

## **Magistralni lekovi sa kortikosteroidima**

**Gordana Vuleta, Snežana Savić**

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju  
Farmaceutski fakultet, Beograd

---

### **Kratak sadržaj**

Magistralni lekovi/preparati sa kortikosteroidima se najčešće izrađuju za primenu na koži ili oku u sledećim farmaceutskim oblicima: masti, kremovi ili gelovi za kožu, kapi ili masti za oko. Za farmaceutske oblike sa kortikosteroidom polučvrste konzistencije, za primenu na koži ili oku, veoma je važna podloga u koju treba inkorporirati kortikosteroid, na adekvatan način.

U praksi se od farmaceuta traži da razblaži gotov lek sa kortikosteroidom, kada on može da izabere oficinalnu ili podlogu industrijske proizvodnje. Takođe, doktori propisuju recepte gde se traži kombinovanje gotovih lekova kortikosteroida sa jednom ili više lekovitih supstanci, a farmaceut treba da izradi ministralni lek koji je prilagođen potrebama pojedinačnog pacijenta.

Izrada farmaceutskih oblika u kojima kortikosteroid treba da bude suspendovan, i u uslovima apoteke, treba da se vrši korišćenjem mikroniziranog praška propisanog kortikosteroida. Na taj način bi se izradio ministralni lek odgovarajućeg kvaliteta, stabilnosti i očekivanog terapijskog efekta.

**Ključne reči:** ministralni lekovi, kortikosteroidi, hidrokortizon, masti, kremovi, podloge, emulijensi

---

## Uvod

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl.Glasnik RS broj 84/04) u članu 22 navodi da **magistralni lek** predstavlja lek izrađen u apoteci na osnovu recepta (formule) za određenog pacijenta – korisnika (1).

**Farmaceuti su jedini zdravstveni radnici koje zakon obavezuje u pogledu izrade lekova. Izrada magistralnih lekova/preparata je važan deo rada farmaceuta, jer ih u tome niko ne može zameniti. Oni imaju obavezu da pruže usluge izrade lekova bolesnicima kojima su neophodni posebni preparati. Svaki farmaceut, kao stručnjak za lekove, mora da zna da izradi lek u bilo kom farmaceutskom obliku, koga doktor propiše za individualnu primenu. Po veštini izrade se može vrednovati znanje i stručnost farmaceuta. Izrada farmaceutskih oblika lekova je neizostavni deo farmaceutske prakse. Farmaceut je odgovoran za izradu preparata prihvatljivog kvaliteta, jačine i čistoće koji su u odgovarajućem, propisano obeleženom pakovanju. Farmaceuti koji se bave izradom magistralnih lekova treba da neprekidno usavršavaju svoje znanje iz ove oblasti, učestvujući u seminarima i/ili kroz literaturu (2, 3).**

Kod nas je prihvaćeno da se naziv, odnosno sastojci magistralnog leka pišu na receptu, po pravilu, na latinskom jeziku, prema nazivima važeće farmakopeje, ili stručno prihvaćenim nazivima u metodologiji izrade lekova i drugim stručnim pravilima. Naziv leka može se skraćivati na način utvrđen važećom farmakopejom. Ako farmaceut utvrdi da je recept neispravan, odnosno da postoji inkompatibilnost između supstanci (aktivnih i pomoćnih) koje je doktor propisao za izradu magistralnog leka, farmaceut će izvršiti zamenu propisanih supstanci, poštujući odredbe važeće farmakopeje, i druge stručne literature, a izvršenu promenu treba da naglasi na receptu. U USP 30/NF 25 se navodi da su farmaceuti, pored ostalog, kompetentni da zadrže ili izbace iz formulacije/recepture leka one sastojke, ambalažu, zatvarače, međuproizvode, kada utvrde da je to neophodno, i da vrše signiranje (4).

Lekovi koji se izrađuju u apoteci (magistralni i galenski lekovi preparati) moraju da se izdaju u ambalaži, u skladu sa odredbama važeće farmakopeje koja potpuno obezbeđuju kvalitet leka do njegovog utroška.

### **Magistralni lekovi u farmakopejama i dodacima farmakopeja**

USP30/NF 25 u poglavlju „dobra magistralna praksa” daje farmaceutima neophodna uputstva koja se odnose na izradu i izdavanje magistralnih lekova namenjenih za primenu kod ljudi ili životinja (4). Takođe, ovo poglavlje je osmišljeno i kao dodatak nekim drugim poglavljima USP 30, kao što su: Magistralna izrada-nesterilni preparati, Magistralna izrada - sterilni preparati i

Farmaceutska izračunavanja u magistralnoj praksi. U tekstu se naglašava da se od farmaceuta i drugog osoblja koje učestvuje u izradi magistralnih lekova zahteva da poštuju državne i federalne zakone, regulative i smernice iz ove oblasti (4).

U magistralnoj praksi, se između ostalog, vrši i rekonstitucija gotovog leka (proizvedenog u farmaceutskoj industriji), najčešće dodatkom vode propisanog kvaliteta, da bi se dobio farmaceutski oblik najpogodniji za određenog pacijenta, u odnosu na način primene leka i starost korisnika (deca, starije osobe).

Gotovi lekovi koji su dobili dozvolu za promet su u određenom/im farmaceutskom obliku/oblicima i jačini. Često je potrebno prilagoditi jačinu i farmaceutski oblik individualnim potrebama pacijenta (obično kod dečije i gerijatrijske populacije, pacijenata na hroničnoj terapiji, terapiji bola, itd.). Upravo izrada magistralnih lekova omogućava da se zadovolje takve potrebe. Dešava se da su neki lekovi, odnosno kombinacije određenih lekovitih supstanci u istom preparatu nedostupni (nisu više u prodaji ili su deficitarni), a za njima postoji potreba, ili su specifični preparati potrebni radi savremenih terapijskih pristupa, zbog potrebe za individualnom terapijom. Najčešće se dermatolozi odlučuju da propišu lek koji treba da se izradi *ex tempore* (5 - 9).

Takođe, doktor na receptu može da zahteva dodavanje jednog ili više sastojaka (supstanci) u gotov lek ili kombinovanje gotovog leka određenog farmaceutskog oblika sa drugim sastojkom/sastojcima da bi se, u cilju individualne terapije, pripremio isti ili potpuno drugi farmaceutski oblik koji će, kako je doktor tražio, da obezbedi individualnu terapiju za određenog pacijenta (5, 7 - 11).

Za izradu magistralnih lekova, farmaceuti koriste svoje znanje i iskustvo, ali i brojne podatke iz stručne literature. Tako se u Belgiji primenjuju Magistralne terapijske formule – *Formularie Therapeutique Magistral* (2003) u kojima se nalaze brojne monografije dermatoloških preparata koji se koriste u terapiji u različitim farmaceutskim oblicima (12), a u Švajcarskoj – *Formularium Helveticae* (FH).

U Nemačkoj, farmaceuti koriste informacije koje se nalaze u monografijama farmaceutskih preparata u DAC, NRF (13 - 15).

U SAD se koristi priručnik pod originalnim nazivom *Extemporaneous Formulations*, koga su napisali stručnjaci Dečije bolnice u Filadelfiji, u izdanju Američkog društva farmaceuta (7). Priručnik pomaže doktorima pri propisivanju i farmaceutima pri izradi magistralnih preparata, pošto sadrži brojne podatke o izradi farmaceutskih oblika za oralnu i oftalmološku primenu i podatke o stabilnosti navedenih magistralnih lekova.

U Kanadi je u upotrebi Kanadski priručnik za magistralne lekove (Canadian Extemporaneous Formulations Handbook).

U farmaceutskoj praksi u Sloveniji se koristi Formularium Slovenicum 2.0, odnosno Slovenski dodatak Evropskoj farmakopeji - FS 2.0 (16).

Kod nas, već duže vreme nedostaje stručna literatura o magistralnim preparatima.

### **Izrada magistralnih i galenskih lekova – preporuke sa 66. kongresa FIP-a**

U okviru 66. godišnjeg kongresa Internacionalne farmaceutске federacije (FIP) koji je 2006. održan u Brazilu, između ostalog je održan i satelitski simpozijum o magistralnim i galenskim lekovima i njihovoj izradi. Izneti su stavovi o ulozi ove vrste lekova u terapiji (predavač Allen Loyd, istaknuti stručnjak ove oblasti iz SAD, koji je i urednik časopisa International Journal of Pharmaceutical Compounding). Predavači su izneli iskustva o potrebi izrade magistralnih i galenskih preparata i problemima sa kojima se susreću kolege iz apotekarskih laboratorija u Brazilu, Argentini, SAD, Portugalu, Španiji i Belgiji. Istaknuto je da velike probleme u izradi ovih lekova predstavljaju uslovi izrade i ispitivanje kvaliteta, u svetlu zahteva koji se postavljaju od strane regulatornih organa.

Opravdanost izrade ove vrste lekova obrazlaže se regulatornim telima činjenicom da određeni pacijenti imaju potrebe za njima, na osnovu registrovanih zahteva pacijenata (dokumentovanih brojem recepata i brojem prodatih pakovanja).

Problemi vezani za uslove izrade i ispitivanja kvaliteta ove vrste lekova pevazilaze se izradom u specijalizovanim laboratorijama određenih apoteka (što su iskustva iz SAD i Španije) gde je moguće postići zadovoljavajuće uslove izrade (validirani postupci izrade) (17).

### **Izrada magistralnih lekova / preparata**

Da bi se postigao željeni efekat farmaceutskih preparata koji se izrađuju u apoteci, potrebna je odgovarajuća kvalifikacija i sposobnost osoblja apoteke da obavlja ove poslove. To podrazumeva obavezno poštovanje sledećih smernica (2, 4):

- da se koriste sastojci/supstance koji moraju da budu odgovarajućeg kvaliteta i čistoće,
- izrada propisanog magistralnog leka u odgovarajućem farmaceutskom obliku i jačini i u odgovarajućem, propisno

obeleženom pakovanju, treba da je izvedena u skladu sa Dobrom apotekarskom praksom, oficinalnim standardnim i relevantnim naučnim podacima i informacijama,

- ne smeju da se izrađuju lekovi koji su povučeni sa tržišta iz bezbednosnih razloga,
- sredina u kojoj se izrađuju magistralni lekovi (i magistralni lekovi sa kortikosteroidima) treba da je odgovarajuća za tu namenu, sa dovoljno prostora za rad i uz odgovarajući način održavanja tog prostora, posebno da ne dođe do unakrsne kontaminacije,
- uslovi i propisi za izradu farmaceutskih preparata u apoteci trebalo bi da su adekvatni da bi se sprečila pojava grešaka,
- potrebno je da postoje zapisi o procedurama, propisima i izrađenim preparatima, da bi bilo moguće ispraviti eventualne greške ili probleme u izradi magistralnih lekova,
- magistralni lekovi ne smeju da se izrađuju za treće osobe koje bi ih prodavale bolesnicima ili nude trgovinskim subjektima za dalju prodaju.

**Zahtevi za supstance** (materijale) koji se koriste u izradi magistralnih lekova, pre svega podrazumevaju obavezu da su ispoštovani opšti zahtevi (4, 6, 7, 18, 19), a po potrebi i specifični:

- uvek se koriste aktivne (delujuće, lekovite) supstance oficinalne po nacionalnoj, Evropskoj (Ph.Eur.) ili drugoj stranoj farmakopeji,
- ukoliko je to moguće, uvek se koriste pomoćne supstance (ekscipijensi) oficinalne po nacionalnoj, Evropskoj ili drugoj stranoj farmakopeji,
- kada je u recepturi magistralnog (nesterilnog) leka propisana prečišćena voda, treba koristiti sveže ključalu (da ključa 5 minuta) i ohlađenu prečišćenu vodu,
- ukoliko supstanca koja se koristi u izradi magistralnih lekova vodi poreklo od preživara (goveda, koze) dostavljač/isporučilac sirovine treba da dostavi pisani dokaz da su ove životinje rođene, uzgajane i prerađene u zemljama u kojima nije registrovana goveđa spongiformna encefalopatija (**BSE sertifikat**),
- dokumentacija o izrađenim magistralnim lekovima, mora da sadrži i imena proizvođača i serijske brojeve svih sastojaka korišćenih u izradi navedenog preparata.

## **Pakovanje magistralnih lekova**

Pakovanje magistralnih lekova, generalno rečeno, podrazumeva **punjenje** izrađenog farmaceutskog oblika u odgovarajući, unapred pripremljeni kontejner (ambalažu), uključujući i zatvarač na ambalaži koji treba da ispunjava zahteve u poglavlju „kontejneri”, nacionalne ili Evropske farmakopeje i **signiranje** (obeležavanje) magistralnog leka.

Signatura na magistralnom preparatu treba da sadrži sve informacije koje propisuju državni zakoni, pravilnici i postojeći standardi, ali:

- ne smeju da se koriste zaštićena, fabrička imena
- ne sme da se navodi da je magistralni lek terapijski ekvivalentan odgovarajućem fabričkom leku;
- treba da bude navedeno da se radi o magistralnom leku, izrađenom u apoteci

Uvek je potrebno da farmaceut, pre izdavanja proveri ispravnost signiranja magistralnog leka.

Podrazumeva se da ambalaža i zatvarači treba da budu izrađeni od takvih materijala koji neće na bilo koji način menjati kvalitet, jačinu ili čistoću farmaceutskog preparata. Preporučuje se da svi magistralni preparati budu pakovani u dobro zatvorene kontejnere koji obezbeđuju zaštitu od svetlosti (2, 4).

Za magistralne lekove koji treba da se čuvaju u frižideru, podrazumeva se čuvanje na temperaturi između 2° i 8°C, a preparati koji mogu da se čuvaju na sobnoj temperaturi, između 20° i 25°C (2, 7).

## **Izrada magistralnih lekova sa kortikosteroidima**

Mada postoji veliki broj gotovih lekova sa kortikosteroidima u različitim farmaceutskim oblicima, često se iz razloga nedostupnosti odgovarajućeg leka na tržištu, potrebnog farmaceutskog oblika sa određenim kortikosteroidom ili neodgovarajuće doze kortikosteroida u gotovom leku, traži izrada magistralnog leka sa kortikosteroidom (5, 9, 10, 20).

Magistralni preparati sa kortikosteroidima (hidrokortizon, betametazon valerat, deksametazon, klobetazon butirat i drugi) najčešće se izrađuju za primenu na koži ili oko. Po konzistenciji, magistralni lekovi sa kortikosteroidima su tečne (kapi za oči, rastvori za kožu) ili polučvrste konzistencije (masti za oči, masti/kremovi/gelovi za kožu). Sa određenim kortikosteroidom kao lekovitom supstancom, obično se izrađuju magistralni lekovi u sledećim farmaceutskim oblicima: masti, kremovi i gelovi za kožu ili

masti/kremovi za primenu na rektalnu sluzokožu, kapi za oči tipa suspenzija, ređe tipa rastvora i masti za oči.

Za farmaceutske oblike sa kortikosteroidima polučvrste konzistencije (masti za oči, masti, kremovi, gelovi za kožu) važno je odabrati pogodnu podlogu koja je nosač za kortikosteroid, ali mora da obezbedi zadržavanje na mestu primene, adekvatno oslobađanje kortikosteroida na koži, rektalnoj sluzokoži ili površini oka i željeni efekat.

Za ukupan efekat preparata sa kortikosteroidom, posebno polučvrste konzistencije, **podloga** igra značajnu ulogu. Kortikosteroid se najčešće disperguje ili rastvara u propilenglikolu, jer je on pogodan kao njihov solubilizator u filmu preparata koji ostaje na koži, posle isparavanja vode iz aplikovanog leka.

Neke od uobičajeno korišćenih masnih sastojaka podloge, kao nosača lekovite supstance – kortikosteroida su vazelin i tečni parafin, lanolin, različiti voskovi. Oni dovode do povećanja vlažnosti kože, posrednim putem i vrše njenu okluziju, dok izopropilmiristat (IPM) ili trigliceridi srednje dužine lanca, imaju kompleksniji uticaj na kožnu barijeru. Tako IPM može da poveća rastvorljivost kortikosteroida u preparatu, ali i da utiče na njegovu permeaciju u/kroz kožu kao hemijski inhenser (9, 13, 20, 21).

Kortikosteroidima najviše prijaju kiseli vehikulumi/podloge, posebno betametazon dipropionatu.

**Da bi se ispunili zahtevi, preciznog doziranja lekovite supstance i što boljeg kontakta na mestu primene, preporučuje se upotreba mikroniziranog praška propisanog kortikosteroida u izradi svih magistralnih lekova, kada kortikosteroid treba da bude suspendovan (8, 14, 15).**

Tako se na tržištu mogu kupiti kortikosteroidi (npr. hidrokortizon, hidrokortizonacetat) u obliku mikroniziranog praška, po višoj ceni, i nemikronizirani prašak iste supstance, koji je jeftiniji.

**Masti sa kortikosteroidima** se uglavnom izrađuju sa apsorpcionim podlogama, u koje se inkorporira disperzija/rastvor kortikosteroida u propilenglikolu, uz pomoć manje količine lanolina. Sastojci te vrste podloga mogu da budu: cetil alkohol, holesterol, tečni parafin, polisorbata 80, natrijum laurilsulfat, beli vazelin, propilenglikol, i druge uobičajene komponente apsorpcionih podloga.

**Gelovi sa kortikosteroidima** se pripremaju sa karbomerom (Carbomera, Ph.Eur. 5) kao gelirajućim sredstvom i dovoljnom količinom propilenglikola (15-25%) da se rastvori lekovita supstanca i dobije bistar gel. U formulaciju

gela sa kortikosteroidom, po potrebi se može uključiti i do 15% etanola (8 – 10).

Za izradu magistralnih lekova u obliku kremova, u Nemačkoj se predlaže korišćenje sledećih podloga: Unguentum emulsificans aquosum (DAB) i Basiscreme DAC – Amphihile Creme (Cremor basalis) (14, 15).

Kada je doktor na receptu propisao farmaceutske preparate koji nisu standardizovani (nemaju svoje monografije u DAB, DAC, NRF, SR), potrebno je da farmaceut pre nego što pristupi izradi, vodi računa o brojnim faktorima. Jedan od tih faktora su inkompatibilije između propisanih sastojaka u magistralnom preparatu. Ako može da dođe do trenutnih inkompatibilija, treba izabrati alternativne sastojke, a ako će (možda) da dođe do tzv. odloženih inkompatibilija, treba da se vodi računa o roku upotrebe izrađenih magistralnih preparata (14, 18).

Ovo su samo neki od razloga zbog kojih se insistira da se izrađuju dobro ispitani, standardizovani preparati za dermatološku, oftalmološku ili druge puteve primene, korišćenjem propisa o sastavu (sastojcima) i izradi farmaceutskih preparata koji imaju monografije u NRF, DAC, SR (Standardne recepture u Nemačkoj) u važećim farmakopejama u Nemačkoj, SAD, Velikoj Britaniji ili dodacima farmakopeja (5, 14, 16, 22).

U stručnoj, američkoj (2, 4) i nemačkoj (11, 20, 23) literaturi daju se saveti i preporuke da se posle izrade polučvrstih preparata, odnosno kremova, masti, gelova (i sa kortikosteroidima) uradi jednostavno ispitivanje uniformnosti dobijenog preparata: mala količina izrađenog magistralnog leka razmaže se na ravnoj, providnoj površini (mikroskopska pločica) da obrazuje tanak film i prema svetlosti se posmatra izgled preparata. Film treba da je homogenog izgleda i bez vidljivih grudvica ili kristala lekovite supstance (4, 15). Ovo ispitivanje je jednostavno, brzo i može da se uradi u svakoj apoteci.

### **Razblaživanje gotovih lekova sa kortikosteroidima**

Kada su polučvrsti farmaceutski oblici (masti i kremovi) propisani na receptu sa manjim sadržajem aktivne supstance od one koja je u gotovom leku, farmaceut mora gotov proizvod da **razblaži** sa odgovarajućim sredstvom za razblaživanje. Posebno je delikatno pitanje koje je odgovarajuće sredstvo za razblaživanje gotovih masti ili kremova, mada je razblaživanje bezvodnih masti uvek manji problem od razblaživanja kremova, zbog mogućnosti razvoja mikroorganizama u razblaženom kremu (5, 6).

U praksi se od farmaceuta traži da izradi magistralni lek tako što će razblažiti gotov lek, u cilju smanjenja količine lekovite supstance – kortikosteroida, za određenog pacijenta, ili da gotov lek sa određenim



kortikosteroidom kombinuje dodavanjem jedne ili više lekovitih supstanci (8 - 11, 24).

Stručni propisi navode da se razblaživanje ili kombinovanje može izvoditi korišćenjem oficinalnih ili podlogama industrijske proizvodnje, poštujući uputstva proizvođača komercijalnih podloga (5, 15).

Ne predlaže se razblaživanje ili mešanje u/v kremova sa v/u kremovima, pre svega zbog mogućnosti inkompatibilije između emulgatora korišćenih za njihovu izradu. Kod nas u magistralnoj praksi su česti primeri, **mešanja ili razblaživanja** gotovih lekova sa komercijalnim podlogama, ili mešanje hidrofilnih (u/v) kremova i lipofilnih - masnih (v/u) kremova koji se koriste kao podloge, za razblaživanje/razređivanje gotovih lekova tipa kremova. Navedeno kombinovanje gotovih lekova i podloga je neprihvatljivo iz brojnih razloga.

Gotov, industrijski proizveden lek koji je na tržištu u obliku lipofilnog (hidrofobnog, masnog) krema, može da se razblažuje u uslovima apoteke, koristeći „praznu” podlogu tipa hidrofobnog krema, istog proizvođača (ako je dostupna) i obrnuto, kada se radi o hidrofilnim (u/v) kremovima industrijske proizvodnje.

Iz navedenih razloga je važno da proizvođač navede sve sastojke u industrijski izrađenim lekovima, a posebno ako su u pitanju farmaceutski oblici – masti i kremovi. U tom slučaju, poželjno je da se poštuju preporuke proizvođača kako bi se obezbedio visok kvalitet izrađenog magistralnog preparata. Najpogodnije bi bilo da se izvrši razređivanje industrijskih preparata sa podlogom istog sastava koja je upotrebljena u izradi gotovog leka tipa masti/krema, bez zagrevanja, što se radi u apotekama u Nemačkoj ili drugim zemljama.

**Razblaživanje kremova** treba izvoditi pod određenim higijenskim uslovima, da se ne promeni efikasnost upotrebljenog konzervansa, pošto se njegova koncentracija pri razblaživanju smanjuje kao i stabilnost originalnog krema (6, 8, 11).

Diluens (sredstvo za razblaživanje) treba da ima pH vrednost veoma sličnu originalnom kremu koji se razblažuje, da ne dođe do hemijske razgradnje ili inaktivacije lekovite supstance. Do fizičkih promena u kremu može da dođe, ako se on razblažuje kremom izrađenim sa katjonskim emulgatorom, a originalni krem je formulisan sa anjonskim emulgatorom (6).

Razblaživanje originalnih kremova može da utiče i na stepen oslobađanja lekovite supstance iz krema, da se veoma ubrza, ili uspori. Zato se ne preporučuje razblaživanje kremova, ako se ne poznaju osobine diluensa. **Razblaženi kremovi moraju da se pripremaju, sveže po potrebi, bez**

**zagrevanja, a uobičajeni rok upotrebe je dve nedelje od izrade, prema preporuci Britanske farmakopeje (22).**

Razblaživanje masti sa kortikosteroidima, da bi se dobila mast sa nižom koncentracijom aktivne supstance, ako nema drugog diluenta, treba raditi dodatkom belog vazelina, uz mešanje. Na signaturi razblaženih kremova ili masti mora da se navede koji je diluent korišćen za razblaživanje i ako nije drugačije propisano, da se proizvod mora upotrebiti za dve nedelje od izrade (6, 8).

Oficinalne podloge za izradu i razblaživanje kremova, koje propisuje Nemačka stručna literatura su i amfifilni kremovi.

**Amfifilni** (ambifilni) **kremovi** imaju lipofilnu i hidrofilnu fazu homogeno dispergovanu jednu u drugoj i ne može se jasno razlikovati koja je faza spoljašnja, a koja unutrašnja. Oni se mogu razblaživati sa vodom ili lipidima.

Tipičan primer amfifilne krem podloge je Basiscreme DAC (13).

Sa Basiscreme DAC, kao podlogom postoje sledeće monografije u NRF, koje se mogu izrađivati kao magistralni preparati:

- Betametazon valerat 0,05% hidrofilni krem (NRF),
- Hidrokortizon 0,5 % hidrofilni krem (NRF)
- Tiamcinolon 0,1 % hidrofilni krem (NRF)

Često, prilikom lokalne upotrebe dermofarmaceutskih preparata sa kortikosteroidima dolazi do stvaranja depoa u koži, zbog čega se savetuje da se posle prekida terapije ili u pauzama terapije, obolelo i prethodno tretirano mesto maže samo podlogom, koja može da bude iz grupe amfifilnih kremova. Na taj način se nastavlja oslobađanje kortikosteroida iz formiranog depoa u koži, a sam preparat se ne upotrebljava suviše dugo (20, 24).

## **Masti i kremovi hidrokortizona**

**Hidrokortizon** je sintetisan pre 55 godina, a u kliničkoj upotrebi je više od 50 godina.

Farmaceutski oblici hidrokortizona/hidrokortizonacetata za primenu na koži, uglavnom kremovi, godinama su na režimu izdavanja bez lekarskog recepta: u SAD preparati hidrokortizona do 0,5 %, u Švedskoj do 1 % (pakovanje do 20 g), a u Nemačkoj do 0,25%, uz uslov da farmaceut da pacijentu određena uputstva za upotrebu (25).

Lokalni farmaceutski oblici hidrokortizona (u koncentraciji od 0,25 – 1 %, a najčešće 1%), izrađuju se kao: **masti, lifofilni** (masni) ili

**hidrofilni kremovi.** Posebno je značajna podloga/nosač za delovanje hidrokortizona, pošto je utvrđeno da njegovo inkorporiranje u hidrofilne (u/v) kreme, optimiziranog sastava dovodi do trenutnog oslobađanja lekovite supstance, i brze penetracije hidrokortizona u gornje slojeve kože. Masna faza ovih kremova sadrži sastojke koji poboljšavaju penetraciju hidrokortizona, kao što su izopropilmiristat i deciloleat. Tako se u kremu stvara rezervoar, iz koga se hidrokortizon kontinuirano oslobađa u dublje slojeve kože (26).

Hidrokortizon se može izrađivati u obliku ulje u vodi (u/v) **emulzije za kožu**, koja se lako aplikuje, nije masna, ne isušuje kožu i brzo oslobađa hidrokortizon (25).

Maibach i saradnici (26) su 1996. godine vršili ispitivanje koliko puta dnevno treba da se aplikuje krem hidrokortizona 1 % (jednom, dva ili tri puta) da bi se ostvarilo delovanje i kakvo je prodiranje kortikosteroida u kožu, kada je krem sa njim aplikovan više od jedanput u toku dana.

Optimalno doziranje lekova za lokalnu primenu kortikosteroida je teško utvrditi, ali je dokazano da nanošenje lokalnih kortikosteroida na kožu više puta u toku dana, može znatno da poveća prodiranje ovih lekovitih supstanci u kožu, o čemu treba voditi računa, čak i kod hidrokortizona, koji ima najslabije delovanje (26).

Krem ili mast hidrokortizona može da se koristi bez straha, i kod dece, ali se mora primenjivati prema upustvu, u tankom sloju i u kontinuitetu do 7 dana. Najnovije preporuke za upotrebu lokalnih kortikosteroida kod dece sa atopskim dermatitisom, sugeriraju primenu jedan do dva puta dnevno i uz kontinuiranu upotrebu emolijentnih kremova (27, 28). Emolijentni preparati mogu da sadrže **olidokanol**, veoma efikasan u smanjenju svraba.

Mast hidrokortizona se aplikuje kod dermatoza sa suvom kožom koja se peruta, a krem hidrokortizona se predlaže kod dermatoza koje su praćene vlaženjem kože.

Poboljšanje efekata lokalnih preparata hidrokortizona može se postići kada se koža, pre nanošenja leka, navlaži vodom.

### **Rok upotrebe magistralnih lekova**

Rok upotrebe industrijski izrađenih, **gotovih lekova**, obeležava se na vidnom mestu na pakovanju svakog gotovog leka, datumom (mesec i godina) do koga je očuvana stabilnost preparata. Za određivanje ovog roka trajanja, potrebno je sprovesti detaljna ispitivanja, tj. studije stabilnosti, prema predviđenim protokolima.

Za **magistralne preparate**, određuje se period (dani, meseci) od početka upotrebe leka u toku koga je očuvana stabilnost. Magistralni lekovi se, skoro

uvek, primenjuju neposredno nakon izrade. Zato su kriterijumi za određivanje roka upotrebe magistralnih preparata često drugačiji od onih koji su proizvedeni u industriji. Smatra se da je bez kompleksnih studija gotovo nemoguće proceniti dugotrajnu stabilnost izrađenih magistralnih lekova, a posebno kada se kombinuje više preparata. Zato je najoptimalnije rešenje da se farmaceut pridržava standardnih receptura za određene farmaceutske preparate koje se mogu naći u NRF (14, 15) ili drugim propisima (7) čije monografije sadrže i podatke o roku upotrebe.

U slučaju da se za izradu magistralnih lekova, odnosno razblaživanje gotovih lekova sa kortikosteroidima koriste **komercijalne podloge** i njima dodaju odgovarajuće supstance, kvalitet i rok upotrebe takvih preparata bi mogao da bude sporan, osim ako proizvođač podloge, ponudi savete i preporuke do kojih je došao prethodno sprovedenim ispitivanjima kompatibilnosti i stabilnosti (5, 6, 8, 9, 11, 20).

Ako postoje bilo kakve sumnje u kvalitet komercijalne podloge i preparata izrađenog sa njom, ne preporučuje se izrada magistralnih lekova sa tim podlogama. Rok trajanja/upotrebe preparata zavisi od sledećih faktora: materijala za pakovanje, uslova čuvanja, prirode lekovite supstance i mehanizma njene oksidacije, upotrebljenog konzervansa, trajanja terapije. Za određivanje roka upotrebe magistralnih lekova preporučuje se korišćenje literaturnih podataka, informacija koje daju proizvođači lekova i farmakopejskih monografija (4, 7, 13, 14).

NRF daje preporuke za najduži rok trajanja, najčešće izrađivanih dermatoloških preparata pakovanih u višedozne kontejnere, kada se izrađuju u sledećim farmaceutskim oblicima: masti, kremovi, gelovi, vodeni rastvori, emulzije i suspenzije za kožu (14), što je prikazano u Tabeli I.

Britanska farmakopeja (22) preporučuje da kremovi industrijske proizvodnje koji su razblaženi u apoteci, moraju da se upotrebe u toku 14 dana od izrade, što se mora označiti na signaturi, prilikom izdavanja krema.

**Tabela I** Preporuke NRF za najduži rok upotrebe fizički i hemijski stabilnih dermatoloških preparata pakovanih u višedozne kontejnere (14)

**Table I** NRF recommendations for the longest shelf life of physically and chemically stable dermatological preparations packed in the multiple-dose containers (14)

<b>Farmaceutski oblik i odgovarajući kontejner</b>	<b>Rok upotrebe (nakon otvaranja kontejnera)</b>
<b>Hidrofobne masti, hidrofobni gelovi</b> Staklena teglica (retko) Plastična kutija Tuba	6 meseci 3 godine 3 godine
<b>Hidrofilni kremovi, hidrofilni gelovi</b> Staklena teglica (retko), sa konzervansima Plastična kutija, sa konzervansima Tuba, sa konzervansima Staklena teglica (nikad), bez konzervansa Plastična kutija, bez konzervansa Tuba, bez konzervansa	1 mesec 6 meseci 1 godina - 1 nedelja 1 nedelja
<b>Lipofilni (hidrofobni) kremovi</b> Staklena teglica (retko), sa konzervansima Plastična kutija, sa konzervansima Tuba, sa konzervansima Staklena teglica (nikad), bez konzervansa Plastična kutija, bez konzervansa Tuba, bez konzervansa	1 mesec 6 meseci 1 godina - 1 mesec 1 mesec
<b>Vodeni rastvori, emulzije, suspenzije</b> sa konzervansima bez konzervansa	6 meseci 1 nedelja

## Kapi i masti za oči sa kortikosteroidima

Sa kortikosteroidima se u farmaceutskoj industriji, ali i apoteci izrađuju: **kapi za oči u obliku vodenih rastvora** (sa deksametazonom, betametazonom). **Kapi za oči** u obliku **vodenih suspenzija** ili **uljanih suspenzija** izrađuju se od slabo rastvorljivih lekovitih supstanci, gde spadaju i kortikosteroidi.

Brzina oslobađanja lekovite supstance - kortikosteroida određuje brzina rastvaranja na površini čestica čvrste faze, što prvenstveno zavisi od disperznog sredstva preparata (voda za injekcije ili sterilna biljna / sintetska ulja). Glavni problem pri izradi kapi za oči – suspenzija je ograničiti **veličinu čestica** lekovite supstance, tj. kortikosteroida (manja od 10  $\mu\text{m}$ ) kako bi se izbegli mehanički nadražaji oka i olakšalo rastvaranje, odnosno osigurali očekivani terapijski efekti. Iritacija oka česticama lekovite supstance neadekvatne veličine izaziva pojačano izlučivanje suza i brzo uklanjanje leka sa površine oka (29).

U praksi se izrađuju kapi **za oči - vodene suspenzije** sa deksametazonom ili deksametazon kombinovan sa antibioticima, ili kapi za oči - **uljane suspenzije** sa hidrokortizonom koji je kombinovan sa oksitetraciklinom (dozira se svakih 1-2 sata u akutnoj fazi, a kasnije svaka 3-4 sata).

## Literatura

1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Sl. Glasnik R Srbije 84/2004.
2. Allen LV Jr. The art, science and technology of pharmaceutical compounding, Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1998.
3. Loyd VA. Basics of Pharmaceutical Compounding. Int J Pharm Comp - The Annals of pharmacotherapy 2003; 37 (10): 1526-1528.
4. USP 30/NF 25: [1075] Good Compounding Practices, [795] Pharmaceutical Compounding-Nonsterile Preparations: 511-514; 330-334. United States Pharmacopeial convention. Inc. 2006.
5. Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release. JDDG 2007; 5: 367-383.
6. The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> ed., Royal Pharmaceutical Press, London, 1994.
7. Jew KR, Mullen JR, Soo-Hoo W. Extemporaneous Formulations. American Society of Health-System Pharmacists, 2003.
8. Vuleta G. Farmaceutska tehnologija sa biofarmacijom, Priručnik za praktičnu nastavu: Emulzije, suspenzije, polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu, Nauka, Beograd, 2007.
9. Wolf B, Finke I, Satler H. Untersuchungen zur Kompatibilität von wirkstoffhaltigen Dermatika mit zusätzlich eingearbeiteten Wirkstoffen; Glucokortikosteroidhaltige Salbe, Creme, Fettsalbe. Pharmazie 1994; 49: 350-353.

10. Wolf B, Finke I, Satler H. Basisdermatika von Typ W/O and O/W mit ein oder mehreren Wirkstoffen, *Pharmazie* 1996; 51: 966-970.
11. Thoma K, Holzmann Ch, Oberkotter E. Stabilitätsuntersuchung der Dermatika-Grundlagen des DAB und des DAC, *Pharmazie* 1998; 53: 413-417.
12. *Formularie Therapeutique Magistral*, edition-Pharmaciens, 2003.
13. *Deutscher Arzneimittel – Codex*, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn *Deutscher Apotheker-Verlag*, Stuttgart, 2001.
14. *Neues Rezeptur – Formularium (NRF)*, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn *Deutscher Apotheker – Verlag*, Stuttgart, 2001.
15. *Neues Rezeptur – Formularium (NRF) Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verlag* Eschborn: Govi-Verlag, 2005.
16. *Formularium Slovenicum 2.0 Slovenski dodatek k Evropski Farmakopeji*, druga izdanja 2005, Prezent d.o.o., Ljubljana, 2005.
17. Milić J, Parojčić D. Kratak izveštaj sa 66. FIP kongresa (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2006) – Brazil. *Arh. farm.* 2006; 56 (6): 1067-1070
18. *Deutsches Arzneibuch 10*, *Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart Govi – Verlag GmbH*, Frankfurt, 1991.
19. *Deutsches Arzneibuch 2004 (DAB 2004) Amtliche Ausgabe*, *Deutsches Apotheker Verlag*, Kunststoff, 2004.
20. Wolf G. Rezepturgrundlagen, *DAZ* 2000; 140 (35): 51-58.
21. Neidel D. Perspektive Rezeptur in Thüringer Apotheken. *Dtsch Apoth Ztg* 2003; 143: 4660-4667.
22. *British Pharmacopoeia 1998*, Her Majesty's Stationery Office, London 1998.
23. Voigt R. *Pharmazeutische Technologie*, *Deutscher Apotheker Verlag*, Stuttgart 2000.
24. Voigt J. Hydrocortison – Topica, *Deutsche Apotheker Zeitung* 1997; 137 (8): 43-46.
25. Stein L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, July 2005.
26. Lagos & Maibach. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *British J Dermatol* 1998; 139: 763-766.
27. *Atopic eczema in children*, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2007.
28. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical cortocosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use, *British J Dermatol* 2005; 152: 130-141.
29. Hecht G. *Ophthalmic Preparations*. U: Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*, A.R. Gennaro, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.

# **Magistral (galenic) corticosteroid drugs**

**Gordana Vuleta, Snežana Savić**

Institute of Pharmaceutical technology and Cosmetology  
Faculty of Pharmacy, Belgrade

---

## **Summary**

Magistral/galenic drugs/preparations with corticosteroids are commonly prepared for application to the skin or eye in following pharmaceutical forms: ointments, creams or gels for the skin, as well as eye drops and ointments. For semisolid pharmaceutical forms with corticosteroids for skin or eye application, the choice of base for a corticosteroid adequate incorporation is of a paramount importance.

In the practice, pharmacist is requested to dilute an industrial drug, when he could select an official (of pharmacopoeial quality) or so called "ready to use", an industrial base. Also, physicians require in their prescriptions combining of corticosteroid industrial drugs with one or more drug substances, thus pharmacist is expected to prepare galenic drug which is adjusted to individual patient's needs.

In the pharmacy, preparation of pharmaceutical forms with suspended corticosteroid should be performed using the micronized drug powder. In that way, it is possible to make the galenic drug of an appropriate quality and stability, with expected therapeutic effect.

**Key words:** Magistral/galenic drugs, corticosteroids, hydrocortisone, ointments, creams, bases, emollients.

---