

MAGISTRAL PREPARATION FOR TREATMENT OF PSORIASIS AND ECZEMA WITH ICHTIOL AS ACTIVE INGREDIENT

Marinova Teodora

Ramus Laboratory, Strumica, North Macedonia, marinovteodora@gmail.com

Dzeparoski Marjan

Faculty of medical sciences, University Goce Delcev, Stip, North Macedonia

marjan.dzeparoski@ugd.edu.mk

Abstract: The manufacturing of magistral and galenic medicines in a pharmacy should be carried out in accordance with the applicable regulations and defined conditions, so that the patient undoubtedly receives a medicine of proper quality, regardless of the place of manufacture. They have an undeniable importance in pharmaceutical and clinical practice, especially in the treatment of dermatological diseases, and have been the pharmaceutical preparations of first choice for centuries.

Ichthyol, used since the 19th century to treat psoriasis, eczema, ulcers, seborrheic dermatitis, and boils, is still an effective topical agent. It is commonly formulated in the form of hydrophobic ointments, which form an occlusive layer and offer deep rehydration, or suspensions, for easier application, which can be formulated with a variety of pharmaceutical-technological procedures. The main goal is to obtain a galenic preparation with rheological properties that allow easy application, rapid absorption, homogeneous distribution of the active substance, adapted according to the pathophysiology of the desired site of administration, by the application of excipients that do not cause local irritation and other side effects. Achieving these goals requires professional approach for the selection of excipients, their ratio, preparation procedure, critical consideration of parameters, and analytical methods for quality control.

Keywords: ichthyol, magistral preparation, physicochemical characteristics, psoriasis, eczema.

МАГИСТРАЛЕН ПРЕПАРАТ ЗА ТРЕТМАН НА ПСОРИЈАЗА И ЕГЗЕМА СО ИХТИОЛ КАКО АКТИВНА СУПСТАНЦИЈА

Маринова Теодора

Рамус лабораторија, Младинска 24А, Струмица, Северна Македонија, marinovteodora@gmail.com

Дзепароски Марјан

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев, Штип, Северна Македонија,

marjan.dzeparoski@ugd.edu.mk

Резиме: Изработката на магистрални и галенски лекови во аптека треба да се спроведува во согласност со важечките прописи и дефинирани услови, така што пациентот несомнено добива лек со соодветен квалитет, без оглед на местото на изработка. Истите имаат неоспорливо значење во фармацевтската и клиничката пракса, особено во третманот на дерматолошки заболувања, при што претставуваат фармацевтски препарати од прв избор со векови.

Ихтиолот, користен од 19ти век во третман на псоријаза, егзема, улцери, себороичен дерматитис и фурункули, сеуште претставува ефикасен топикален агенс. Најчесто е формулиран во облик на хидрофобни масти, кои формираат оклузивен слој и нудат длабока рехидратација, или суспензии, за полесно нанесување, кои може да се формулираат со разни фармацевтско-технолошки постапки. Главна цел на овој труд е добивање на магистрален препарат со реолошки својства кои овозможуваат лесно нанесување, брза апсорпција, хомогена дистрибуција на активната супстанција, прилагодени според патофизиологијата на посакуваното место на администрација, со примена на ексципиенси кои не предизвикуваат локална иритација и други несакани дејства. Постигнувањето на овие цели бара стручен пристап при избор на ексципиенсите, нивниот сооднос, постапката на подготовка, критичен осврт кон параметрите и аналитичките методи за контрола на квалитетот.

Клучни зборови: ихтиол, магистрален препарат, физичко-хемиски карактеристики, псоријаза, егзема

1. ВОВЕД

Подготовката на магистрални и галенски препарати е сеуште клучен дел од фармацевтската пракса, кој овозможува единствени терапевтски опции за специфични пациенти или групи на пациенти, на чии

потреби не одговараат индустриските фармацевтски производи. Главните терапевтски потреби поради кои се подготвуваат магистрални препарати вклучуваат (Minghetti, Pantano, Gennari, & Casiraghi, 2014):

- неможност да се администрираат цврсти дозирани форми, па потребни се течни формулации, како мали деца, пациенти со назогастрична сонда, или пациенти со дисфагија поради невролошки нарушувања или мозочен удар;
- алергии на агенси за врзување, бои, дилуенси или други ексципиенси од комерцијални формулации;
- метаболни нарушувања, како на пример кетогена диета кај педијатриски пациенти со епилепсија, имаат потреба од магистрални лекови без шеќери;
- пациенти со рефракторна невропатска болка имаат потреба од магистрални топикални препарати со аналгезично дејство во комбинации кои не се комерцијално достапни, со примена на активни супстанции како што се кетамин, баклофен, габапентин, амитриптилин, бупивакаин и клонидин;
- формулации со активни супстанции кои имаат критична стабилност и мора да се подготват *ex-tempore*;
- магистрални препарати наменети за специјални процедури како интраартикуларно или интраокуларно инјектирање;
- формулации со активни супстанции кои се во постапка на добивање на одобрение за ставање на лек во промет.

На крај, важно е да се напомене дека при состојби на недостатокот на лекови, како што беше за време на ковид-19 пандемијата и последиците од ураганот Марија во Пуерто Рико, магистралните препарати се подготвуваа дури и како замена на комерцијално достапни формулации, кои во тој момент биле недостапни за населението.

Во дерматологијата, фармацевтите играат клучна улога во формулирањето на магистрални препарати за различни кожни состојби и дерматолошки нарушувања. Комбинираниите дерматолошки препарати може да вклучуваат креми, масти или локални раствори или суспензии, кои содржат активни супстанции како што се кортикостероиди, антибиотици, антифунгални агенси или ретиноиди, прилагодени на специфичните потреби на пациенти со болести како егзема, псоријаза, акни или дерматитис. Фармацевтите соработуваат со дерматолозите за да ја оптимизираат ефикасноста на топикалните магистрални препарати со минимизирање на негативните ефекти и подобрување на придржувањето на пациентот, со прилагодување на формулации за индивидуални типови на кожа, чувствителност и преференции за третман. За таа цел, при подготовка на магистралните препарати потребно е да се земат во предвид бројни физиолошки, формулациски и технолошки аспекти со цел генерирање на формулација со посакуван ефект, безбедност и ефикасност (Daniels & Knie, 2007).

Формулациските аспекти на дермалните фармацевтски дозирани форми ги интегрираат болеста т.е. видот на дерматоза, посакуваниот ефект и местото на делување. Следствено процесот на формулација е воден од познавања за патофизиологијата на заболувањето, анатомско-физиолошките карактеристики на местото на апликација (кожата и нејзината бариерна функција) и фармацевтско-технолошките и физичко-хемиските особини на препаратите за дермална примена, интегрирани со особините на активната супстанција и помошните супстанции (ексципиентите).

Активната супстанција (АС) може да се апсорбира во кожата низ еден или повеќе од следните патишта, при што ниту еден од нив не е ексклузивен: **(1)** параклеточен (интерклеточен) пат, преку континуиран слој на *stratum corneum*, т.е. преку липидните канали организирани помеѓу клетките, наречен и перкутана апсорпција, **(2)** пасивна дифузија низ *stratum corneum* (преку хидрофилни кератинизирани клетки), т.н. трансклеточен (интраклеточен) пат и **(3)** транспорт низ аднексите на кожата, фоликулите на влакната, лојните и потните жлезди. Липофилните АС успешно партиционираат во меѓуклеточните липиди на *stratum corneum*. За нив ограничувачки фактор е поделбата на подлабоките слоеви на епидермисот, кои практично се водени медиуми. Транспортот на хидрофилните супстанции се одвива трансклеточно, низ протеинско-збогатените корнеоцити и е контролиран од липидниот матрикс на *stratum corneum* (Williams, 2018).

Со цел да се добие антисептичниот ефект на ихтиол, истиот треба да биде во можност да навлезе во *stratum corneum* и да достигне соодветни концентрации во кожата без да достигне високи серумски концентрации. На пермеацијата на АС во дермалните препарати влијае количината на АС растворена во глицерол и други состојки на мастите и реолошките карактеристики на пенетрацијата, кои влијаат на брзината на навлегување во мастите. Тука пермеацијата ја опишува дифузијата на АС низ различни слоеви на кожата (Oakley, Agents, Lawton, Danby, & Surber, 2021). Пермеабилноста всушност е чекор кој ја ограничува стапката за да се стигне до дермалното место на дејство или крвните садови (Zsikó et al., 2019).

Во последниве децении потенцијата на топикалните формулации, а во нашиот конкретен случај ихтиол е подобрена со дизајнирање на формулации со соодветни карактеристики на вехикулумите, односно носителите. Истите треба да овозможат соодветно ослободување на активното соединение, треба лесно да се нанесуваат и да бидат естетски пријатни, и не треба да предизвикуваат чувство на боцкање. Изборот на вехикулумот зависи од следниве фактори:

- Растворливоста на терапевтскиот агенс во вехикулумот;
- Стапката на ослободување на активната молекула од вехикулумот;
- Способноста на вехикулумот да го хидрира *stratum corneum* и да ја подобри пенетрацијата на активниот принцип;
- Стабилноста на активната молекула во вехикулумот;
- Физичките и хемиските интеракции на вехикулиумот со кожата и активната молекула;
- Фазата на болеста;
- Локализацијата и степенот на болеста.

Составот на вехикулумот влијае на степенот на дерматолошкото нарушување, безбедноста и козметичката прифатливост на магистралниот производ. Тој го регулира градиентот на концентрацијата на пенетрација на АС, растворливоста на активните супстанции и способноста за привремено менување на статусот на кожата. Ова го контролира степенот на пенетрација и навлегување на АС (Zsikó et al., 2019).

Главни форми на формулации за ихтиол се масти, креми, лосиони и суспензии. Генерално мастите обезбедуваат добра хидратација на *stratum corneum*, а со тоа ја подобруваат перкутаната пенетрација и ја подобруваат потенцијата. Тие се преферираат за инфилтрирани, лихенифицирани лезии и можат помалку да ја иритираат тенката кожа и треба да се избегнуваат на препони, глутеална пукнатина, аксила) или влакнести области бидејќи можат да поттикнат мацерација и фоликулит. Сепак мастите се масни и пациентите претпочитаат креми, кои се козметички поприфатливи, но обезбедуваат помала хидратација на кожата. Во однос на фазата на болеста, лосиони и креми генерално се препорачуваат при акутна егзема, додека мастите се преферираат кај хронична егзема. Геловите се погодни за третман на псоријаза на скалпот. Одредени регии бараат употреба на специфични вехикулуми за да се добие добра усогласеност (Brazzini & Pimpinelli, 2002).

Формулација на ихтиол во заситен раствор во базата обично обезбедува максимална биорасположливост од маст. Основата на кожните формулации на ихтиол може да биде еднофазна или повеќефазна. Исто така содржи соодветни ексципиенси, како што се антимикробни конзерванси, антиоксиданси, стабилизатори, емулгатори, згуснувачи и засилувачи на пенетрацијата. Сепак, дермалните формулации на ихтиол не се наменети за употреба на оштетена кожа и затоа не содржат антимикробни конзерванси (Lein & Oussoren, 2015).

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За целите на овој труд е избрана активна супстанција ихтиол, Ph. Eur. квалитет. Сите избрани ексципиенси се исто така со Ph. Eur. квалитет.

Притоа, изработен е следниот препарат:

Ichthammoli unguentum 5%

Ichthammolum	5.00 g
Adeps lanae	10.00 g
Vaselinum album q.s. ad	100.00 g

Начин на подготовка:

Ихтиолот се растрива со иста количина подлога (безводен ланолин и бел вазелин), а потоа со мешање, постепено се додава преостанатата количина на подлога до формирање на хомогена маст. Маста се пакува во пластични кутии. Истата има антисептично дејство и се користи во третман на чиреви и акни, со неколкукратно нанесување во текот на денот, по потреба и во оклузивен слој. Маста се чува добро затворена, заштитена од светлина, на температура до 25°C.

Изработката на топикалниот маст со активна супстанција ихтиол е прикажана на слика 1.

Слика 1. Приказ на чекори во подготовка на ихтиол маст.



За изработениот фармацевтски препарат, анализирани се следните параметри:

- Органолептички својства (визуелна проверка): изглед, мирис, боја;
- pH вредност (Ph.Eur.2.2.3);
- релативна густина, се определува со примена на гравиметриски метод, со примена на прочистена вода како референтна течност, на температура $25 \pm 1^\circ\text{C}$ (Ph.Eur.2.2.5);
- вискозност, се определува со вискозиметар Brookfield DVT-2 и се изразува во единица centipoise (cP), со spindle RV-7 и брзина на ротација 20 rpm, на температура $25 \pm 1^\circ\text{C}$;
- Микробиолошка чистота (Ph.Eur. 5.1.4) – определување на вкупен број на аеробни микроорганизми (анг. total aerobic microbial count, ТАМС) вкупен број на габи и мувци (анг. total yeast and mold count, ТУМС), и отсуство на патогени микроорганизми - *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Испитувањето се врши согласно Ph.Eur.2.6.12 и Ph.Eur.2.6.13.

3. РЕЗУЛТАТИ

Квалитетот на топикалниот препарат Ихтиол маст 5% се испитува согласно општото поглавје за полуцврсти форми за топикална употреба (*Preparaciones molles ad usum dermicum*) на Ph.Eur. Резултатите од анализи се прикажани во табела 1.

Параметар	Метод	Резултат	Критериум на прифатливост
Органолептички својства	визуелна проверка	густа, темнокафеава, хомогена маст, која лесно се размачкува	не е специфицирано
pH вредност	Ph.Eur.2.2.3	5.5	не е специфицирано
релативна густина	гравиметриски метод, Ph.Eur.2.2.5	0.750	не е специфицирано
Вискозност	метод на ротирачки вискозиметар, Ph.Eur.2.2.10	42 500 cP	не е специфицирано
микробиолошка чистота	Ph.Eur.5.1.4 (Ph.Eur. 2.6.12, Ph.Eur.2.6.13)	одговара	TAMC < 10^2 CFU/g
		одговара	ТУМС < 10^1 CFU/g
		одговара	отсуство на <i>Staphylococcus aureus</i> /1g
		одговара	отсуство на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> /1g

4. ДИСКУСИЈА

Изборот на база во топикалните магистрални препарати не само што влијае врз профилот на ослободување на активната супстанција, туку придонесува и за терапевтската ефикасност на препаратот. Освен на компатибилноста со активната супстанција и останатите ексципиенси, базата треба да одговара на видот на

дерматоза и местото на апликација. Земајќи ги во предвид претходно дискутираните дермални заболувања кои се третираат со препарати со ихтиол, може да се заклучи дека се работи за сува, иритирана кожа која чеша, најчесто со кератолитички промени. За кератозна кожа се препорачуваат хидрофобни масти, бидејќи во нивниот состав се наоѓаат хидрофобни безводни бази кои ја покриваат кожата и спречуваат губиток на вода (Lein & Oussoren, 2015). Во составот на маста, белиот вазелин претставува хидрофобна база, која ја спречува загубата на вода, помага при комплетна рехидратација на кожата, а истовремено ја зголемува нејзината пермеабилност (Daniels & Knie, 2007).

Во однос на постапката за подготовка на магистралните препарати, опишаната постапка за подготовка на маста се заснова на мешање со тритурација. Ихтиолот се раствори со иста количина подлога (безводен ланолин и бел вазелин), а потоа, со мешање постепено се додава преостанатата количина на подлога, до формирање на хомогена маст. Со цел избегнување на премногу цврст финален производ кој нема да се нанесува лесно, ихтиолот треба да се просее низ сито со дијаметар на пори 180 μm . За постигнување на хомогеност, потребни се 2-3 пати поголеми волумени база во однос на активна супстанција; во спротивно, препаратот ќе се “распадне”.

Според резултатите од изведените анализи, топикалната маст со активна супстанција ихтиол има соодветен изглед, боја и мирис. Во однос на pH вредноста и вискозност, кои се особено значајни физичко-хемиски параметри на топикалните формулации, во општата монографија за полуцврсти топикални препарати, не е наведено конкретно барање. Сепак, кога се работи за pH вредност на топикален препарат, истата треба да биде во опсег 4.00-6.00, што еднакво со pH вредноста на кожата. Имено, иако pH на кожата зависи од бројни фактори како генетска предиспозиција, возраст, етничка припадност и анатомска локација, генералниот опсег на pH на кожата е 4.1-5.8 (Segger et al., 2008), со повисоки вредности во опсег 6.1-7.4 под пазуви, меѓу прстите на нозете и анусот (Kleesz, Darlenski, & Fluhr, 2012).

Вискозност е основна реолошка карактеристика на препаратите за топикална употреба, која ја определува брзината на ослободување на активната супстанција, можноста за правилно нанесување и дифузибилноста. Истата зависи од бројни фармацевтско-технолошки параметри, како брзина и времетраење на мешање, како и мали промени во составот на формулацијата, особено на агенсите за зацврстување (Glogowski, Kolodziejcka, Kolodziejczyk, & Zgoda, 2015). Во изработената топикална маст, базата е сочинета од безводен ланолин (10% w/w) и бел вазелин (85% w/w). Белиот вазелин претставува прочистена смеса од полуцврсти заситени јаглеводороди со општа формула $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$; јаглеводородите се состојат од разгранети и неразгранети ланци, иако можат да бидат присутни и некои циклични алкани и ароматични молекули со парафински странични ланци. Со мешање, неговата вискозност се намалува поради нарушување на неговата тридимензионална структура (Kitagawa, Fujiwara, Okinaka, Yutani, & Teraoka, 2015), така што се постигнува вискозност на топикалниот препарат соодветна за рамномерно нанесување и соодветно ослободување на активната супстанција.

Од аспект на релативната густина, определена е релативна густина на топикалната маст 0.750, додека на ихтиолот како активна супстанција релативна густина е во опсег 1.040-1.085, за белиот вазелин е во опсег 0.815-0.830, додека литературните податоци укажуваат дека релативната густина на ланолиноот изнесува 0.95. Поради најголемиот масен удел на белиот вазелин во финалниот магистрален препарат, се очекува неговата релативната густина да биде во опсег блиску до релативната густина на белиот вазелин, што е потврдено со резултатите од нашите анализи.

Во однос на микробиолошката чистота, изработената топикална маст со ихтиол како активна супстанција е во согласност со барањата на општото поглавје 5.4.1 – Микробиолошки квалитет на нестерилни фармацевтски препарати и супстанции за фармацевтска употреба, од важечкото издание на Европската фармакопеја.

5. ЗАКЛУЧОК

Целта на овој труд беше да се изработи топикален магистрален препарат кој содржи ихтиол како активна супстанција, со примена на фармацевтско-технолошка постапка соодветна за примена во галенска лабораторија, со соодветен квалитет, стабилност, безбедност и ефикасност. Со изработка и испитување на истиот, дојдовме до заклучок дека применетата постапка е соодветна за добивање на ефикасен и безбеден топикален магистрален препарат кој одговара на барањата за квалитет на Европската фармакопеја. Мерките за контрола на квалитетот и усогласеноста со регулаторните барања ја гарантираат безбедноста, ефикасноста и интегритетот на магистралните препарати

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- AL-Rawi, Dr. J. R., & Al-Azawy, Dr. F. K. (2025). Efficacy of Topical Ichthammol in Treatment of Mild Plaque Psoriasis. *South Asian Research Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(01), 11–19. <https://doi.org/10.36346/sarjps.2025.v07i01.003>
- Brazzini, B., & Pimpinelli, N. (2002). New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *American Journal of Clinical Dermatology*, 3(1), 47–58. <https://doi.org/DOI: 10.2165/00128071-200203010-00005>
- Daniels, R., & Knie, U. (2007). Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5(5), 367–383. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06321.x>
- Glogowski, A., Kolodziejaska, J., Kolodziejczyk, M. K., & Zgoda, M. M. (2015). The influence of the viscosity of the ointment vehicles magisterial topical preparations, on the speed transfer of biologically active substances. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 28(3), 212–218. <https://doi.org/10.1515/cipms-2015-0075>
- Kitagawa, S., Fujiwara, M., Okinaka, Y., Yutani, R., & Teraoka, R. (2015). Effects of Mixing Procedure Itself on the Structure, Viscosity, and Spreadability of White Petrolatum and Salicylic Acid Ointment and the Skin Permeation of Salicylic Acid. *CHEMICAL ^ PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 63(1), 43–48. <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00558>
- Kleesz, P., Darlenski, R., & Fluhr, J. W. (2012). Full-Body Skin Mapping for Six Biophysical Parameters: Baseline Values at 16 Anatomical Sites in 125 Human Subjects. *Skin Pharmacology and Physiology*, 25(1), 25–33. <https://doi.org/10.1159/000330721>
- Lein, A., & Oussoren, C. (2015). Dermal. In Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May, & P. Le Brun (Eds.), *Practical Pharmaceutics* (pp. 229–263). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15814-3_12
- Oakley, R., Arents, B. W. M., Lawton, S., Danby, S., & Surber, C. (2021). Topical corticosteroid vehicle composition and implications for clinical practice. *Clinical and Experimental Dermatology*, 46(2), 259–269. <https://doi.org/10.1111/ced.14473>
- Pharmaceutical Preparations. (2023). In *European Pharmacopoeia* (11th ed., pp. 880–882).
- Segger, D., Aßmus, U., Brock, M., Erasmy, J., Finkel, P., Fitzner, A., ... [Members of the DGK German Society for Scientific and Applied Cosmetics »Skin Cleansing« Group]. (2008). Multicenter study on measurement of the natural pH of the skin surface. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(1), 75–75. https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2007.00403_1.x
- Uriel, M., Marro, D., & Gómez Rincón, C. (2023). An Adequate Pharmaceutical Quality System for Personalized Preparation. *Pharmaceutics*, 15(3), 800. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030800>
- Watson, C. J., Whitley, J. D., Siani, A. M., & Burns, M. M. (2021). Pharmaceutical Compounding: A History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *Journal of Medical Toxicology*, 17(2), 197–217. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00814-3>
- Williams, A. C. (2018). Topical and transdermal drug delivery. In *Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines* (5th ed., pp. 715–918). London: Elsevier Science.
- Zsikó, Csányi, Kovács, Budai-Szücs, Gácsi, & Berkó. (2019). Methods to Evaluate Skin Penetration In Vitro. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 19. <https://doi.org/10.3390/scipharm87030019>