

Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost

Gordana Vuleta*, Ivana Pantelić, Snežana Savić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu –
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Gordana Vuleta; gocka@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Činjenica da je većina registrovanih lekova dostupna u jednoj dozi/jačini i farmaceutskom obliku, dovela je do redefinisavanja značaja izrade magistralnih i galenskih lekova, posebno za potrebe terapije dermatoloških oboljenja. Iako su znanja i veštine farmaceuta vezane za izradu magistralnih lekova unapređivane tokom godina, i zemlje sa razvijenom farmaceutskom industrijom postaju svesne značaja koncepta individualizacije terapije i rade na pripremi odgovarajućih dokumenata. Jedan od novijih dokumenata donet u EU sa ciljem uređenja ovog dela farmaceutske prakse je *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*.

Značaj izrade magistralnih lekova naročito je izražen u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije, praćenih suvom kožom i svrabom. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta, obezbeđuje se dovoljna količina leka (potreba od oko 250 g preparata nedeljno) u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbeći potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova za lokalnu terapiju kod dece, naročito česta kod primene kortikosteroidnih kremova. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, koja na koži bolesnika treba da ostvari emolijentno dejstvo, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima.

Ključne reči: magistralni lek, galenski lek, Rezolucija CM/ResAP(2011)1, kortikosteroidi, emolijentna podloga

Uvod

Kao rezultat opšteg tehnološkog napretka, preuzimanjem odgovornosti za proizvodnju većine lekova, farmaceutska industrija je svojim radom obezbedila ujednačen kvalitet, efikasnost i bezbednost lekova na tržištu, uz kontinuiranu primenu novih supstanci i opreme, i uvođenje različitih, inovativnih farmaceutskih oblika. Ipak, organizacija proizvodnje velikih šarži lekova, učinila je da su određene lekovite supstance na tržištu dostupne svega u jednoj dozi/jačini, odnosno jednom farmaceutskom obliku, na taj način ograničavajući mnoge pristupe lečenju. U današnje vreme, dostupni registrovani lekovi često ne zadovoljavaju potrebe individualnih pacijenata, čime se ističe značaj znanja i veština farmaceuta prilikom izrade različitih magistralnih i galenskih lekova (1).

Prema *Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima* Republike Srbije (Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012) **magistralni lek** je definisan kao lek izrađen u apoteci po receptu (formuli) za određenog pacijenta, odnosno korisnika (2). U suštini, magistralni lek/preparat je izrađen iz lekovitih (aktivnih) i pomoćnih supstanci proverenog, propisanog kvaliteta za određenog korisnika, prema pojedinačnom receptu. Nasuprot tome, **galenskim lekom** smatra se onaj izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji, u malim serijama (najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji). Izrada magistralnih i galenskih lekova ne smatra se proizvodnjom, u smislu ovog Zakona (2). Izrada galenskih lekova bliže je regulisana *Pravilnikom o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini* (Sl. glasnik RS, br. 85/2011) i *Pravilnikom o uslovima za izradu galenskih lekova* (Sl. glasnik RS, br. 10/2012) (3,4).

Pošto je broj magistralnih lekova u svakodnevnom radu apoteke sve manji, mnogi smatraju da je preskupo održavanje odgovarajućih laboratorija u apoteci, kao i potreba za većim brojem neophodnih supstanci, pa imamo situaciju da veliki broj apoteka nije u mogućnosti da izradi magistralni lek. U svetu, u kome je profit osnovna mera za sve, po kome funkcioniše i farmaceutska industrija, nemilosrdno se gase pogoni u kojima se proizvode oni lekovi koji više nisu profitabilni, i ne pitajući da li su potrebni. Zato je razumno očekivati da će se u budućnosti obezbeđenje pogodne terapije u velikoj meri oslanjati na znanja i veštine farmaceuta, koji će deo lekova izrađivati za pojedinačnog bolesnika, jer neki lekovi više neće biti dostupni. Treba istaći i činjenicu da u nekim zemljama zapadne Evrope (posebno Nemačka, Austrija, Holandija, Belgija, Francuska) s ponosom ističu dugogodišnje pozitivno iskustvo u izradi magistralnih i galenskih lekova, ili apotekare koji su stvorili recepture po kojima se izrađuju određeni oblici ovih lekova u apoteci.

Praksa izrade lekova u apoteci, kao i problemi koji prate ovu temu, godinama su interesantni i o njima se intenzivno diskutuje na stručnim skupovima, kao i na

kongresima FIP-a (*International Pharmaceutical Federation*). Još na FIP-ovom kongresu 2006. godine u Brazilu, poseban satelitski simpozijum bio je posvećen magistralnim i galenskim lekovima, uslovima njihove izrade i ispitivanja kvaliteta (5). FIP 2009. godine, održan je u Istanbulu (Turska), kada je ponovo velika pažnja posvećena izradi magistralnih lekova (6). Uočeno je da su problemi vezani za izradu magistralnih lekova veoma slični među zemljama učesnicama, a značaj izrade apostrofirali su svi učesnici. Zaključeno je da je izradu magistralnih lekova najbolje definisati dokumentima kao što su Dobra apotekarska praksa i Dobra laboratorijska praksa, dok u nekim zemljama postoji i **Dobra praksa u izradi magistralnih lekova** (eng. ***Good Compounding Practice***). Predstavnici ovog međunarodnog udruženja kontinuirano ističu potrebu za usavršavanjem izrade magistralnih lekova, iako globalno, statistički podaci beleže izvestan pad ukupnog broja izdatih magistralnih lekova godišnje. Kao razlog tome navodi se podatak da mladi lekari nedovoljno poznaju oblast magistralnih lekova, te ih stoga ređe i propisuju (6).

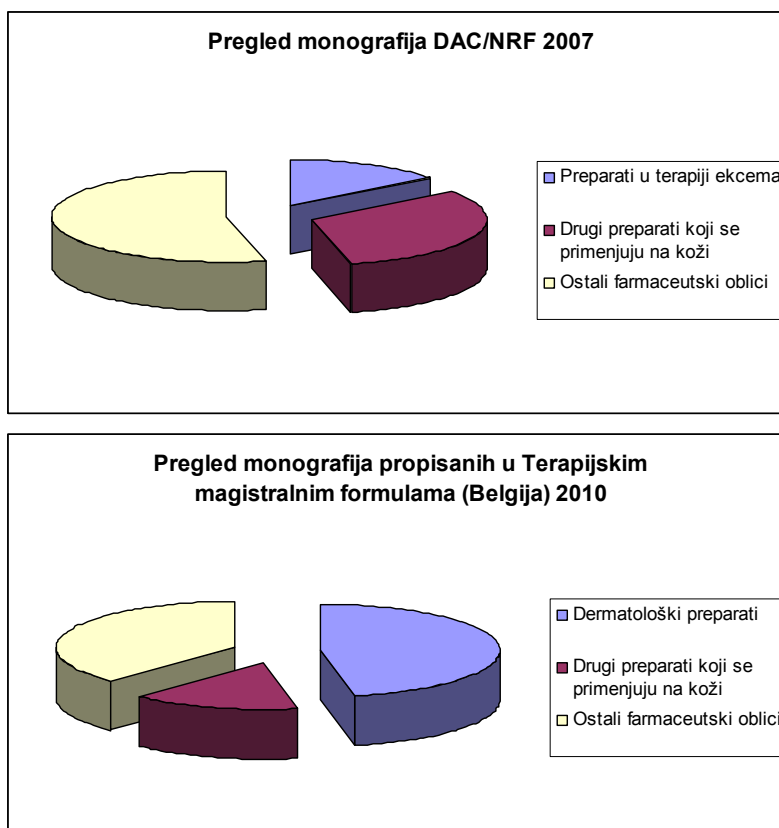
U skladu sa prethodno navedenim, i na predstojećem FIP-u koji će se održati septembra 2013. godine u Dublinu (Irska) jedna sesija biće posvećena značaju izrade lekova pod nazivom *The role of compounding in closing therapeutic gaps*, na kojoj će se, između ostalog, govoriti i o izradi dermatoloških lekova (7). Očigledno je da ova uticajna organizacija već niz godina svojim aktivnostima stimuliše interesovanje struke za magistralnom izradom lekova, i u tom smislu kontinuirano razvija odgovarajuća znanja i veštine farmaceuta.

Međutim, činjenica je da izrada magistralnih lekova nije ista kao pre nekoliko decenija. Farmaceuti na raspolaganju imaju mnogo veći broj lekovitih i pomoćnih supstanci, ali i raznovrsnog pribora i opreme, a konačno i savremenijih farmaceutskih oblika, čije poznavanje čini farmaceuta značajnim članom svakog tima zdravstvenih profesionalaca.

Kao što je već pomenuto, u današnjoj apotekarskoj praksi sve ređe se propisuju magistralni lekovi, a najveći broj propisanih recepata dolazi od specijalista dermatologije (Slika 1), prvenstveno usled toga što određene kombinacije lekovitih supstanci u registrovanim lekovima nisu dostupne. Takođe, za mnoge pedijatrijske pacijente ne postoje registrovani lekovi u adekvatnoj dozi za dete određene starosne dobi ili u odgovarajućem farmaceutskom obliku, zbog čega roditelji obilaze brojne apoteke, u nemogućnosti da se za njihovo dete izradi odgovarajući lek. Osim navedenog, potreba za propisivanjem magistralnih ili galenskih lekova najčešće nastaje kao rezultat:

- ograničenog izbora doza/jačina lekovitih supstanci u registrovanim lekovima
- ograničenog izbora dostupnih farmaceutskih oblika

- nepostojanja odgovarajuće kombinacije dve ili više lekovitih supstanci u istom farmaceutskom obliku
- potreba specifičnih populacija pacijenata (pedijatrijska, gerijatrijska, pacijenti na biološki-identičnoj hormonskoj terapiji i dr.)
- lekovi za retke bolesti (tzv. *orphan* lekovi), koje koristi mali broj pacijenata, pa njihova proizvodnja nije isplativa farmaceutskoj industriji
- u slučaju nestašice određenih registrovanih lekova na tržištu
- rastuće populacije pacijenata/korisnika osetljivih na određene supstance iz registrovanih lekova ili drugih proizvoda (konzervansi, emulgatori, boje i dr).



Slika 1. Uporedni prikaz zastupljenosti odabranih monografija u novijim svetskim dodacima farmakopejama (8,9).

Figure 1. Comparative review of the availability of selected monographs in international formularies (8,9).

Značaj izrade magistralnih i galenskih lekova prepoznaju i razvijene zemlje, što se ogleda u intenzivnom uvođenju odgovarajućih dokumenata i radnih tela čiji je cilj da uredi ovaj deo farmaceutske prakse (Tabela I).

Tabela I Pregled najnovijih dokumenata koji uređuju izradu magistralnih i galenskih lekova u SAD i zemljama EU.

Table I Review of the latest documents related to preparation of magistral and galenic drugs in USA and EU.

Zemlja	Naziv dokumenta/radnog tela	Napomena
SAD	The National Association of Boards of Pharmacy (NABP) Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies Model Rules for Sterile Pharmaceuticals	
	Poglavlje <795> Pharmacy Compounding – Nonsterile Preparations	USP-NF
	Poglavlje <797> Pharmacy Compounding – Sterile Preparations	USP-NF
	Poglavlje <1163> Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding	USP-NF
	Guide for the Compounding Practitioner	USP-NF
EU	Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients	

Čak i visokorazvijene zemlje poput SAD ne osporavaju značaj izrade magistralnih lekova. Poglavlje <797> Američke farmakopeje (10) definiše tri kategorije izrade magistralnih lekova: jednostavnu, umereno složenu i složenu. *Jednostavnom* se smatra izrada onih magistralnih lekova koji poseduju odgovarajuću monografiju u farmakopeji, ili se izrađuju rekonstituisanjem ili modifikovanjem registrovanog leka uz dodatak jednog ili više sastojaka, prema uputstvu proizvođača. *Umereno složenoj* izradi lekova često prethode specifični proračuni u cilju definisanja potrebnih količina supstanci, ili je u pitanju izrada preparata čija stabilnost nije dokumentovana. *Složena* izrada lekova obično zahteva specijalnu obuku, radni prostor, pribor/opremu i procedure koji će obezbediti željeni terapijski ishod (1).

Prema tome, iako je uvođenje savremenih farmaceutskih oblika i drugih inovativnih formulacija lekova preko potrebno, izrada magistralnih preparata ne sme biti zapostavljena jer je to aktivnost od vitalnog značaja, kako u primarnoj zdravstvenoj

zaštiti, tako i u bolničkim apotekama koje saraduju sa lekarima tokom kliničkih ispitivanja, ili koje primenjuju lekove za retke bolesti (eng. *orphan drugs*).

Izrada lekova u EU – Rezolucija CM/ResAP(2011)1

Kvalitet lekova u zemljama Evrope, potpisnicama Konvencije o izradi Evropske farmakopeje (Ph. Eur.), regulisan je monografijama Ph. Eur. i rezolucijama Komiteta za javno zdravlje (danas Komitet ministara). Rezolucija Evropske komisije (eng. *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*) o obezbeđenju zahteva za kvalitet i bezbednost lekova izrađenih u apotekama za potrebe pojedinačnih pacijenata usvojena je od Komiteta ministara Veća Evrope na 1103. zasedanju održanom 19.1.2012. godine (11). Komitet ministara je sačinjen od članova zemalja potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje, a Srbija je potpisnica pomenute konvencije. U Rezoluciji se podvlači primena, gde je to moguće, međunarodnih standarda, kao što su standardi razvijeni od SZO i PIC/S (eng. *The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*). Rezolucija CM/ResAP(2011)1 predstavlja veliki napredak u zaštiti bezbednosti pacijenata, tj. treba da spreči razliku u kvalitetu između registrovanih i magistralnih lekova.

Konstatuje se i da izrada magistralnih lekova nije usaglašena širom Evrope i da je to u nadležnosti država potpisnica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje, uz naglasak da magistralni preparati moraju ispunjavati zahteve za bezbednost pacijenata i postizanje terapijskog cilja, kao i posebne zahteve koji se odnose na kvalitet, bezbednost i efikasnost, a da se za njih ne traži dozvola za stavljanje leka u promet.

U Rezoluciji CM/ResAP(2011)1 se preporučuje da u cilju izbegavanja razlika u kvalitetu i bezbednosti farmaceutskih preparata izrađenih u apotekama i onih proizvedenih u industriji, vlade država potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje treba da usklade svoje propise sa principima postavljenim ovom rezolucijom, kao što su: efikasnost magistralnih preparata i odgovornost zdravstvenih radnika; proces izrade; dokumentacija proizvoda; označavanje; usklađenost sa farmakopejskim zahtevima; rekonstitucija lekova u zdravstvenim ustanovama; akreditacija apoteka/dobijanje ovlašćenja za rad u domenu izrade lekova; transparentnost i bezbednost; racionalna upotreba; nadzor; komunikacija sa pacijentima i informisanje pacijenata; distribucija farmaceutskih preparata i dr. U cilju primene Rezolucije CM/ResAP(2011)1, države potpisnice Rezolucije o izradi Evropske farmakopeje moraće je dopuniti praktičnim uputstvima, uzimajući u obzir nacionalne propise.

U dodatku Rezoluciji CM/ResAP(2011)1 se govori o:

1. području primene, i naglašava da se ona odnosi samo na lekove za humanu primenu, a ne obuhvata medicinska sredstva i kozmetičke proizvode; odnosi se na farmaceutske preparate koji nisu oficinalni, odnosno preparate koji se primenjuju za pojedinačnog pacijenta u apotekama i bolničkim apotekama, uključujući i rekonstituciju lekovitih preparata u zdravstvenim ustanovama;
2. definicijama, koje se odnose na: pripremu sterilnih lekovitih preparata (infuzioni rastvori, preparati citotoksičnih lekova ili preparati za totalnu parenteralnu ishranu), Dobru distributivnu praksu (GDP, Directive 94/C63/03), Dobru proizvodnu praksu (GMP, Directive 2003/94/EC), Dobru praksu u pripremi lekova (PIC/S, GPP) i vodič za dobru praksu pripreme farmaceutskih preparata u zdravstvenim ustanovama, u okviru Konvencije o farmaceutskoj inspekciji i saradnji – *Guide* PE010 i objašnjenje pojma rekonstituisanje (postupak koji se izvodi kako bi se omogućilo korišćenje ili primena leka, koji je registrovan na tržištu, u skladu sa uputstvom navedenim u sažetku karakteristika leka ili uputstvu za pacijenta);
3. efikasnosti magistralnih preparata i odgovornosti zdravstvenih radnika - podrazumeva obavezu farmaceuta da po prijemu recepta za magistralni lek, prvo utvrdi da li postoji farmaceutski ekvivalent na domaćem tržištu, i ako postoji, uvek ga izda, a ako nije dostupan taj lek, izradi magistralan preparat;
4. proces izrade preparata u apoteci, koji se sprovodi uz primenu odgovarajućih sistema obezbeđenja kvaliteta. Pre izrade preparata u apoteci, uvek treba sprovesti procenu rizika, kako bi se definisao nivo sistema obezbeđenja kvaliteta koji treba primeniti pri izradi leka.

Prema modelu za procenu rizika u ovoj rezoluciji razlikuju se: "visoko rizični proces izrade" – za koji se preporučuje korišćenje GMP smernica, kao reference za odgovarajući sistem kvaliteta, pošto je faktor rizika veći od 100, i "nisko rizični proces" u okviru kog se koriste PIC/S i GPP smernice, a faktor rizika je manji od 100. Navodi se da je moguće koristiti i druge vodiče sa ekvivalentnim sistemom kvaliteta, u zavisnosti od nacionalnih propisa i vodiča.

Prema dodatku Rezoluciji CM/ResAP(2011)1, pravilno obeležavanje magistralnih lekova je suštinsko za bezbednost pacijenta. Signatura treba da sadrži i sledeće podatke o leku:

- a) naziv, adresu i telefonski broj apoteke koja izdaje lek
- b) naziv i adresu apoteke koja je izradila lek
- c) ime preparata, ako je primenjivo
- d) potpun kvalitativni sastav i količine aktivnih supstanci

- e) serijski broj, ako je primenjivo
- f) datum isteka roka trajanja i informacije o ograničenjima upotrebe
- g) specijalni uslovi skladištenja i predostrožnosti rukovanja
- h) uputstvo za upotrebu, upozorenja i predostrožnosti
- i) put primene.

Takođe, predlaže se uspostavljanje odgovarajućih nacionalnih propisa u cilju transparentnosti procesa izrade ove vrste lekova (npr. postojanje liste sa nazivima apoteka koje izrađuju magistralne preparate). Inspekcija treba da kontroliše uslove za izradu magistralnih preparata, a ako nisu ispunjeni uslovi, treba da zabrani izradu i izdavanje magistralnih lekova.

Magistralni i galenski lekovi u terapiji ekcema

Dermatitisi/ekcemi su inflamatorna stanja kože različite etiologije koja značajno utiču na kvalitet života pacijenata, koji se stoga često obraćaju farmaceutu za savet. Osim vidljivim promenama na koži (eritem, vezikule, skvame, kruste), ova oboljenja su često praćena intenzivnim svrabom i iritacijom, koji utiču na kvalitet sna pacijenata, a terapija zahteva učestalu primenu odgovarajućih lekova (12). Savremena terapija zasniva se na istovremenoj primeni više preparata/lekova sa ciljem lečenja i zaštite/obnavljanja kožne barijere, imajući u vidu imunopatogenezu konkretne vrste ekcema (13,14). S obzirom da se terapija ekcema zasniva na ublažavanju svraba, oporavljanju kožne barijere i tretmanu postojeće inflamacije, dermatolog može propisati magistralne ili galenske lekove koji najčešće sadrže lekovite supstance iz grupe kortikosteroida, inhibitora kalcineurina, antihistaminika i antibiotika.

Kortikosteroidi za primenu na koži

Lokalna primena kortikosteroida prvi je izbor u terapiji ekcema. Iako se u literaturi mogu naći oprečna mišljenja, najnoviji podaci govore da antiinflamatornu terapiju treba primenjivati na prethodno hidriranu kožu, naročito kada je reč o mastima kao izabranom farmaceutskom obliku (15). Kortikosteroidne **masti ili lipofilni/hidrofobni kremovi** se uobičajeno propisuju, s obzirom da pružaju uniformnu prekrivenost kože i efikasnu penetraciju lekovite supstance, uz povremene prekide terapije, kad god je to moguće, u cilju umanjenja neželjenih efekata primene kortikosteroida na koži (atrofija kože, teleangiektazije, strije i dr). Za osetljive delove tela (lice, vrat, pazuh) trebalo bi koristiti kortikosteroide niske potentnosti poput hidrokortizona 1% u obliku hidrofilnog krema (13). Ne sme se zaboraviti da je razlika u potentnosti kortikosteroida značajna, te da je, primera radi, klobetazolpropionat mast 0,05% oko 1800 puta potentniji od hidrokortizona 1% u istoj podlozi (12).

Lokalni kortikosteroidni preparati se prema registracionoj dokumentaciji izdaju na recept u različitim farmaceutskim oblicima, ali se lokalni preparati hidrokortizona (hidrokortizonacetat, koncentracije 0,1-1%) u nekim zemljama mogu izdavati i bez lekarskog recepta (SAD, Švedska, Nemačka). Smatra se da imaju minimalni rizik od pojave neželjenih dejstava i farmaceut ih može izdati bez recepta, za različite kožne promene, gde su indikovani kortikosteroidi blagog dejstva.

Iako je kao dobar korastvarač i ubrzivač penetracije uobičajen sastojak magistralnih i registrovanih kortikosteroidnih lekova, prema najnovijim preporukama *Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju (EADV)*, primenu **propilenglikola** u preparatima namenjenim za tretman ekcema kod dece mlađe od 2 godine treba izbegavati (15). S obzirom da su ova stanja praćena kompromitovanom kožnom barijerom, strogo se mora voditi računa o izboru pomoćnih materija.

U nedostatku odgovarajuće jačine/koncentracije izabranog kortikosteroida, lekari često pribegavaju praksi razblaživanja odgovarajućih registrovanih lekova (16,17). Ipak, savremena stručna literatura taksativno navodi sledeće činjenice koje se prethodno moraju razmotriti (1):

1. Da li postoji mogućnost da razblaživanjem registrovanog leka dođe do određenih interakcija između primenjenih pomoćnih materija i/ili kompromitovanja efikasnosti leka?
2. Kako proces razblaživanja utiče na pH vrednost leka? Kada se kao izvor lekovite supstance koriste registrovani lekovi tipa rastvora, neophodno je uporediti pH vrednost početnog rastvora i izrađenog magistralnog leka. Ukoliko se pH vrednost značajno razlikuje (reda veličine 2-3 pH jedinice), ne može se isključiti uticaj promene pH vrednosti na rastvorljivost i stabilnost lekovite supstance. Ipak, nekada prisustvo pufera u sastavu registrovanog leka može stabilisati pH vrednost izrađenog, magistralnog leka.
3. Da li postoji mogućnost određivanja sadržaja lekovite supstance? Ukoliko se izrađuju veće serije lekova, savetuje se određivanje sadržaja lekovite supstance kako u polaznom, registrovanom leku, tako i u izrađenom leku čiji sadržaj treba da bude u opsegu od 90 do 110% od deklarisanog sadržaja lekovite supstance.
4. Da li je registrovani lek sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance? Iako se ovo pitanje uobičajeno ne odnosi na problem razblaživanja kortikosteroida, farmaceutske oblike sa modifikovanim oslobađanjem ne bi trebalo koristiti prilikom izrade magistralnih lekova, osim ukoliko pogodnost takve primene nije posebno naglašena ili dokumentovana.
5. Da li apoteka vodi urednu dokumentaciju o izradi takvih lekova? Kada se prilikom izrade magistralnih lekova koriste registrovani lekovi, neophodno je u odgovarajućem obrascu navesti i naziv proizvođača, broj serije i rok upotrebe

upotrebljenog leka. Ovo je od izuzetne važnosti u slučaju primene generičkih lekova koji se, zavisno od proizvođača, na tržištu mogu nalaziti formulisani sa različitim pomoćnim materijama.

6. Da li se razblaživanjem registrovanog leka može izraditi potrebna količina magistralnog leka za datog pacijenta? Prilikom određivanja potrebne količine leka za predviđeno trajanje terapije, masa/volumen pakovanja registrovanog leka često može biti ograničavajući faktor.
7. Konačno, ali ne i manje važno, da li upotreba registrovanog leka kao izvora za dobijanje lekovite supstance dovodi do značajnog povećanja cene magistralnog leka, u poređenju sa izradom uz primenu čiste lekovite supstance?

U poslednje vreme ne treba zanemariti ni sve veću zabrinutost pacijenata kojima je od strane dermatologa propisana lokalna primena kortikosteroida. Svest o potencijalnim neželjenim efektima rezultovala je širenjem tzv. **steroidne fobije** među pacijentima, pogotovu roditeljima obolele dece, što za posledicu obično ima neredovnu primenu leka (12,18). U tim slučajevima, od velikog značaja je savet farmaceuta o ispravnoj primeni ovih lekova (učestalost i količina koja se primenjuje), kako bi se osigurala komplijansa, uz malu verovatnoću ispoljavanja neželjenih efekata.

Inhibitori kalcineurina

Inhibitori kalcineurina su nesteroidni imunosupresivi koji su se pokazali efikasni u terapiji ekcema. Predstavnici - pimekrolimus (1% **krem**) i takrolimus (0,03% ili 0,1% **mast**) predstavljaju drugu liniju terapije ekcema. Imajući u vidu visoku cenu ovih lekovitih supstanci, obično se preporučuju pacijentima čija bi klinička slika zahtevala dugotrajnu primenu kortikosteroida (13). Komparativna studija ukazala je da efikasnost takrolimusa (0,1% m/m) odgovara efikasnosti mometazonfuroat krema 0,1% (19). Ipak, čest neželjeni efekat koji prati lokalnu primenu inhibitora kalcineurina je izraženo, ali prolazno pečenje kože i iritacija (13). Ukoliko je intenzitet pomenutih neželjenih dejstava neprihvatljiv za pacijenta, i utiče na pridržavanje propisane terapije, farmaceut može preporučiti primenu lidokain gela 5%, 20 minuta pre nanošenja preparata takrolimusa ili pimekrolimusa (17).

Imajući u vidu da su u pitanju supstance velike molekulske mase (> 800 kDa), mora se obezbediti odgovarajuća penetracija, zbog čega je izbor podloge od izuzetne važnosti (12). Primena takrolimus masti 0,03% i pimekrolimus krema 1% odobrena je od strane EMA i FDA za primenu kod pacijenata starijih od 2 godine, a masti takrolimusa 0,1% za starije od 15 godina (20,21). Iako su skoro objavljeni povoljni rezultati studija dugoročne bezbednosti (za takrolimus sprovedena je studija u trajanju od 4 godine, a za pimekrolimus 26 nedelja), rizik od nastanka raka kože uzrokovanog

primenom ovih lekova prilikom izlaganja UV zracima konstatovan je od strane FDA (tzv. *black box* upozorenje) (22).

S obzirom da je u Srbiji trenutno za dermatološku primenu registrovan samo pimekrolimus krem 1% (23), uprkos visokoj ceni datih lekovitih supstanci, u slučaju potrebe za terapijom takrolimusom, može se izraditi odgovarajući magistralan lek. U svetu je dostupna takrolimus mast (Protopic[®], Astellas, Irska), u kojoj je lekovita supstanca inkorporirana u relativno jednostavnu podlogu od tečnog parafina, čvrstog parafina, propilenkarbonata, belog mekog parafina/belog vazelina i pčelinjeg voska (24).

Tretman sekundarnih infekcija kože

Primećeno je da kod pacijenata sa dijagnozom ekcema često dolazi do pojave sekundarnih infekcija kože. Najčešće je izolovan *Staphylococcus aureus*, i to kod više od 90% pacijenata sa atopijskim dermatitisom, uz povećanu osetljivost na druge sojeve *Staphylococcus* i *Malassezia furfur* (12,15). Kako bi se izbeglo stvaranje rezistentnih sojeva, u slučaju prisustva sekundarne bakterijske infekcije, kratkotrajna lokalna i/ili sistemska terapija antibioticima se obično mora uključiti (13). Prema Cochrane-ovoj bazi podataka, koja se u svetu veoma ceni, korist od primene tzv. antibakterijskih sapuna ili lokalnih antiseptika (u ovom slučaju) nije dokazana (25). Naime, antiseptična aktivnost takvih proizvoda je kratkotrajna, a korisnije je obezbediti mehaničko uklanjanje bakterija i pojedinih krusti, primenom blagih sredstva za pranje i čišćenje kože.

S tim u vezi, Carr i saradnici ukazali su i na čestu pojavu kontaminacije samih preparata propisanih u terapiji ekcema (bilo lekova ili emolijentnih preparata), kao posledicu neodgovarajućeg korišćenja od strane pacijenta (npr. prislanjanje vrha tube uz inficiranu kožu prilikom istiskivanja dela preparata iz ambalaže). Iz tog razloga, pacijentima se može preporučiti da preparate čuvaju u frižideru, uz obavezno savetovanje o pravilnoj primeni leka kako bi se izbeglo kontaminiranje ambalaže i njenog sadržaja, čime se neminovno utiče na rok upotrebe datog preparata (18).

Ostale lekovite/aktivne supstance

Kratkotrajno ublažavanje svraba može se postići primenom magistralnih lekova sa ureom, kamforom, mentolom, kapsaicinom ili određenim lokalnim anestetikom (lidokain, polidokanol, ređe benzokain) (15,17). Pojedine studije ukazale su na uspešnu primenu kombinacije 2% polidokanola i 5% uree. Ovakvi preparati izrađuju se kao magistralni lekovi čak i u zemljama EU (15).

Potencijal primene natrijum-kromoglikata (kromolin-natrijum) u terapiji ekcema ispitan je u širokom opsegu koncentracija (0,2-10%), i različitim farmaceutskim oblicima (**vodeni rastvor za kožu, hidrofilni krem, mast**). Pokazano je da je

kombinovana primena natrijum-kromoglikata sa kortikosteroidima značajno efikasnija od monoterapije kortikosteroidima. Nedostatak registrovanih lekova sa ovom lekovitom supstancom u mnogim zemljama, potencira značaj izrade magistralnih lekova prilikom uvođenja novih terapijskih pristupa (22).

Izbor odgovarajuće podloge/baze kao nosača za lekovite supstance

Osim činjenice da mora biti prijatna za kožu, fizički i hemijski stabilna, kompatibilna sa kožom i lekovitim supstancama koje se u nju mogu inkorporirati, savremena podloga/baza mora posedovati i odgovarajuće biofarmaceutske osobine tj. da obezbedi nesmetano odvijanje osnovnih faza prolaska leka kroz kožu (oslobađanje, penetracija, permeacija, perkutana resorpcija) (26). S obzirom da je suva koža jedan od osnovnih simptoma ekcema, izabrana podloga, u tom slučaju, mora posedovati i emolijentan efekat. Emolijens ili emolijentna supstanca (lat. *emolientum*) je sredstvo za omekšavanje kože, ono koje čini da je koža meka i elastična (26).

Izbor pogodne emolijentne podloge dalje zavisi od individualnog stanja kože, doba dana, godišnjeg doba i dr. **Kombinacija krema i/ili emulzije/losiona tipa emulzije tokom dana, a masti uveče**, često je praktičan izbor, naročito kod adolescenata (12). Poznajući osobine dostupnih ekscipijenasa, farmaceut može izraditi odgovarajuću emolijentnu podlogu, koja sama ne sme usloviti pogoršanje stanja kože. Primera radi, ukoliko je potrebno izraditi emulzioni sistem (krem ili emulziju), poželjno je da bude stabilizovan nejonskim emulgatorima, a ne onim anjonskog tipa koji su poznati iritansi, kao što je natrijum-laurilsulfat (27).

Iako se u današnje vreme smatraju estetski neprihvatljivim od strane velikog broja pacijenata jer na koži ostavljaju sjajan, mastan i okluzivan film, masti obično obezbeđuju dobar emolijentni efekat smanjivanjem transepidermalnog gubitka vode. Takođe, s obzirom na odsustvo vode ili njen veoma mali sadržaj, masti se smatraju pogodnim izborom za pacijente osetljive na prisustvo konzervanasa (18). Estetski prihvatljivijim svakako se smatraju hidrofobni i hidrofilni kremovi. Farmaceut na raspolaganju ima veliki broj oficinalnih preparata, koji mogu biti pogodni emolijensi ili nosači odgovarajućih lekovitih supstanci. U Tabeli II naveden je primer hidrofobnog i hidrofilnog krema, koji se od strane dermatologa često propisuju u terapiji ekcema.

Konačno, prednost izrade emolijentnih podloga od strane farmaceuta leži i u činjenici da se na taj način pacijentu mogu izdati dovoljne količine preparata, s obzirom da se u tretmanu ekcema, zavisno od zahvaćene površine kože, prosečno potroši oko 250 g preparata nedeljno (15).

Tabela II Primeri oficinalnih preparata koji često nalaze primenu u terapiji ekcema (8,28,29).**Table II** Selected preparations frequently used in the management of eczema (8,28,29).

<i>Naziv</i>	<i>Sastav</i>		<i>Preporučena izrada</i>
Hydrophobe Basiscreme (DAC/NRF 2007)	Trigliceroldiizostearat	3,00	U prečišćenoj vodi se najpre rastvori kalijum-sorbat, a zatim i magnezijum-sulfat, limunska kiselina i glicerol, 85%. U pateni se pomešaju trigliceroldiizostearat, izopropil palmitat i Basisgel bez zagrevanja. Prethodno pripremljen rastvor se dodaje u patenu uz mešanje dok se ne dobije homogeni preparat.
	Izopropilpalmitat	2,40	
	Hidrofobni Basisgel DAC*	24,60	
	Kalijum-sorbat	0,14	
	Limunska kiselina, bezvodna	0,07	
	Magnezijum-sulfat, heptahidrat	0,50	
	Glicerol, 85%	5,00	
Voda, prečišćena do	100,00		
Zbog visokog udela vode i prisustva glicerola, izrazito hidratiše kožu bez izražene okluzije, zbog čega se primenjuje i kao 'prazna' podloga između dva tretmana kortikosteroidima.			
Urea, hidrofilni krem 5% i 10% (MF 2008)	Urea	5,00/10,00	Urea i mlečna kiselina se uz mešanje rastvora u vodenom rastvoru natrijum-laktata (50%). Rastvor se, uz mešanje, postepeno dodaje u nejonski hidrofilni krem i izradi homogeni preparat.
	Mlečna kiselina	1,00	
	Natrijum-laktat, rastvor 50%	4,00	
	Nejonski hidrofilni krem** do	100,00	
Upotrebljava se kod atopijskog dermatitisa, ekcema, ihtioza i hiperkeratoza; nanosi se 2-3 puta dnevno.			

* *Hidrofobni Basisgel DAC* sadrži polietilen (5 g) i tečni parafin (95 g).

** *Nejonski hidrofilni krem (MF 2008)* sadrži nejonsku emulgujuću mast (40 g), propilenglikol (10 g) i vodu, prečišćenu (50 g).

Izrada magistralnih i galenskih lekova – preporuke savremene stručne literature

Kao jedine zdravstvene radnike, školovane i odgovorne za izradu bilo kog farmaceutskog oblika leka propisanog za individualnu primenu, koje u tom poslu niko ne može zameniti, farmaceuti imaju stručnu i moralnu obavezu da neprekidno usavršavaju svoja znanja iz ove oblasti (najčešće kroz koncept kontinuirane edukacije i praćenjem savremene stručne literature). U svom radu farmaceut poštuje važeće propise i smernice koji se odnose na kvalitet lekovitih i pomoćnih supstanci, ambalaže, prostora i opreme za izradu magistralnog leka. Pri izradi magistralnih lekova u apoteci, kada je god moguće, treba koristiti stručne propise iz dodataka farmakopejama, kao što su: Magistralne formule 2008 (Srbija), DAC/NRF 2007 (Nemačka), Terapijske magistralne formule 2010 (Belgija), Švajcarske formule, Kanadski priručnik za magistralne preparate, Priručnik o magistralnim preparatima za oralnu i oftalmološku primenu, Slovenski dodatak Evropske farmakopeje (2005), Formulae magistrales Croatia (2010), itd.

Prilikom izrade lekova, od izuzetne je važnosti **postojanje odgovarajućih standardnih procedura** kojima je definisan svaki korak izrade, kao i **vođenje uredne dokumentacije** o izrađenim magistralnim i galenskim lekovima (1). Preporuka je da se dokumentacija čuva najmanje 2 godine, a poželjno je čak i 5 godina od izrade leka (30).

Obeležavanje magistralnih lekova (izgled i sadržaj signatura) u Srbiji nije propisano zakonom/pravilnicima iz oblasti lekova, i nije se o tome diskutovalo mnogo godina unazad. Nasuprot praksi prisutnoj u razvijenijim zemljama, u apotekarskoj praksi Srbije još uvek se koristi izuzetno stari način obeležavanja/signiranja magistralnih lekova, kada se pacijentu na signaturi odgovarajuće boje navodi minimalno, a samim tim i nedovoljno informacija. Novija stručna literatura preporučuje da se signatura za bilo koji magistralni lek pripremi pre započinjanja same izrade, čime bi se smanjila verovatnoća zamene leka i/ili izdavanja pogrešnog leka pacijentu (30).

Takođe, primećeno je da se u nekim apotekama izrađuju kao magistralni lekovi oni preparati koji su istog/sličnog sastava kao registrovani lekovi domaćih ili stranih proizvođača, i obeležavaju zaštićenim imenom registrovanog leka, što je svakako u suprotnosti sa stručnim propisima u svetu.

Velika pažnja mora se posvetiti **kvalitetu i ispravnosti vode** koja se koristi u izradi magistralnih ili galenskih lekova. S obzirom da prečišćena voda relativno brzo podleže mikrobiološkoj kontaminaciji, stručna literatura već neko vreme potencira da za izradu nesterilnih lekova/preparata uvek treba koristiti prečišćenu vodu koja je neposredno pre primene ključala 5 minuta, a zatim je ohlađena na sobnu/potrebnu temperaturu (8,30).

Konačno, **rok upotrebe magistralnih preparata** važan je podatak koji se mora obeležiti na ambalaži leka. Predstavlja period u toku koga je očuvana stabilnost i bezbednost leka, a zavisi od mnogih faktora (izabranog pakovanja, farmaceutskog

oblika, uslova čuvanja, prirode lekovitih supstanci, predviđenog trajanja terapije, upotrebljenih konzervansa i dr). Kao zemlja sa dugom tradicijom izrade magistralnih lekova, u dodatku Nemačke farmakopeje - DAC/NRF 2007 navodi se tabela sa predloženim približnim rokovima upotrebe prema farmaceutskim oblicima (8). U Tabeli III dat je prikaz uobičajenih rokova upotrebe polučvrstih farmaceutskih oblika koji se primenjuju na koži. I dodaci farmakopejama drugih zemalja oslanjaju se na preporuke DAC/NRF, te je u važećem izdanju Terapijskih magistralnih formula (Belgija), rok upotrebe određenih preparata produžen, uglavnom na osnovu podataka dostupnih iz Holandskih i Nemačkih dodataka farmakopeji (9).

Tabela III Približni rokovi upotrebe polučvrstih farmaceutskih oblika koji se primenjuju na koži (8,29).

Table III Approximate expiration dates of topical semisolid dosage forms (8,29).

Prisustvo konzervansa/ izabrano unutrašnje pakovanje	Uobičajeni rok	Napomena
<i>Hidrofobne masti</i>		
u kutiji	6 meseci	u izuzetnim slučajevima, npr. preparat čvršće konzistencije
pojedinačna doza	3 godine	
u tubi	3 godine	
<i>Hidrofilni kremovi i hidrofilni gelovi</i>		
konzervisan, u kutiji	1 mesec	u izuzetnim slučajevima, npr. inkompatibilnost sa tubom
konzervisan, pojedinačno	6 meseci	
konzervisan, u tubi	1 godina	
nekonzervisan, u kutiji		ne bi trebalo izdavati !
nekonzervisan, pojedinačno	1 nedelja	
nekonzervisan, u tubi	1 nedelja	zavisi od pH vrednosti, sadržaja lekovite supstance i temperature čuvanja; 2 nedelje u frižideru
<i>Lipofilni (hidrofobni) kremovi</i>		
konzervisan, u kutiji	1 mesec	u izuzetnim slučajevima, npr. inkompatibilnost sa tubom
konzervisan, pojedinačno	6 meseci	
konzervisan, u tubi	1 godina	
nekonzervisan, u kutiji		ne bi trebalo izdavati !
nekonzervisan, pojedinačno	1 mesec	
nekonzervisan, u tubi	1 mesec	

Zaključak

Uprkos intenzivnom propisivanju registrovanih lekova, naročito od strane mlađih lekara, uspešna terapija određenih oboljenja i dalje zavisi od znanja i veština farmaceuta prilikom izrade magistralnih i galenskih lekova. Dermatolozi su, tradicionalno, lekari koji najčešće propisuju ove lekove na recept, zahtevajući od farmaceuta da pripremi lek odgovarajućeg sastava (često je u pitanju doza/jačina ili kombinacija lekovitih supstanci koja nije dostupna na tržištu), primenom odgovarajuće podloge/baze. Treba naglasiti da izrada magistralnih lekova nije napuštena ni u razvijenim zemljama. Naprotiv, komparativni pregled važećih dodataka farmakopejama otkriva veliki broj oficinalnih lekova, od kojih je značajan broj namenjen za dermatološku primenu.

Značaj izrade magistralnih lekova naročito je izražen u slučaju dermatoloških oboljenja poput ekcema različite etiologije. Izradom leka za pojedinačnog pacijenta obezbeđuje se dovoljna količina leka u pogodnoj, emolijentnoj podlozi. Na ovaj način može se izbeći potencijalno opasna praksa razblaživanja registrovanih lekova, naročito česta kod kortikosteroida. Uz lek, farmaceut može izdati i samu (praznu) podlogu/bazu, čija je primena naročito značajna između dva tretmana kortikosteroidnim preparatima.

Literatura

1. Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
2. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Sl. glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
3. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Sl. glasnik RS, br. 85/2011.
4. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova, Sl. glasnik RS, br. 10/2012.
5. Milić J, Parojčić D. Kratak izveštaj sa 66. FIP kongresa (World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences) Brazil. Arh farm 2006;56(6):1067-1070.
6. Lukić M. Izveštaj sa 69. Kongresa FIP-a održanog u Istanbulu (Turska) 3-8.9.2009. godine. Arh farm 2009;59:571-574.
7. FIP Dublin: Towards a future vision for complex patients. Programme by Interest, 2013. [cited 2013 Apr 5]. Available from: http://www.fip.org/dublin2013/?page=&mod=congress&congress=program&program_id=13
8. Deutcher Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF), Stuttgart: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker Verlag; 2007.
9. Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM), 2010, Belgija [cited 2013 Apr 10]. Available from: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmaciens_Edition_2010_tcm291-121380.pdf

10. The United States Pharmacopoeia 34, The National Formulary 29 (USP/NF), United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2011.
11. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, Committee of Ministers, 2011, [cited 2013 Apr 15]. Available from: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM>
12. Shekariah T, Kalavala M, Alfaham M. Atopic dermatitis in children: a practical approach. *Pediatr Child Health* 2010;21(3):112-118.
13. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(1):1-7.
14. Ellis Hon K-L, Yong V, Leung T-F. Research statistics in Atopic Eczema: what disease is this? *Ital J Pediatr* 2012;38(26):1-5.
15. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060.
16. Vuleta G, Savić S. Magistralni lekovi sa kortikosteroidima. *Arh farm* 2008;58(2-3):121-136.
17. Hong J, Buddenkotte J, Berger T, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:71-86.
18. Paller A, Simpson E, Eichenfield L, Ellis C, Mancini A. Treatment strategies for atopic dermatitis: Optimizing the available therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31(3):S10-S17.
19. Halioua B, Crepy M-N. Quoi de neuf dans le traitement de l'eczema chronique des mains. *Rev Fr Allergol* 2010;50:549-555.
20. EMA/CHMP/80270/2006. Questions and answers on Protopic/Protopy and Elidel, [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Elidel_31/WC500012303.pdf
21. EMA/457275/2011. EPAR Summary for the public on Protopic (tacrolimus) ointment [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000374/WC500046825.pdf
22. Zur E. Topical use of sodium cromoglicate (cromolyn sodium) to treat atopic dermatitis and other skin allergies. *Int J Pharm Compounding* 2012;16(5):386-393.
23. Nacionalni registar lekova 2012, Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2012.
24. Protopic® (tacrolimus) Medication Guide. [cited 2013 Apr 25]. Available from: http://www.protopic.com/pdf/protopic_med_guide.pdf.
25. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003871.
26. Vuleta G, Milić J, Primorac M, Savić S. Farmaceutska tehnologija I, Beograd: Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2012.
27. Sehgal V, Srivastava G, Aggarwal A, Sharma A. Hand dermatitis/eczema: Current management strategy. *J Dermatol* 2010;37:593-610.
28. Standardisierte Rezepturen (NRF/SR), Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH; 2007.
29. Magistralne formule 2008, Beograd: Farmaceutsko društvo Srbije; 2008.
30. Marriott JF, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. Pharmaceutical Compounding and Dispensing, drugo izdanje, London: Pharmaceutical Press; 2010.

Magistral and galenic drugs in dermatology – past or present

Gordana Vuleta*, Ivana Pantelić, Snežana Savić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, University of Belgrade –
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

Summary

Since the majority of registered drugs are available in single dose/strength and dosage form, the importance of drug compounding, especially in respect to treatment of various dermatological conditions, is being re-evaluated. Although the practice of extemporaneous drug preparation has been improved during the years, countries with otherwise highly developed pharmaceutical industry have become aware that providing individualized therapy is sometimes inevitable. Hence, throughout the world, a number of documents aiming to regulate this practice are being implemented. One of the recently adopted documents in EU is the *Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*.

The importance of magistral and galenic drugs preparation is especially notable in case of conditions such as eczema, which are accompanied with dry skin and itching sensation. By preparing a magistral drug for the specific patient, a sufficient amount of the drug can be provided (approx. requirement of 250 g per week), in a suitable, emollient base. Thus, the potentially dangerous practice of diluting registered drugs, especially common for corticosteroids, may be avoided. Along with such a drug, a pharmacist may also prepare the base itself, and advise the patient to apply it between two corticosteroid treatments.

Keywords: magistral drug, galenic drug, Resolution CM/ResAP(2011)1, corticosteroids, emollient base
