJO EGFR EKSONA 19 ALI SUBSTITUCIJO EKSONA 21 (L858R), DETETKIRANO Z METODO DODOBRENO S STRANI FDA NSCLC = NEDROBNOCELIČNI KARCINOM PLJUC	ZAVIRALEC EGFR (ERBB1), HER2 (ERBB2) IN HER4 (ERBB4) KINAZ	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTBORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotborbe (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE13 afatinib		
DOLUTEGRAVIR (TIVICAY)	DOLUTEGRAVIR	DOLUTEGRAVIR SODIUM		X	NATRIJ	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			12.8.	2013	INFKEKCIJA S HIVI PRI ODRASLIM IN OTROCIH, V KOMBINACII Z DRUGIMI PROTIRETROVIRUSNI MI ZDRAVILI	ZAVIRALEC HIV INTEGRAZE	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFKEKCIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH INFKEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AX Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij J05AX12 dolutegravir		
VORTIOXETINE (BRINTELLIX, TRINTELLIX)	VORTIOKSETIN	VORTIOXETINE HYDROBROMIDE	X		HIDROBROMID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			30.9.	2013	HUDA DEPRESIVNA MOTNJA	ZAVIRALEC PONOVNE PRIVZEMA SEROTONINA	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ZIVČEVJE N06 PSIHONALEPTIKI N06A Antidepressivi N06AX Drugi antidepresivi N06AX26 vortioxetin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
BAZEDOXIFENE ACETATE PLUS ESTROGENS (DUAVEE)	/	BAZEDOXIFENE ACETATE, ESTROGENS								3.10.	2013		G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL. TER SPOLNI HORMONI G03 SPOLNI HORMONI IN ZDRAVILA ZA URAVNAVANJE DELOVANJA SPOLOVIL. G03C Estrogeni G03CC07 Estrogeni v kombinaciji z drugimi učinkovnimi G03CC07 conjugated estrogens and bazedoxifene (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA angl. BAZEDOXIFENE MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA ESTROGEN JE BILA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	
RIOCIGUAT (ADEMPAS)	RIOCIGUAT	RIOCIGUAT			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		8.10.	2013	PERZISTENTNA ALI PONOVOVANA KRONIČNA TROMBEMBOLIČNA PLIJUČNA HIPERTENZIJA ALI PLIJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	SPODBUEJAVALEC TOPNE/GVANILAT- CIKLAZE	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C02 ANTIHIPERTENZIVI C02K Drugi antihipertenzivi C02KX Antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije C02KX05 riociguat		
MACITENTAN (OPSUMIT)	MACITENTAN	MACITENTAN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		18.10.	2013	PLIJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	ANTAGONIST RECEPTORJEV ENDOTELINA	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA C02 ANTIHIPERTENZIVI C02K Drugi antihipertenzivi C02KX Drugi antihipertenzivi C02KX04 macitentan		
FLUTEMETAMOL F-18) (VIZAMYL)	(18F) FLUTEMETAMOL	FLUTEMETAMOL F-18								25.10.	2013		V RAZNA ZDRAVILA V09 RADIODIAGNOSTIKI V09A Radiodiagnostika za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX Drugi radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX04 (18F)flutemetamol	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTIČNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	
OBINUTUZUMAB (GAZYVA)	OBINUTUZUMAB	OBINUTUZUMAB								1.11.	2013		L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC15 obinutuzumab	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRSČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO	
ESLICARBAZEPINE (APTIOM)	ESLIKARBAZEPIN	ESLICARBAZEPINE ACETATE	X			ACETAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		8.11.	2013	KONVULZIJE S PARCIALNIM ZAČETKOM	NEZNAN, NAJ BI VKLJUČEVAL NAPETOSTNO- ODVISNE NATRIJEVE KANALČKE	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ŽIVČEVJE N03 ANTIPILEPTIKI N03A Antiepileptiki N03AF Derivati karboksamida N03AF04 eslikarbazepin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
IBRUTINIB (IMBRUVICA)	IBRUTINIB	IBRUTINIB			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		13.11.	2013	LIMFOM PLAŠČNIH CELCI	ZAVIRALEC BRUTONOVE TIROZIN KINAZE	I ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CTOSTATIKI) L01X Zdraliva z delovanjem na novotvorce (ctostatiki) L01XE Zavirnici proteineskix kinaz L01XE27 brutinib		
LULICONAZOLE (LUZU)	/	LULICONAZOLE			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Krema) TOPIKALNO (Krema)			14.11.	2013	MEDPRSTNA TINEA PEDIS, TINEA CRURIS IN TINEA CORPORIS KJO POVZROCITA TRICHOPHYTON RUBRUM IN EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM	AZOLNI ANTIMIKOTIK	D ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D01 ANTIMIKOTIKI ZA ZDRAVLJENJE DERMATOLOŠKIH BOLEZNI D01A Antimikotiki za lokalno zdravljenje D01AC Derivati imidazola in triazola D01AC18 luliconazole (angl.)		
SIMEPREVIR (OLYSIO)	SIMEPREVIR	SIMEPREVIR SODIUM		X		NATRIJ	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		22.11.	2013	KRONIČNA HCV INFEKCIJA, V KOMBINACIJ Z DRUGO PROTIVIRUSNO TERAPIJO	ZAVIRALEC HCVNS3/4A PROTEAZE	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH INFEKCIJ J05A Zdraliva z direktnim delovanjem na virus J05AE Zavirnici proteaz J05AE14 simprevir		
SOFOSBUVIR (SOVALDI)	SOFOSBUVIR	SOFOSBUVIR			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		6.12.	2013	KRONIČNA INFEKCIJA S HEPATITISOM C, DEL KOMBINACJSKE PROTIVIRUSNE TERAPIJE	ZAVIRALEC NSSB PROTEAZE, NUKLEOTIDNI POLIMERAZNI ANALOG	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH INFEKCIJ J05A Zdraliva z direktnim delovanjem na virus J05AX Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij J05AX15 sofosbuvir		
UMECLIDINIUM AND VILANTEROL (ANORO ELLIPTA)	UMEKLIDINJEV BROMID, VILANTEROL	UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE								18.12.	2013				X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA UMEKLIDINIJE BILA MED LETI 2007 IN 2015 ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA JE VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA VILANTEROL KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA OD OBRENA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
UMECLIDINIUM BROMIDE (INCRUSE ELLIPTA)	UMEKLIDINJEV BROMID	UMECLIDINIUM BROMIDE	X			BROMID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA INHALIRANJE (Prašek za inhaliranje) INHALACIJA (Prašek)			30.4.	2014	KOPB KOPB+KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN	ANTIHOLINERGIK	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R03 ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03B ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03BB Antibolnergiki R03BB07 umeklidinjev bromid		ANALIZA 1: ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
DAPAGLIFLOZIN (FARXIGA)	DAPAGLIFLOZIN	DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			8.1.	2014	SLADKORNA BOLEZEN TIPE 2	ZAVIRALEC SGLT2	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX09 dapagliflozin		
TASIMELTEON (HETLIOZ)	/	TASIMELTEON		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			31.1.	2014	NE-24 URNI CIKEL SPANJA IN BUDNOSTI	AGONIST MELATONINSKEGA RECEPTORJA	N1 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05C Hipnotiki in sedativi N05CH Agonisti melatoninskih receptorjev N05CHB3 tasimelteon (angl.)		
ELOSULFASE ALFA (VIMIZIN)	ELOSULFAZA ALFA	ELOSULFASE ALFA								14.2.	2014			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16AB Encimi A16AB12 elosulfaza alfa	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
DROXIDOPA (NORTHERA)	/	DROXIDOPA		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			18.2.	2014	OMOTICA PRI PACIENTIH Z NEVROGENO ORTOSTATSKO HIPOTENZIO	SINTETIČNI AMINOKISLINSKI PEPTIDI ADRENALINA; MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJJA C01 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA C01C Spodbujevaci srčne funkcije brez kardiotoničnih glikozidov C01CA Adrenergiki in dopamerigiki C01CA27 droxidopa (angl.)		
METRELEPTIN (MYALEPT)	/	METRELEPTIN								24.2.	2014			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16AA Aminokiseline in njihovi derivati A16AA07 metreleptin (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
FLORBETABEN-F18 (NEURACEQ)	(18F)FLORBETABEN	FLORBETABEN F-18								19.3.	2014			V RAZNA ZDRAVILA V09 RADIODIAGNOSTIKI V09A Radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX Drugi radiodiagnostiki za ugotavljanje bolezni centralnega živčevja V09AX06 (18F)florbetaben	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE RADIODIAGNOSTICO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
MILTEFOSINE (IMPAVIDO)	MILTEFOZIN	MILTEFOSINE		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			19.3.	2014	LEISHMANIOZA	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX09 miltefozin		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
APREMILAST (OTEZLA)	APREMILAST	APREMILAST			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		21.3.	2014	PSORIATIČNI ARTITIS IN PSORIAZA V PLAKIH	ZAVIRALEC FOSFODIESTERAZE 4	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04AA Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA3 Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA32 apremilast		
ALBIGLUTIDE (TANZEUM)	ALBIGLUTID	ALBIGLUTIDE								15.4.	2014			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVLJENIH PRESNOV A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX13 albiglutide	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
RAMUCIRUMAB (CYRAMZA)	/	RAMUCIRUMAB								21.4.	2014			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC21 ramucirumab (angl.)	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITOLO PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
SILTUXIMAB (SYLVANT)	SILTUXIMAB	SILTUXIMAB								23.4.	2014			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA ZA ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04AC Zviralični interleukinov L04AC11 siltuximab	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILO JE UVRŠČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORIJ RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITOLO PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
CERITINIB (ZYKADIA)	CERITINIB	CERITINIB			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		29.4.	2014	ALK POZITIVEN METASTATSKI NSCLC NSCLC = NEDROBNOCELIČNI KARCINOM PIJUČ RECEPTORJA IN ROSI	ZAVIRALEC ALK, IGF1R, INSULINSKEGA RECEPTORJA IN ROSI	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druge zdravila z delovanjem na novotvorb (citosatiki) L01XE Zviralični proteininski kinaz L01XE28 ceritinib		
VORAPAXAR (ZONTIVITY)	VORAPAKSAR	VORAPAXAR SULFATE	X			SULFAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		8.5.	2014	TROMBOTIČNI KARDIOVASKULARNI DOGOĐKI	ANTAGONIST S PROTEAZO AKTIVIRANEGA RECEPTORJA 1	B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVTOTVRNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01AC Zviralični agregacije trombocitov brez heparina B01AC26 vorapaksar		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
VEDOLIZUMAB (ENTYVIO)	VEDOLIZUMAB	VEDOLIZUMAB								20.5.	2014		L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANje IMUNSKIH ODZIVNOSTI L04AA Zdравila za zaviranje imunske odzivnosti L04AA Zdравila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti L04AA33 vedolizumab	X	<u>ANALIZA 1: ZDRAVILo JE UVRŠčeno v SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u>	
DALBAVANCIN (DALVANCE)	DALBAVANCIN	DALBAVANCIN HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilizat za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Prašek za pripravo infuzije)		X	23.5.	2014	ABSSSI ABSSI = BAKTERIJSKA INFEKCIJA KOŽE IN KOŽNIH STRUKUR	SEMISINTETZNI LIPOGLIKOPENPTID	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRavljenje infekcij J01 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRavljenje bakterijskih inFEKCIJ J01X Druge protimikrobe učinkovine J01XA Glikopeptidi antibiotiki J01XA0 dalbavancin		<u>ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z MOLSKO MASO M= 185,168 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
EFINACONAZOLE (JUBLIA)	/	EFINACONAZOLE		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Dermalna raztopina) TOPIKALNO (Raztopina)			6.6.	2014	ONIHOMIKOZA NOHTOV	AZOLNI ANTIMIKOTIK	D ZDRAVILA Z BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TRIVA D01 Antimikrotiki za ZDRavljenje dermatoloških bolezni D01A Antimikrotiki za lokalno zdravljenje D01AC Derivati imidazola in triazola D01AC19 Efinaconazole (angl.)			
TEDIZOLID (SIVEXTRO)	/	TEDIZOLID PHOSPHATE	X		FOSFAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		20.6.	2014	ABSSSI ABSSI = BAKTERIJSKA INFEKCIJA KOŽE IN KOŽNIH STRUKUR	POTIMIKROBNA UČINKOVINA IZ SKUPINE OKSAZOLIDINONOV	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRavljenje infekcij J01 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRavljenje bakterijskih inFEKCIJ J01X Druge protimikrobe učinkovine J01XX Druge protimikrobe učinkovine J01XX11 tedizolid (angl.)			
BELINOSTAT (BELEODAQ)	/	BELINOSTAT		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilizat za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Prašek za pripravo infuzije)		X	3.7.	2014	PERIFERNI T-CELIČNI LIMFOM	ZAVIRALEC HISTONSKIE DEACETILAZE	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX49 belinostat (angl.)			
TAVABOROLE (KERYDIN)	/	TAVABOROLE		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA DERMALNO IN TRANSDERMALNO UPORABO (Dermalna raztopina) TOPIKALNO (Raztopina)			7.7.	2014	ONIHOMIKOZA NOHTOV	OKSABOROLNI ANTIMIKOTIK	NI KLASIFICIRANO PO ATC			
IDEALISIB (ZYDELIG)	IDEALIZIB	IDEALISIB		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		23.7.	2014	KLL B-CELIČNI NE- HODGKINOV LIMFOM IN SLL KLL= KRONIČNA LIMFOCITNA LEVKEMIJA SLL = MAJINI LIMFOCITNI LIMFOM	ZAVIRALEC PI3K	I ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX47 idealizib			

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELovanje	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
OLODATEROL (STRIVERDI RESPIMAT)	OLODATEROL	OLODATEROL HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	FARMACEVTSKA OBILKA ZA INHALIRANJE (Inhalacijska raztopina pod tlakom)			31.7.	2014	KOPB KOPB = KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN	DOLGODELOVJOČI AGONIST β2 ADRENERGIČNEGA RECEPTORJA	R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R ZDRAVILA ZA OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03A Inhalacijski adrenergiki R03AC Bronkosekretivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 R03AC19 olodaterol		
EMPAGLIFLOZIN (JARDIANCE)	EMPAGLIFLOZIN	EMPAGLIFLOZIN			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		1.8.	2014	SLADKORNA BOLEZEN TIPO 2	ZAVIRALEC SGLT2	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX12 empagliflozin		
ORITAVANCIN (ORBACTIV)	ORITAVANCIN	ORITAVANCIN DIPHOSPHATE	X			DIFOSFAT	FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilitizat za raztopino za infuziranje)		X	6.8.	2014	ABSSI ABSSI = AKUTNA BAKTERIJSKA INFEKCIJA KOŽE IN KOŽNIH STRUKUR	SEMISINTETNI LIPOGLIKOPEPTIDI	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01X Druge protimikrobine učinkovin J01XA Glikopeptidi antibiotiki J01XA05 oritavancin		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTID Z MOLSKO MASO M = 1793,116 g/mol ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO
SUVOREXANT (BELSOMRA)	/	SUVOREXANT			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	X		13.8.	2014	NESPEČNOST	ANTAGONIST RECEPTORJA ZA OREKSN	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ZIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05C Hipnotiki in sedativi N05CM Drugi hipnotiki in sedativi N05CM1 suvorexant (angl.)		
PEGINTERFERON BETA-1A (PLEGRIDY)	PEGINTERFERON BETA-1A	PEGINTERFERON BETA-1A								15.8.	2014			L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L03 ZDRAVILA Z SPODBUDJANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L03AB Interferoni L03AB13 peginterferon beta-1a	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE UVRSČENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAZEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL
ELIGLUSTAT (CERDELGA)	ELIGLUSTAT	ELIGLUSTAT TARTRATE	X			TARTAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula)	X		19.8.	2014	GAUSCHERJEVA BOLEZEN	ZAVIRALEC GLUKOZIL CERAMID SINTETAZE	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presove A16AX Razna zdravila za bolezni prebavil in presove A16AX10 eliglustat		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBILJENS TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA			
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)	/	PEMBROLIZUMAB								4.9.	2014			I. ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC18 pembrolizumab (angl.)	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILo JE UVrščeno v skupino ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u>			
NALOXEGOL (MOVANTIK)	NALOKSEGOL	NALOXEGOL OXALATE	X		OKSALAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta)	PERORALNO (Tableta)	X		16.9.	2014	Z OPIOIDI INDUCIRANO ZAPRTIJE	ANTAGONIST OPIOIDNIH RECEPTORJEV	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A06 ZDRAVILA PROTIV ZAPRTIJU A06A Zdravila protiv zaprtju A06AH Periferno delajoči antagonisti opioidnih receptorjev A06AH03 naložegol					
DULAGLUTIDE (TRULICITY)	/	DULAGLUTIDE								18.9.	2014			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A10 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA A10B Antidiabetiki, brez insulinov A10BX Drugi antidiabetiki razen insulinov A10BX14 dulaglutide (angl.)	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILa UČINKOVINA JE PROTEIN PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILa UČINKOVINA NL VKLJUČENA V ANALIZO</u>			
SULFUR HEXAFLUORIDE LIPID-TYPE A MICROSFERES (LUMASON)	ŽVEPOL HEKSAFLUORID	SULFUR HEXAFLUORIDE LIPID-TYPE A MICROSFERES								15.10.	2014			V RAZNA ZDRAVILA V08 KONTRASTNA SREDSTVA V08D Ultrazvočna kontrastna sredstva V08DA Ultrazvočna kontrastna sredstva V08DA05 žvepol heksafluorid	X	ANALIZA 2: <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE KONTRASTNO SREDSTVO NOVA KEMIJSKA ENTITETA NL VKLJUČENA V ANALIZO</u>			
NETUPITANT PLUS PALONOSETRON (AKYNEO)	/	NETUPITANT; PALONOSETRON HYDROCHLORIDE								10.10.	2014			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A04 ANTIEMETIKI IN ZDRAVILA PROTIV SLABOSTI A04AA Antiemetiki in zdravila proti slabosti A04AA Antagonisti serotoninskih 5-HT3- receptatorjev A04AA55 palonosetron, kombinacije	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILo UVrščeno v skupino ONKOLOŠIH ZDRAVIL</u>	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILo VSEBUJE KOMBINACIJO DVEH ZDRAVILNIH UČINKOVIN</u>	KEMIJSKA ENTITETA angl. NETUPITANT KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	KEMIJSKA ENTITETA PALONOSETRON JE BILA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBлиKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
LEDIPASVIR PLUS SOFOBUVIR (HARVONI)	/	LEDIPASVIR; SOFOBUVIR								10.10.	2014		J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AX65 Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij J05AX65 sofosbuvir and ledipasvir (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILA VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA LEDIPASVIR KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILA UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA SOFOBUVIR JE BILA MED LETI 2007 IN 2015 ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA JE VKLJUČENA V ANALIZO	
PIRFENIDONE (ESBIRET)	PIRFENIDON	PIRFENIDONE		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		15.10	2014	IPF IPF = IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA	MEHANIZEM DELOVANJA NEZNAN	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANJE IMUNSKIE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AX Druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AX05 pirlfenidon		
NINTEDANIB (OFEV)	NINTEDANIB	NINTEDANIB ESYLATE	X		EZILAT		TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		15.10	2014	IPF IPF = IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA	ZAVIRALEC PDGFR, FGFRs, VEGFR IN FLT3 KINAZ	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XE Zaviralični proteinički kinaz L01XE31nintedanib (angl.)		
BLINATUMOMAB (BLINCYTO)	/	BLINATUMOMAB								3.12.	2014		L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC19 blinatumomab (angl.)	X	ANALIZA 1: ZDRAVILI JE UVRŠČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO	
FINAFLOXACIN (XTORO)	/	FINAFLOXACIN		X			FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA OČI (Kapljice za oko, suspenzija) OFTALMIČNO (Suspenzija, kapljice)			17.12.	2014	AKUTNO VNETJE ZUNANJEGA UŠESA- PLAVALČEVO UHO	FLUOROKINOLONSKI ANTIBIOTIK	NI KLASIFICIRANO PO ATC		
OLAPARIB (LYNPARZA)	/	OLAPARIB		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		19.12.	2014	NAPREDOVAN RAK JAJČNIKOV Z MUTACIJAMI BRCA	ZAVIRALEC PARP	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XX46 olaparib (angl.)		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
OMBITASVIR PLUS PARITAPREVIR PLUS DASABUVIR PLUS RITONAVIR (VIEKIRA PAK)	/	DASABUVIR SODIUM; OMBITASVIR; PARITAPREVIR; RITONAVIR								19.12.	2014		J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE VIRUSNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AX07 ombitasvir, paritaprevir and ritonavir (angl.) J05AX16 dasabuvir (angl.)	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN</u> <u>KEMIJSKE ENTITETE OMBITASVIR,</u> <u>PARTAPREVIR, DASABUVIR KOT</u> <u>SAMOSTOJNE ZDRAVILNE UČINKOVINE</u> <u>MED LETI 2007 IN 2015 NISO BILE</u> <u>ODOBRENE V KOMBINACIJAH</u> <u>KEMIJSKE ENTITETE NISO VKLJUČENE</u> <u>V ANALIZI</u> <u>KEMIJSKA ENTITETA RITONAVIR JE</u> <u>BILA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA</u> <u>ODOBRENA PRED LETOM 2007 -</u> <u>KEMIJSKA ENTITETA NISO VKLJUČENA V</u> <u>ANALIZO</u>	
CEFTOLOZANE PLUS TAZOBACTAM (ZERBAXA)	/	CEFTOLOZANE SULFATE; TAZOBACTAM SODIUM								19.12.	2014		J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01D Drugi betalaktamski antibiotiki J01DI Drugi cefalosporini in penemi J01D14 cefotolozane and enzyme inhibitor (angl.)	X	ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN</u> <u>KEMIJSKI ENTITETI MED LETI 2007 IN</u> <u>2015 NISTA BILI ODOBRENI KOT</u> <u>SAMOSTOJNI UČINKOVINI -</u> <u>KEMIJSKI ENTITETI NI STA</u> <u>VKLJUČENI V ANALIZO</u>	
PERAMIVIR (RAPIVAB)	/	PERAMIVIR		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za infudiranje) INTRAVENSKO (Infuzija)		X	19.12.	2014	GRIPA	ZAVIRALEC NEVRAMINIDAZE	NI KLASIFICIRANO PO ATC			
NIVOLUMAB (OPDIVO)	/	NIVOLUMAB								22.12.	2014		L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC17 nivolumab (angl.)	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILNO JE UVRIŠENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE</u> <u>PROTITELO</u> <u>PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO</u> <u>REKOMBINANTE DNA</u> <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI</u> <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
EDOXABAN (SAVAYSA)	/	EDOXABAN TOSYLATE	X		TOSILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		8.1.	2015	TVEGANJE ZA KAP IN SISTEMSKO EMBOLIDO PRI PACIENTIH Z NVAF IN GLOBOKO VENSKO TROMBOZO NVAF = NEVALVULARNA ATRJSKA FIBRILACIJA	ZAVIRALEC FAKTORJA Xa	B ZDRAVILA Z BOLEZNIM KRVI IN KRVOTVORNIM ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01A Antitrombotiki B01A Direktni zavralci faktorja Xa B01AF03 edoxaban (angl.)			
SECUKINUMAB (COSENTYX)	SEKUKINUMAB	SECUKINUMAB								21.1.	2015		L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L04 ZDRAVILA Z ZAVIRANJE IMUNSKE ODZIVNOSTI L04A Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti L04AC Zavralci interleukinov L04AC10 sekukinumab	X	ANALIZA 1: <u>ZDRAVILNO JE UVRIŠENO V SKUPINO IMUNOMODULATORJI - RAŽEN ONKOLOŠKIH ZDRAVIL</u> ANALIZA 2: <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE</u> <u>PROTITELO</u> <u>PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO</u> <u>REKOMBINANTE DNA</u> <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI</u> <u>VKLJUČENA V ANALIZO</u>	

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
PARATHYROID HORMONE (NATPARA)	PARATIROIDNI HORMON	PARATHYROID HORMONE								23.1.	2015		H HORMONSKA ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE - RAZEN SPOLOČNOSTI HORMONOV IN INSULINOV H05 ZDRAVILA ZA URAVNAVANJE HOMEOSTAZE KALCIJA H05A Obsčitnični hormoni in analogi H05AA Obsčitnični hormoni in analogi H05AA03 paratiroidni hormon	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PEPTIDNI HORMON PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
PALBOCICLIB (IBRANCE)	/	PALBOCICLIB			X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		3.2.	2015	ER-POZITIVNI, HER- NEGATIVNI NAPREDovali RAK DOJK	ZAVIRALEC CDK4 IN CDK6	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbne (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE33 palbo ciclib (angl.)		
LENVATINIB (LENVIMA)	/	LENVATINIB MESYLATE	X			MEZILAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		13.2.	2015	RAK ŠČITNICE	ZAVIRALEC VEGFR	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbne (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE29 lenvatinib (angl.)		
PANOBINOSTAT (FARYDAK)	PANOBINOSTAT	PANOBINOSTAT LACTATE	X			LAKTAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		23.2.	2015	MULTIPLI MIELOM	ZAVIRALEC HISTONSKIE DEACETILAZE	L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbne (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorbne (citostatiki) L01XX42 panobinostat		
AVIBACTAM PLUS CEFTAZIDIME (AVYCAZ)	/	AVIBACTAM SODIUM; CEFTAZIDIME								25.2.	2015		J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J01 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ J01D Drugi betalaktamski antibiotiki J01DD Cefalosporini tretje generacije J01DD52 ceftazidime, combinations (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA ang. <u>AVIBACTAM MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	KEMIJSKA ENTITETA ang. CEFTAZIDIME JE BILA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ISAVUCONAZIUM (CRESEMBA)	/	ISAVUCONAZIUM SULFATE	X			SULFAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		6.3.	2015	GLIVICE	AZOLNI ANTIMIKOTIKI	J ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J02 ANTIMIKOTIKI ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje J02AC Derivati triazola J02AC05 isavuconazole (angl.)		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
DINUTUXIMAB (UNITUXIN)	DINUXTSIMAB	DINUTUXIMAB								10.3.	2015			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorbce (citostatiki) L01XC Monoklonalska protitelesa L01XC16 dinutuximab	X	ANALIZA 1: ZDRAVILo JE UVrščeno v skupino ONKOLOŠKA ZDRAVILA
CHOLIC ACID (CHOLBAM)	HOLNA KISLINA	CHOLIC ACID		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			17.3.	2015	MOTNJE V SINTEZI ZOLČNIH KISLIN IN PEROKSISOMALNE MOTNJE	PRIMARNA ZOLČNA KISLINA	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A05 ZDRAVILA ZA BOLEZNI ZOLČA IN JETER A05AA Žolčne kisline A05AA03 holna kislina		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELLO PRIDOBILjeno S TEhnologijo REKOMBINANTNE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
IVABRADINE (CORLANOR)	IVABRADIN	IVABRADINE HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			15.4.	2015	KRONIČNO SRČNO POPUŠČANJE	ZAVIRALEC S HIPERPOLARIZACIJO AKTIVIRANEGA CIKLINEGA NULKETOTDNEGA KANALČKA	C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJJA C01 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA C01E Druga zdravila za bolezni srca C01EB Druga zdravila za bolezni srca C01EB17 ivabradin		
DEOXYCHOLIC ACID (KYBELLA)	/	DEOXYCHOLIC ACID		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina za injiciranje) SUBKUTANO (Raztopina)		X		29.4.	2015	PODBRADEK	CITOLITIČNA UČINKOVINA	D ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D11 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA D11A Druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva D11AX Druga dermatološka zdravila D11AX24 deoxycholic acid (angl.)		
ELUXADOLINE (VIBERZI)	/	ELUXADOLINE		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			27.5.	2015	SINDROM RAZDRAŽljIVEGA ČREVESJA	AGONIST β- OPIOIDNIH RECEPTORJEV	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A07 ANTIDIAROIKI, PROTIVNETNA IN PROTMIKROBNA ZDRAVILA A07D Antiperistaltiki A07DA Antiperistaltiki A07DA06 eluxadoline (angl.)		
CANGRELOR (KENGREAL)	KANGRELOR	CANGRELOR		X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilizat za raztopino za infundiranje) INTRAVENSKO (Infuzija, prašek)		X		22.6.	2015	MIOKARDNI INFARKT, PONOVNA KORONARNA REVASKULARIZACIJA, A, TROMBOZA ZILNE OPORNICE	ZAVIRALEC P2Y12 TROMBOCITNEGA RECEPTORJA	B Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov B01 Antitrombotiki B01A Antitrombotiki B01AC Zavirali agregacije trombocitov brez heparina B01AC25 Cangrelor		ANALIZA 2: ZDRAVILo VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN
IVACAFTOR PLUS LUMACAFTOR (ORKMAB)	IVAKAFTOR, LUMACAFTOR	IVACAFTOR, LUMACAFTOR								2.7.	2015			R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R07 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R07A Druga zdravila za bolezni dihal R07AX Druga zdravila za bolezni dihal R07AX30 ivacaftor and lumacaftor	X	KEMIJSKA ENTITETA IVACAFTOR JE BILA MED LETI 2007 IN 2015 OBODRENA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA JE VKLJUČENA V ANALIZO
														KEMIJSKA ENTITETA ang. LUMACAFTOR MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA OBODREN KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNIJON UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILNO VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA	
SACUBITRIL PLUS VALSARTAN (ENTRESTO)	/	SACUBITRIL; VALSARTAN								7.7.	2015		C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJLA C09ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA RENIN-ANGIOTENZINSKI SISTEM C09DX Antagonisti angiotenzina II, druge kombinacije C09DX40 Valsartan and sacubitil (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA angl. SACUBITRIL MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA ZDRAVILNA UČINKOVINA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	KEMIJSKA ENTITETA VALSARTAN JE BILA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	
BREXIPRAZOLE (REXULTI)	/	BREXIPRAZOLE		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		10.7.	2015	MDD IN SHIZOFRENija MDD = HUDA DEPRESiVNA MOTNJA	ATIPIČNI ANTIPSHOTIK	N ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVIE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AX Drugi antipsihotiki N05AX16 brexiprazole (angl.)			
ALIROCUMAB (PRALUENT)	/	ALIROCUMAB								24.7.	2015		C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJLA C10 ZDRAVILA Z SPREMINjanje RAVNI SERUMSKIH LIPDOV C10AX14 Zdravila za spremjanje ravnih serumskih lipidov C10AX14 alirocumab (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO		
SONIDEGB (ODOMZO)	/	SONIDEGB PHOSPHATE	X			FOSFAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		24.7.	2015	BAZALNOCELIČNI KARCINOM ZAVIRALEC SMO SIGNALNE POTI	L ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorce (citosatiki) L01XX48 sonidegb (angl.)				
DACLATASVIR (DAKLINZA)	DAKLATASVIR	DACLATASVIR DIHYDROCHLORIDE	X			DIHIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO Tableta)	X		24.7.	2015	HCV = KRONični HEPATITIS C	ZAVIRALEC NSSA	J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AX Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij J05AX14 daktatasvir			
FLIBANSERIN (ADDYI)	/	FLIBANSERIN		X			TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		18.8.	2015	Hipoaktivna MOTNJA SEKUALNE ŽELJE	MODULATOR SEROTONINSKEGA RECEPTORJA	G ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL IN SPOLOVIL TER SPOLNI HORMONI G02 DRUGA GINEKOLOŠKA ZDRAVILA G02C Druga ginekoloska zdravila G02CX Druga ginekoloska zdravila G02CX02 fibanserin (angl.)			
EVOLOCUMAB (REPATHA)	EVOLOKUMAB	EVOLOCUMAB								27.8.	2015		C ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽIJLA C10 ZDRAVILA Z SPREMINjanje RAVNI SERUMSKIH LIPDOV C10X Druga zdravila za spremjanje ravnih serumskih lipidov C10AX14 evolokumab (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO		

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTERALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
ROLAPITANT (VARUBI)	/	ROLAPITANT HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		1.9.	2015	OMOTICA IN BRUHANJE POVEZANO S KEMOTERAPIJO	ANTAGONIST NEUROKININ 1 RECEPTORJA	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A04 ANTIemetiki in ZDRAVILA PROTI SLABOSTI A04AD Drugi antiemetiki A04AD14 rolapitant		
URIDINE (XURIDEN)	/	URIDINE TRIACETATE	X			TRIACETAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Zmca) PERORALNO (Zmca)	X		4.9.	2015	HEREDITARNA ORTOSKA ACIDURJA	ANALOG PIRIMIDINA	A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16AX Razna zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AX13 uridine triacetate		
CARIPRAZINE (VRAYLAR)	KARPIRAZIN	CARIPRAZINE HYDROCHLORIDE	X			HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		17.9.	2015	SHIZOFRENija IN BIPOLARNA MOTNJA TIPA 1	ATIPIČNI ANTIPIHISOTIKI	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ZIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AX Drugi antipsihotiki N05AX15 cariprazin		
TIPIRACIL PLUS TRIFLURIDINE (LONSURE)	/	TIPIRACIL HYDROCHLORIDE; TRIFLURIDINE								22.9.	2015			L ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANjem NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01B Zaviralce celične presnove (antimetaboliti) L01BC Analogi pirimidinskih baz L01BC59 trifluridin, kombinacije	X	ANALIZA 1: ZDRAVILo JE UVRSČeno V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA)	INSULIN DEGLUDEK	INSULIN DEGLUDEC								25.9.	2015				X	ANALIZA 2: ZDRAVILo VSEBUJE KOMBINACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKA ENTITETA, ang. TIPIRACL MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODOBRENA KOT SAMOSTOJNA UČINKOVINA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ARIPIPRAZOLE LAUROXIL (ARISTADA)	ARIPIPRAZOL	ARIPIPRAZOLE LAUROXIL			X		FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Suspenzija za injiciranje) INTRAMUSKULARNO (Suspenzija, podaljšano sproščanje)		X	5.10.	2015	SHIZOFRENija	ATIPIČNI ANTIPIHISOTIK S PODALJŠANIM SPROSČANJEM	N ZDRAVILA Z DELOVANjem NA ZIVČEVJE N05 PSIHOLEPTIKI N05A Antipsihotiki N05AX Drugi antipsihotiki N05AX12 aripiprazol	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ANALOG PEPTIDNEGA HORMONA PRIDOBLEDEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVIL NA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBлиKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
IDARUCIZUMAB (PRAXBIND)	/	IDARUCIZUMAB								16.10.	2015		V RAZNA ZDRAVILA V03 RAZNA ZDRAVILA V03AB Antidoti V03AB37 idarucizumab	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
PATIROMER SORBITEX (VELTASSA)	/	PATIROMER SORBITEX CALCIUM								21.10.	2015		V RAZNA ZDRAVILA V03 DRUGA NERAZVRŠČENA ZDRAVILA ZA RAZLIČNE BOLEZNI V03A Zdravila za zdravljenje hiperkalemije in hiperfosfatemije V03AE09 patiromer calcium (angl.)	X	ANALIZA 2: NOVA KEMIJSKA ENTITETA JE VEZALEC POLIMERNA MOLEKULA <u>NOVA KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
ASFOTASE ALFA (STRENSIQ)	/	ASFOTASE ALFA								23.1.0	2015		A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AB Encimi A16AB13 astfotase alfa (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDJEN S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
TRABECTEDIN (YONDELIS)	TRABEKTEDIN	TRABECTEDIN			X		FARMACEVTSKA OBЛИKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Liofilizat za raztopino za infundiranje)		X	23.10.	2015	LIPOSARKOM IN LEIOMIOSARKOM	ALKILIRAJOČE SREDSTVO	I ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01C Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zavirali mitoze) L01CX Dugi rastlinski alkaloidi in naravne učinkovine L01CX01 trabektedin		ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE IZVLEČEK RASTLINE; LAHIKO JE PRIDOBLEDJENA MED LETI SINTEZNO <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA JE VKLJUČENA V ANALIZO</u>
MEPOLIZUMAB (NUCALA)	MEPOLIZUMAB	MEPOLIZUMAB								4.11.	2015		R ZDRAVILA ZA BOLEZNI DIHAL R03 ZDRAVILA Z OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI R03D Druga sistematska zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni R03DX Druga sistematska zdravila za obstrukтивne pljučne bolezni R03DX09 mepolizumab	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBLEDJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTNE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>	
ELVITEGRAVIR PLUS COBICISTAT PLUS EMTRICITABINE PLUS TENOFOVIR (GENVOYA)	EMTRICITABIN, ELVITEGRAVIR, EMTRICITABINE; TENOFOVIR ALAFENAMIDE	COBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE								5.11.	2015		J ZDRAVILA Z SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ J05 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE VIRUŠNIH INFEKCIJ J05A Zdravila z direktnim delovanjem na virus J05AR Zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije J05AR18 emtricitabine, tenofovir alafenamide, elvitegravir and cobicistat (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILO VSEBUJE KOMBINACIJU ZDRAVILNIH UČINKOVIN KEMIJSKI ENTITETI ELVITEGRAVIR IN COBICISTAT STA BILI MED LETI 2007 IN 2015 ODOBRENI KOT SAMOSTOjni ZDRAVILNI UČINKOVINI - KEMIJSKI ENTITETI STA VKLJUČENI V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA EMTRICITABIN KOT SAMOSTOjni ZDRAVILNI UČINKOVINA MED LETI 2007 IN 2015 NI BILA ODORBENA - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO KEMIJSKA ENTITETA TENOFOVIR ALAFENAMIDE JE BILA KOT SAMOSTOINA UČINKOVINA ODOBRENA PRED LETOM 2007 - KEMIJSKA ENTITETA NI VKLJUČENA V ANALIZO	

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
COBIMETINIB (COTELLIC)	/	COBIMETINIB FUMARATE	X			FUMARAT	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		10.11.	2015	MELANOM Z BRAFV600E/K MUTACIJO	ZAVIRALEC MEK	I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XE Zaviraleci proteininski kinaz L01XE38 cobimetinib (angl.)		
OSIMERTINIB (TAGRISSO)	/	OSIMERTINIB MESYLATE	X		MEZILAT		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X		13.11.	2015	NSCLC Z MUTACIJO EGFR790M NSCLC= NEDROBNOCELIČNI KARCINOM PIJUČ	ZAVIRALEC EGFR	I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XE Zaviraleci proteininski kinaz L01XE35 osimertinib (angl.)		
DARATUMUMAB (DARZALEX)	/	DARATUMUMAB								16.11.	2015			I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC24 daratumumab (angl.)	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE VKLJUČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
IXAZOMIB (NINLARO)	/	IXAZOMIB CITRATE	X		CITRAT		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X		20.11.	2015	MULTIPLI MIELOM	ZAVIRALEC PERORALNI PROTEASOMA	I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XX Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XX50 ixazomib (angl.)		
NECITUMUMAB (PORTRASZA)	/	NECITUMUMAB								24.11.	2015			I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC22 necitumumab (angl.)	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE VKLJUČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO
ELOTUZUMAB (EMPICITI)	/	ELOTUZUMAB								30.11.	2015			I.ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorb (citostatiki) L01XC Monoklonala protitelesa L01XC23 atuzumab (angl.)	X	ANALIZA 1: ZDRAVILO JE VKLJUČENO V SKUPINO ONKOLOŠKA ZDRAVILA ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE PROTITELO PRIDOBILJENO S TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO

AMERIŠKO NELASTNIŠKO IME USAN in AMERIŠKO LASTNIŠKO IME	MEDNARODNO NELASTNIŠKO IME INN v slovenskem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA v angleškem jeziku	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ BAZICNE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA JE V OBLIKI SOLI, TVORJENE IZ KISLE KEMIJSKE ENTITETE	ZDRAVILNA UČINKOVINA NI V OBLIKI SOLI	NASPROTNILOV UPORABLJEN ZA TVORBO SOLI ZDRAVILNE UČINKOVINE	FARMACEVTSKA OBILKA (FO); APLIKACIJA	FO ZA PERORALNO UPORABO	FO ZA PARENTE- RALNO UPORABO	DATUM ODOBRITVE	LETU ODOBRITVE	TERAPEVTSKA INDIKACIJA/ INDIKACIJE	FARMAKOLOŠKO DELOVANJE	ANATOMSKO TERAPEVTSKO KEMIČNA KLASIFIKACIJA (ATC KLASIFIKACIJA)	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2	OPOMBA
SEBELIPASE ALFA (KANUMA)	/	SEBELIPASE ALFA								8.12.	2015			A ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16 DRUGA ZDRAVILA ZA BOLEZNI PREBAVIL IN PRESNOVE A16A Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove A16AB Encimi A16AB14 sebelipase alfa (angl.)	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE ENCIM PRIDOBLEDEN TEHNOLOGIJO REKOMBINANTE DNA <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
ALECTINIB (ALECENSIA)	/	ALECTINIB HYDROCHLORIDE	X		HIDROKLORID	TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Kapsula) PERORALNO (Kapsula)	X			11.12.	2015	NSCLC NSCLC = NEDROBNOCELIČNI KARCINOM PLJUČ	ZAVIRALEC ALK	E ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOMODULATORJI L01 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE (CITOSTATIKI) L01X Druga zdravila z delovanjem na novotvorse (citostatiki) L01XE Zaviralec proteininskih kinaz L01XE36 alectinib (angl.)		
SUGAMMADEX (BRIDION)	SUGAMADEKS	SUGAMMADEX SODIUM				FARMACEVTSKA OBILKA ZA PARENTERALNO UPORABO (Raztopina in injiciranje) INTRAVENSKO (Raztopina)				15.12.	2015			V RAZNA ZDRAVILA V03 DRUGA NERAZVRŠČENA ZDRAVILA ZA RAZLICNE BOLEZNI V03A Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni V03AB Antidot V03AB5 sugamadeks	X	ANALIZA 2: ZDRAVILNA UČINKOVINA JE CIKLODEKSTRIN <u>ZDRAVILNA UČINKOVINA NI VKLJUČENA V ANALIZO</u>
SELEXIPAG (UPTRAVI)	/	SELEXIPAG		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			21.12	2015	PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA AGONIST PROSTACIKLINSKEGA A RECEPTORJA		B ZDRAVILA ZA BOLEZNI KRVI IN KRVOTVORNIH ORGANOV B01 ANTITROMBOTIKI B01AC Zavirala agregacije trombocitov brez heparina B01AC27 selekipag (angl.)		
LESINURAD (ZURAMPIC)	L	LESINURAD		X		TRDNA FARMACEVTSKA OBILKA ZA PERORALNO UPORABO (Tableta) PERORALNO (Tableta)	X			22.12.	2015	GOLŠA	ZAVIRALEC URATI	M ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠČNO-SKELETNEGA SISTEMA M04 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA M04A Zdravila za zdravljenje protina M04AB Zdravila za pospeševanje izločanja sечne kisline M04AB5 lesinurad (angl.)		

LEGENDA PREGLEDNICE V PRILOGI I

	ZDRAVILO JE VKLJUČENO V ANALIZO 2
--	--

	ZDRAVILO NI VKLJUČENO V ANALIZO 2
--	--

PISAVA V RDEČI BARVI	DODATNE INFORMACIJE O FARMACEVTSKIH OBLIKAH POSAMEZNIH ZDRAVIL Podatki vzeti iz spletnih virov:
	<p><u>Primarni vir informacij o farmacevtski oblikah:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Uradni dokumenti angl. <i>Prescribing information</i> za posamezna zdravila Dostopano na uradnih spletnih straneh posameznih zdravil <p><u>Spletni vir uporabljen za prevod farmacevtskih oblik:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Formularium Slovenicum (FS) 3.0, Slovenski dodatek k evropski farmakopeji XI. STANDARDNI IZRAZI STANDARDNI IZRAZI ZA FARMACEVTSKE OBLIKE / STANDARD TERMS FOR PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS Dostopano na spletnem naslovu: http://www.formularium.si/fileadmin/fs.zaf.si/pdf30/STFarmObl.pdf Dostopano dne 17.06.2016

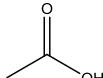
PISAVA V MODRI BARVI	ZDRAVILO V SLOVENSKEM PREVODU ATC KLASIFIKACIJE (2015) NI RAZVRŠČENO, ZDRAVILO JE RAZVRŠČENO GLEDE NA MEDNARODNO VERZIJO ATC KLASIFIKACIJE (2016) Podatki vzeti iz spletnih virov:
	<p><u>Primarni vir informacij o ATC klasifikacijah:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uradna spletna stran WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Spletni iskalnik <i>ATC/DDD Index 2016</i> Dostopano na spletnem naslovu: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Dostopano dne: 25.05.2016 <p><u>Spletni vir uporabljen za prevod ATC klasifikacij:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uradna spletna stran agencije Javna Agencija za Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, JAZMP Veljavna klasifikacija ATC (2015) Dostopano na spletnem naslovu: https://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/atchum_klasifikacija/veljavna_klasifikacija_atc/ Dostopano dne: 25.05.2016
PISAVA V ZELENI BARVI	ZDRAVILO V SLOVENSKEM PREVODU ATC KLASIFIKACIJE NI RAZVRŠČENO ZDRAVILU JE DODELJENA ZAČASNA MEDNARODNA ATC KODA (LETO IMPLEMENTACIJE 2017) Podatki vzeti iz spletnih virov:
	<p><u>Primarni vir informacij o ATC klasifikacijah:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uradna spletna stran WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Spletni iskalnik <i>ATC/DDD Index 2016</i> Dostopano na spletnem naslovu: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Dostopano dne: 25.05.2016 <p><u>Spletni vir uporabljen za prevod ATC klasifikacij:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uradna spletna stran agencije Javna Agencija za Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, JAZMP Veljavna klasifikacija ATC (2015) Dostopano na spletnem naslovu: https://www.jazmp.si/zdravila_za_uporabov_humani_medicini/atchum_klasifikacija/veljavna_klasifikacija_atc/ Dostopano dne: 25.05.2016

**Priloga II: Kisline in baze, iz katerih izhajajo nasprotni ioni, obravnavani v
magistrski nalogi**

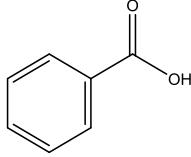
Kisline

V nadaljevanju so predstavljene kisline, iz katerih izhajajo nasprotni ioni, obravnavani v magistrski nalogi. Zaporedje predstavljenih kislin in pripadajočih nasprotnih ionov je enako kot predstavljeno v Preglednici VII magistrske naloge.

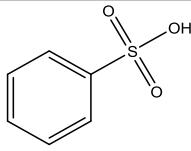
Ocetna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ H ₄ O ₂
• pKa =	4,76
• Nasprotni ion:	acetat (angl. <i>acetate</i>)

Benzojska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₆ O ₂
• pKa =	4,19 (25 °C)
• Nasprotni ion:	benzoat (INNRG) (angl. <i>benzoate</i>)

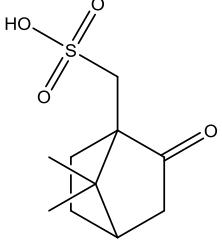
Benzensulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₆ H ₆ O ₃ S
• pKa =	0,70
• Nasprotni ion:	bezilat (angl. <i>benzensulfonate</i> , <i>besilate</i> (INN), <i>besylate</i> (USAN))

Bromovodikova kislina

• Kemijska struktura:	$\text{H}—\text{Br}$
• Kemijska formula:	HBr
• pKa =	- 9
• Nasprotoji ion:	bromid (INN RG) (angl. <i>hydrobromide, bromide</i>)

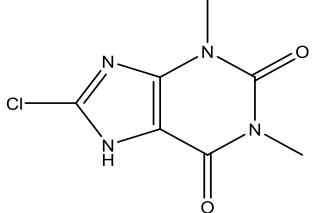
Kamforsulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$
• pKa =	~ 2,0
• Nasprotoji ion:	kamforsulfonat (angl. <i>camphorsulfonate</i>)

Klorovodikova kislina

• Kemijska struktura:	$\text{H}—\text{Cl}$
• Kemijska formula:	HCl
• pKa (25 °C) =	- 6,1
• Nasprotoji ion:	klorid (INN RG) (angl. <i>hydrochloride, chloride</i>)

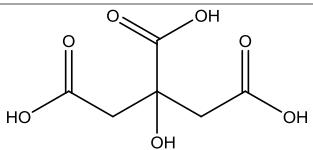
8-Kloroteofilin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₇ ClN ₄ O ₂
• pKa =	5,28*
• Nasprotni ion:	teoklat (INN) 8-kloroteofilinat (angl. <i>chlortheophyllinate</i>)

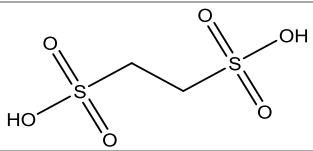
* Pankerd R. J: Critical Compilation of pKa Values for Pharmaceutical Substances.

In Brittain H.G. (Ed.): Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology: Critical Compilation of Pka values for Pharmaceutical Substances. Academic Press 2007: 1-33.

Citronska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₆ H ₈ O ₇
• pKa =	3,13
• Nasprotni ion:	citrat (angl. <i>citrate</i>)

1,2-Etandisulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ H ₆ O ₆ S ₂
• pKa =	~ - 2,06
• Nasprotni ion:	edisilat (INN) 1,2-etandisulfonat (angl. <i>ethane-1,2-disulfonate, edisilate</i> (INN), <i>edisylate</i> (USAN))

Fumarna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₄ O ₄
• pKa =	3,03
• Nasprotni ion:	fumarat (angl. <i>fumarate, hydrogenfumarate, acid fumarate</i>)

Glukohheptonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₁₄ O ₈
• pKa =	~ 3,3
• Nasprotni ion:	gluceptat (INN), glukoheptonat (angl. <i>gluceptate</i> (INN, USAN) <i>glucoheptanoate, glucoheptonate, heptagluconate</i>)

D-Glukonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₆ H ₁₂ O ₇
• pKa (17 °C) =	3,76
• Nasprotni ion:	glukonat (angl. <i>gluconate</i>)

D-Glukuronska kislina

• Kemijkska struktura:	
• Kemijkska formula:	C ₆ H ₁₀ O ₇
• pKa (20 °C) =	3,18
• Nasprotni ion:	glukuronat (angl. <i>glucuronate</i>)

Hipurna kislina

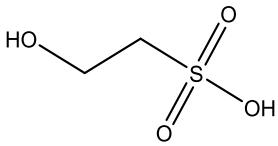
• Kemijkska struktura:	
• Kemijkska formula:	C ₉ H ₉ NO ₃
• pKa =	~ 3,55
• Nasprotni ion:	hipurat (angl. <i>hippurate</i>)

Jodovodikova kislina

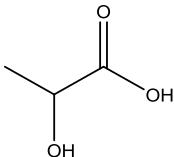
• Kemijkska struktura:	H—I
• Kemijkska formula:	HI
• pKa =	< - 26*
• Nasprotni ion:	jodid (angl. <i>iodide</i>)

*Williams H. D., Trevaskis N.L., Charman S. A., Shanker R. M., Charman W. N., Pouton C.W., Porter C. J.: Strategies to Address Low Solubility in Discovery and Development. Pharmacological Reviews 2013; 65(1): 315-499.

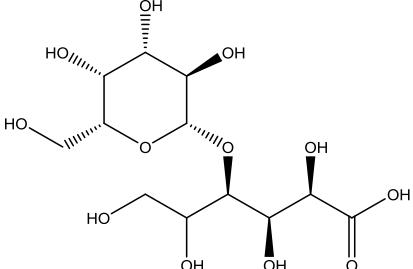
2-Hidroksietansulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ H ₆ O ₄ S
• pKa =	~ 1,66
• Nasprotni ion:	isetionat (INN), 2-hidroksietansulfonat (angl. <i>isetionate</i> (INN) <i>isethionate</i> (USAN))

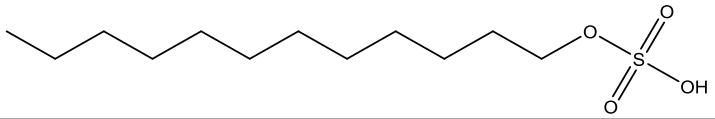
L-(+)-Mlečna kislina, DL-(±)-Mlečna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₃ H ₆ O ₃
• pKa (25 °C) =	3,86
• Nasprotni ion:	laktat (angl. <i>lactate</i>)

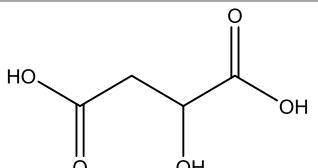
Laktobionska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₂
• pKa =	~ 3,2
• Nasprotni ion:	laktobionat (angl. <i>lactobionate</i>)

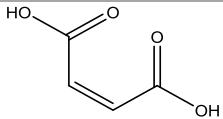
Lavrilsulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₂ H ₂₆ O ₄ S
• pKa =	- 0,09
• Nasprotni ion:	lavrilsulfat (INNRG), lavril sulfat (angl. <i>laurilsulfate</i> (INN), <i>laurylsulfate</i> , <i>dodecylsulfate</i>)

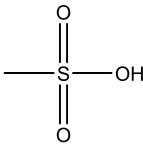
L-(-)-Jabolčna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₆ O ₅
• pKa =	3,46
• Nasprotni ion:	malat (angl. <i>malate</i>)

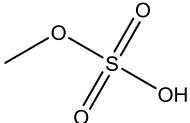
Maleinska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₄ O ₄
• pKa =	1,92
• Nasprotni ion:	maleat (angl. <i>maleate</i>)

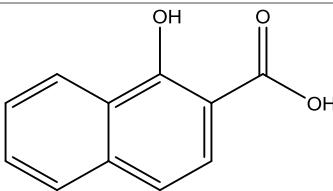
Metansulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	CH ₄ O ₃ S
• pKa =	- 1,2
• Nasprotni ion:	mezilat (INNRG), metansulfonat (angl. <i>methanesulfonate</i> , <i>mesilate</i> (INN), <i>mesylate</i> (USAN))

Metilsulfat

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	CH ₄ O ₄ S
• pKa =	/
• Nasprotni ion:	metilsuflat (INNRG) (angl. <i>methylsulfate</i>)

1-hidroksi-2-naftojska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₁ H ₈ O ₃
• pKa =	~ 2,7
• Nasprotni ion:	naftoat (angl. <i>xinafoate</i> (INN, USAN), <i>1-hydroxy-2-naphtoate</i> , <i>1-hydroxynaphthalene-2-carboxylate</i>)

2-Naftalensulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₀ H ₈ O ₃ S
• pKa =	0,17
• Nasprotni ion:	napsilat (INNRG), 2-naftalensulfonat (angl. <i>Naphthalene-2-sulfonate, napsilate</i> (INN), <i>napsylate</i> (USAN))

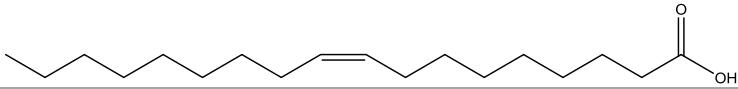
Dušikova (V) kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	HNO ₃
• pKa =	- 1,32
• Nasprotni ion:	nitrat (angl. <i>nitrate</i>)

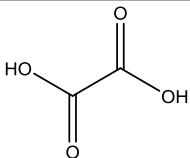
Oktadekanojska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₈ H ₃₆ O ₂
• pKa =	~ 4,9
• Nasprotni ion:	oktadekanoat (INNCN), stearat (INNRG), (angl. <i>stearate</i>)

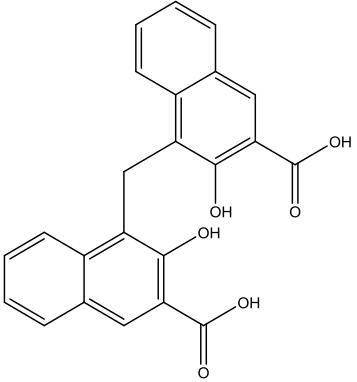
Oleinska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₈ H ₃₄ O ₂
• pKa (25 °C) =	~ 4
• Nasprotni ion:	oleat (INNRG) (angl. <i>oleate</i>)

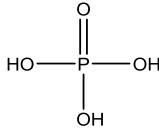
Oksalna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ H ₂ O ₄
• pKa =	1,27
• Nasprotni ion:	oksalat (angl. <i>oxalate</i>)

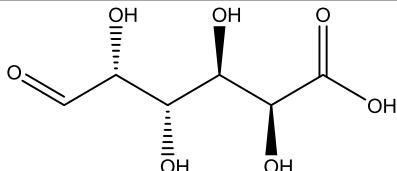
4,4'-metilenbis(3-hidroksinaftalen-2-karboksilna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂₃ H ₁₆ O ₆
• pKa =	2,51
• Nasprotni ion:	pamoat, embonat (INNRG), 4,4'-metilenebis(3-hidroksi-2-naftoat) (angl. <i>pamoate, embonate</i>)

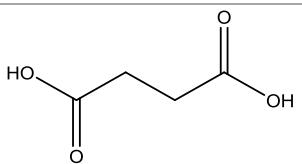
Fosforjeva (V) kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	H ₃ PO ₄
• pKa (25 °C) =	1,96
• Nasprotni ion:	fosfat (angl. <i>phosphate</i>)

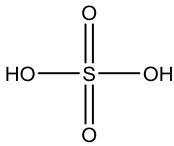
Galakturonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₆ H ₁₀ O ₇
• pKa (20 °C) =	3,51
• Nasprotni ion:	galakturonat (angl. <i>galacturonate, polygalacturonate</i>)

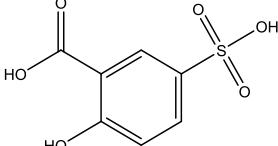
Sukcinska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₆ O ₄
• pKa =	4,21
• Nasprotni ion:	sukcinat (angl. <i>succinate, hydrogensuccinate, acid succinate</i>)

Žveplova kislina

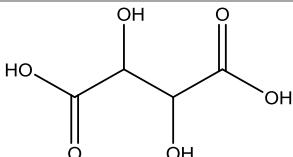
• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	H ₂ SO ₄
• pKa (25 °C) =	- 3
• Nasprotni ion:	sulfat (INNRG) (angl. <i>sulfate, hydrogensulfate</i>)

2- hidroksi-5-sulfobenzojska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₆ O ₆ S
• pKa =	- 2,8*
• Nasprotni ion:	sulfosalicilat (angl. <i>sulfosalicylate</i>)

*<http://foodb.ca/compounds/FDB028407>

L-(+)-Vinska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₆ O ₆
• pKa (25 °C) =	3,02
• Nasprotni ion:	tartrat (INNRG) (angl. <i>tartrate, bitartrate, hydrogentartrate</i>)

p-Toluensulfonska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₈ O ₃ S
• pKa =	- 1,34
• Nasprotni ion:	tosilat (INN RG), <i>p</i> -toluensulfonat (angl. <i>tosylate</i>)

Trifluoroocetna kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ HF ₃ O ₂
• pKa =	- 0,3*
• Nasprotni ion:	trifluoroacetat (angl. <i>trifluoroacetate</i>)

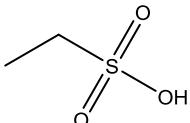
*http://www.ochemonline.com/PKa_data

Asparaginska kislina

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₇ NO ₄
• pKa =	2,01*
• Nasprotni ion:	aspartat (angl. <i>aspartate</i>)

* https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-aspartic_acid#section=LogP

Etansulfonska kislina

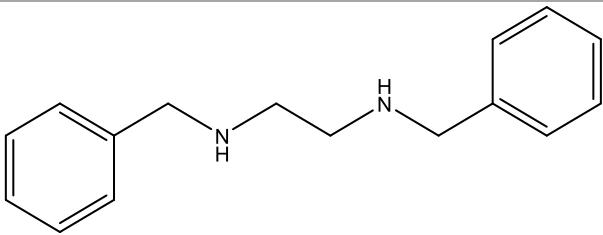
• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₂ H ₆ O ₃ S
• pKa =	1,68*
• Nasprotni ion:	ezilat (angl. <i>esylate</i>)

Smith R. M., Arthur E. M.: Critical Stability Constants. Second Supplement, Volume 6, Springer Science+Bussines Media, New York 1989: 647.

Baze

V nadaljevanju so predstavljene baze, iz katerih izhajajo nasprotni ioni, obravnavani v magistrski nalogi. Zaporedje predstavljenih baz in pripadajočih nasprotnih ionov je enako kot predstavljeno v Preglednici VIII magistrske naloge.

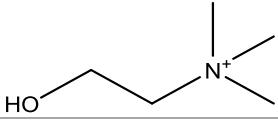
Benzatin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₆ H ₂₀ N ₂
• pKa =	9,99
• Nasprotni ion:	benzatin (angl. <i>benzathine</i>)

Kalcijev hidroksid

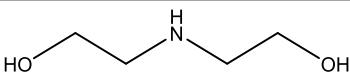
• Kemijska struktura:	Ca(OH) ₂
• Kemijska formula:	CaH ₂ O ₂
• pKa =	12,7
• Nasprotni ion:	kalcij (angl. <i>calcium</i>)

Holin

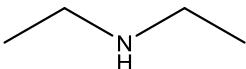
• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₅ H ₁₅ O ₂
• pKa =	> 11*
• Nasprotni ion:	holin (angl. <i>choline</i>)

*Williams H. D., Trevaskis N.L., Charman S. A., Shanker R. M., Charman W. N., Pouton C.W., Porter C. J.: Strategies to Address Low Solubility in Discovery and Development. Pharmacological Reviews 2013; 65(1): 315-499.

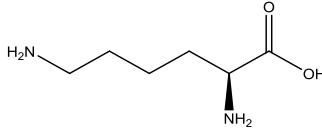
Dietanolamin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₁₁ NO ₂
• pKa (25 °C) =	~ 9,28
• Nasprotni ion:	dietanolamin, diolamin (INN RG) (angl. <i>diethanolamine</i>)

Dietilamin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₁₁ N
• pKa (25 °C) =	10,93
• Nasprotni ion:	dietilamin (angl. <i>diethylamine salt, diethylammonium</i>)

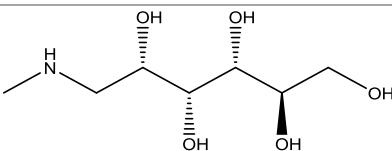
L-Lizin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
• pKa =	10,79
• Nasprotojni ion:	lizinat, lizin (INN) (angl. <i>lysine</i>)

Magnezijev hidroksid

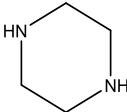
• Kemijska struktura:	Mg(OH) ₂
• Kemijska formula:	H ₂ MgO ₂
• pKa =	11,4
• Nasprotojni ion:	magnezij (angl. <i>magnesium</i>)

Meglumin, metilglukamin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₇ H ₁₇ NO ₅
• pKa =	9,5*
• Nasprotojni ion:	meglumin, N-metilglukamin (angl. <i>meglumine</i>)

*Williams H. D., Trevaskis N.L., Charman S. A., Shanker R. M., Charman W. N., Pouton C.W., Porter C. J.: Strategies to Address Low Solubility in Discovery and Development. Pharmacological Reviews 2013; 65(1): 315-499.

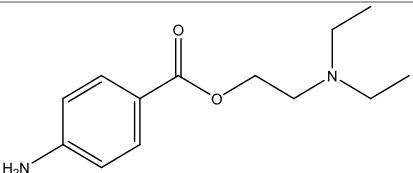
Piperazin

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₁₀ N ₂
• pKa =	9,82
• Nasprotni ion:	piperazin (angl. <i>piperazine</i>)

Kalijev hidroksid

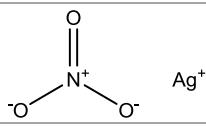
• Kemijska struktura:	KOH
• Kemijska formula:	KOH
• pKa =	~ 14
• Nasprotni ion:	kalij (INNRG) (angl. <i>potassium</i>)

Prokain

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂
• pKa =	9,0*
• Nasprotni ion:	prokain (angl. <i>procaine</i>)

*Williams H. D., Trevaskis N.L., Charman S. A., Shanker R. M., Charman W. N., Pouton C.W., Porter C. J.: Strategies to Address Low Solubility in Discovery and Development. Pharmacological Reviews 2013; 65(1): 315-499.

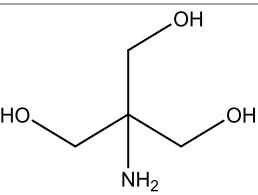
Srebrov nitrat

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	AgNO ₃
• pKa =	/
• Nasprotni ion:	srebro (angl. <i>silver</i>)

Natrijev hidroksid

• Kemijska struktura:	NaOH
• Kemijska formula:	NaOH
• pKa =	~ 14
• Nasprotni ion:	natrij (INNRG) (angl. <i>sodium</i>)

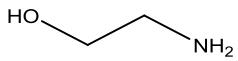
Trometamine

• Kemijska struktura:	
• Kemijska formula:	C ₄ H ₁₁ NO ₃
• pKa =	8,02
• Nasprotni ion:	trometamin, trometamol (INN) (angl. <i>trometamol</i> , <i>tromethamine</i> , <i>TRIS</i>)

Cinkov hidroksid

• Kemijnska struktura:	Zn(OH) ₂
• Kemijnska formula:	H ₂ O ₂ Zn
• pKa =	~ 14
• Nasprotni ion:	cink (angl. <i>zinc</i>)

Monoetalonamin

• Kemijnska struktura:	
• Kemijnska formula:	C ₂ H ₇ NO
• pKa =	9,5*
• Nasprotni ion:	olamin (angl. <i>olamine</i>)

*<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanolamine>