

## **HPLC Анализа на девет кортикостероиди во магистрално изработени креми за atopична егзема**

**Амети Агим, Попоска – Свиркова Жаклина, Ортакова Олга, Арсова-Сарафиновска Зорица, Амети Леудија Ш.**

Кожата како најголем орган во човечкиот организам има површина од 1,5 – 2 m. Има повеќекратна улога и тоа: заштитна, терморегулаторна, екскреторна итн. Составена е од три основни слоеви: епидермис, дермис и субкутис.

Секое оштетување ја нарушува нејзината анатомска и физиолошка функција. Како резултат на тоа се проследени различни промени почнувајќи од заболувањата, предизвикани од микроорганизмите, заболувања како резултат на зголемен имунолошки одговор на организмот, автоимуни болести итн.

Најчесто се сретнуваат различни видови егземи, уртикарии, atopични дерматитиси (пред се кај детската популација). Лечењето на овие заболување е комплексно, терапијата е базирана на антихистаминици и кортикостероиди.

Кортикостероидите (кортикоидите) се голема група хормони (над 40 кристални супстанции со молекула во чија основа е сместен циклопентаперхидрофенантренов прстен), соединенија со стероидна структура, формирана од страна на кората на надбубрежните жлезди. Го носат своето име од латинскиот збор *cortex*, што во превод значи кора. Нивната секреција се контролира од адренкортикотропниот хормон кој се лачи од хипофизата под дејство на кортикотропен хормон произведениот од хипоталамусот. Оваа контролна функција е реверзibilна.

Според силата на своето дејство се разликуваат кортикостероиди со:

- слабо дејство: metilprednizolon, hidro Kortizon, prednizolon
- умерено дејство: klobetazon, flumetazon, fluokortin, fluperolon, fluorometolon, flupredniden, dezomid, triamcinolon, alklometazon, deksametazon i hlo Kortolon;
- силно дејство: betametazon, fluhlorolon, dezoksimetazon, fluocinolon acetomid, fluokortolon, diflukortolon, fludroksikortid, fluocinomid, budezonid, diflorazon, amcinomid, halometazon, metilprednizolon aceponat, beklometazon, flutikazon, prednilkarbat, difluprednat и ulobetazol
- многу силно дејство: klobetazol и halcinomid.

Долготрајна употреба на кортикостероидите може да предизвика повеќе сериозни несакани ефекти, на пример: хипергликемија, отпорност на инсулин, дијабет, остеопороза, депресија, гастритис, хипертензија, колитис, хипотироидизам, хипогонадизам, ерективна дисфункција, аменореја.

Со употреба на кортикостероиди со слабо дејство се намалува ризикот од несакани ефекти, а најмоќните кортикостероиди поради оваа причина се користат за краток временски период .

Постојат повеќе начини на администрирање на лекови: орално, парентерално, инхалаторно, ректално, локално и тн.

Кортикостероидите, кои се применуваат на кожата се нарекуваат локални кортикостероиди.

Локалните кортикостероиди го инхибираат воспалението на кожата, но не се средство за продолжено лекување.

Кортикостероидите за локална употреба се нанесуваат на кожата во форма на креми, масти/мелеми, емулзија за кожа/маст и лосиони и се употребуваат за лекување на заболувања на кожата - атопичен дерматитис, утрикарија, егзема и други.

По апсорпцијата од кожата, локалните кортикостероиди го инхибираат создавањето на медијаторите на воспалението (простагландини).

Ако најмоќните кортикостероиди се користат на големи површини на кожата во тек на подолг временски период, може да се потисне активноста на надбубрежните жлезди, а како последица на тоа и до супресија на излучување на стероидни хормони што може да доведе до развој на *Cushing*-ов синдром .

При нивната употреба се почитуваат некои правила:

- Најдобро е да се применува најмалку моќниот кортикостероид кој го контролира воспалението.
- Се нанесува само на деловите погодени од болеста.
- Примената е по препорака на дерматолог, не повеќе од пропишаното.
- Кортикостероиди се нанесуваат на кожата во тенок слој.

При утврдување на терапијата треба да се има предвид дека некои делови од кожата имаат поголема апсорптивна моќ, на пример: лицето, гениталиите, кожните набори .

Безбедна употреба на кортикостероидите е контролирано користење по стручно поставена дијагноза.

Наспроти ова, постојат појави на злоупотреба на овие лекови, особено во магистрални препарати наменети за доенчиња и мали деца. Злоупотребата се состои во тоа што нивното присуство во лекот не е декларирано и го доведува пациентот/старателот во заблуда дека се работи за нештетен препарат без ограничување на користењето. Поради тоа може да дојде до ресорпција на поголема колична на кортикостероиди и подава на погоре наведените последици.

Целта на оваа студија е идентификација и определување на кортикостероиди во магистралните препарати за третман на атопична егзема кај децата, преку развивање на едноставна, брза и селективна HPLC метода со детекција во UV подрачје.

Евалуацијата на методот е направена при следните услови: стационарна фаза (колона) Purospher STAR<sup>®</sup> RP 18e (250 x 4.6 mm i.d., големина на честници 5µm), мобилна фаза :

ацетонитрил и вода во градиент, проток:  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ , контролирана температура на колона ( $25^{\circ}\text{C}$ ). Детекцијата на деветте различни кортикостероиди (dexamethasone, prednisolone, methylprednisolone, fluocortolone, hydrocortisone, mometasone, betamethasone, beclomethasone и diflucortolone methylprednisolone, fluocortolone, hydrocortisone, mometasone, betamethasone, beclomethasone и diflucortolone) е направена со користење на DAD детектор на  $240 \text{ nm}$ , волумен на инјектирање  $10 \mu\text{l}$ .

Испитувањето беше направено на различни примероци за третман на atopична егзема кај детска популација (на пазарот присутни како „без кортикостероиди“).

Методот е комплетно валидиран според ИСН водичот / прописот (*International Conference on Harmonization*) определувајќи линеарност, прецизност /точност, лимит на детекција (LOD) и лимит на квантификација (LOQ). Селективноста на методот е потврдена со резултата помеѓу пиковите на 9-те кортикостероиди и нивните карактеристични UV спектри. Линеарноста на методот е изведена во опсег на од  $0.4 - 8 \mu\text{g mL}^{-1}$  за сите анализирани супстанции. Експерименталните податоци покажаа високо ниво на линеарност за сите кортикостероиди ( $R^2 = 0,9981$  за diflucortolone до  $R^2 = 1,0$  за dexamethasone, prednisolone, fluocortolone, hydrocortisone, mometasone, и beclomethasone), а точноста на методот е потврдена од добиените вредности (кои се движат од  $98,67\%$  diflucortolone до  $101,33\%$  за beclomethasone).

Методот беше успешно применет за анализа на добиените примероци, при што беше утврдено присуството на кортикостероиди кај дел од примероците.