

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)  
ISSN 2217-8767 (Online)

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 63

Broj 1

Beograd, 2013.

ČASOPIS SAVEZA  
FARMACEUTSKIH  
UDRUŽENJA SRBIJE

1/2013

# ARHIV ZA FARMACIJU

2013, Vol 63, N<sup>o</sup> 1

## SADRŽAJ – CONTENTS

### Originalni naučni radovi – Original scientific papers

- **Biljana Tubić, Irena Kasagić-Vujanović, Nebojša Mihajlica, Žarko Gagić, Nataša Bubić-Pajić** 1

Ispitivanje sadržaja aktivne supstance i degradacionih proizvoda/nečistoća u tabletama nimesulida primjenom reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom

Analysis of Active Substance and Degradation Products / Impurities in Nimesulide Tablets by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography

### Stručni radovi - Professional papers

- **Snežana Tatljak-Nikolić, Snežana Savić, Gordana Vučeta, Jela Milić** 20

Efekti dermokozmetičkih/kozmetičkih preparata za posvetljivanje kože - šta je realno očekivati?

Effects of dermocosmetic/cosmetic products for skin lightening - what is real to expect?

- **Marija Petronijević, Katarina Ilić, Nenad Ugrešić** 40

Hepatotoksično dejstvo lekova i regulatorne mere u slučaju pojave lekovima izazvanih hepatotoksičnih reakcija - primer nimesulida

Hepatotoxic effects of medicines and regulatory measures in case of drug-induced hepatotoxic reactions - example of nimesulide

### Prilozi – Contributions

- **Spisak recenzennata radova u 2012. godini** 55

### Obaveštenja – Informations

- **Spisak studenata koji su diplomirali na Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu u 2012. godini** 58

- **Spisak studenata koji su odbranili doktorske disertacije na Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu u 2012. godini** 76

- **Spisak studenata koji su odbranili specijalističke rade na Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu u 2012. godini** 77

- **Spisak farmaceuta kojima je dodeljeno zvanje primarijus** 97

# Ispitivanje sadržaja aktivne supstance i degradacionih proizvoda/nečistoća u tabletama nimesulida primjenom reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom

Biljana Tubić<sup>1</sup>, Irena Kasagić-Vujanović<sup>2\*</sup>, Nebojša Mihajlica<sup>2</sup>,  
Žarko Gagić<sup>2</sup>, Nataša Bubić-Pajić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,  
Veljka Mlađenovića bb, 78 000 Banja Luka

<sup>2</sup> Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet-Odsjek farmacija,  
Save Mrkalja 14, 78 000 Banja Luka

\*autor za prepisku: Irena Kasagić Vujanović, Univerzitet u Banjoj Luci,  
Medicinski fakultet-Odsjek farmacija, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka;  
Tel: +387 51 340 108; e-mail: kasagic.irena@gmail.com

## Kratak sadržaj

Danas su istraživanja u velikoj mjeri usmjereni na ispitivanje nečistoća u farmaceutskim sirovinama i praćenje stabilnosti ljekovite supstance u farmaceutskim preparatima u određenom vremenskom intervalu. U posljednje vrijeme se najčešće istražuju nečistoće, posebno degradacioni proizvodi i njihovi limiti u okviru specifikacije.

Stres testovi/testovi ubrzanog starenja mogu da pomognu u identifikaciji mogućih proizvoda degradacije. Ova vrsta testiranja treba da obuhvati uticaj temperature i vlažnosti vazduha.

U ovom radu ispitivan je sadržaj aktivne supstance i degradacionih proizvoda/nečistoća u tabletama nimesulida od pet različitih proizvođača testom ubrzanog starenja, gdje su uzorci čuvani u komori pod sljedećim uslovima temperature i relativne vlažnosti vazduha:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \pm 5\%$ . Sadržaj nimesulida i nečistoća nastalih uslijed degradacije praćen je u tačno definisanim vremenskim intervalima (0,3 i 6 mjeseci) upotrebom reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom (RP-HPLC). Rezultati ispitivanja ukazuju da je nimesulid u svim analiziranim tabletama pokazao stabilnost koja je u prihvatljivim granicama. Sadržaj nimesulida kreće se od 95,38% do 104,45 % recovery vrijednosti, a pojedinačne i ukupne nečistoće bile su u dozvoljenim granicama. U svim ispitivanim tabletama nakon 6 mjeseci uočene su nepoznate nečistoće na relativnim retencionim vremenima 1,75, 2,08 i 2,97 čije poreklo nije utvrđeno.

**Ključne riječi:** Stabilnost, nimesulid, nečistoće, reverzno-fazna tečna hromatografija

## Uvod

Tokom ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda/tableta, prate se parametri koji se mogu promijeniti pod uticajem spoljašnjih faktora rizika (sadržaj aktivne/ljekovite supstance). U posljednje vrijeme se najčešće istražuju nečistoće, posebno degradacioni proizvodi i njihovi limiti u okviru specifikacije.

Nečistoće se dijele na: organske nečistoće (srodne supstance i supstance nastale u procesu), neorganske nečistoće i zaostali rastvarači [1, 2]. Organske nečistoće se mogu pojaviti u toku procesa proizvodnje i/ili čuvanja aktivne supstance ili gotovog proizvoda. Ove nečistoće mogu biti identifikovane, neidentifikovane, isparljive ili neisparljive i uključuju: polazni materijal, sporedne produkte sinteze, intermedijere, degradacione proizvode, reagense, ligande i katalizatore [2]. Specifikacije ljekovite supstance, kao i gotovog proizvoda treba da sadrže listu degradacionih proizvoda (*impurities profile*) za koje se očekuje da se mogu pojaviti tokom proizvodnje i čuvanja proizvoda pod deklarisanim uslovima [1]. Lista degradacionih proizvoda mora biti zasnovana na naučnom pristupu i sagledavanju potencijalnog puta degradacije, kao i predviđenih interakcija u formulaciji. Svaki individualno definisani degradacioni proizvod mora imati definisan i limit prihvatljivosti. Prema ICH smjernicama Q3B (R2) definisani su limiti prihvatljivosti u zavisnosti od maksimalne dnevne doze lijeka: limit izvještavanja, limit identifikacije, limit kvantifikacije. Limiti se izračunavaju u odnosu na maksimalnu dnevnu dozu ljekovite supstance, a izražavaju se kao procenat ljekovite supstance ili kao totalni dnevni unos degradacionog proizvoda, zavisno od toga koja je vrijednost niža. U zavisnosti od maksimalno predviđene koncentracije degradacionog proizvoda u okviru roka upotrebe proizvoda, neophodno je da se degradacioni proizvod identificuje, kvalificuje ili specificira sa podatkom o relativnom retencionom vremenu (ako ne postoji strukturalna karakterizacija). Ukoliko je u toku analize stabilnosti koncentracija degradacionog proizvoda iznad kvalifikacionog praga, on se mora identifikovati (mora se okarakterisati njegova hemijska struktura), ispitati sa aspekta biološke sigurnosti i kliničke sigurnosti (da ne utiče na aktivnost i štetnost proizvoda) [2].

Kvalifikacija je proces evaluacije podataka koji definiše biološku bezbjednost pojedinačne nečistoće ili datog profila nečistoća u nivou/nivoima koji su ispitivani. Kvalifikacija se istovremeno odnosi i na procjenu perioda koji potvrđuje biološku bezbjednost jednog degradacionog proizvoda ili degradacioni profil na definisanom nivou. Prag kvalifikacije je limit iznad kojeg bi degradacioni proizvod trebalo da bude kvalifikovan [1].

Degradacioni proizvodi koji su prisutni u ljekovitom preparatu moraju biti identifikovani, kvantifikovani i kvalifikovani prema Tabeli I [1].

**Tabela I** Sadržaj degradacionih proizvoda u odnosu na ljekovitu supstancu, koji obavezuje njihovu identifikaciju, kvalifikaciju i kvantifikaciju

**Table I** The content of degradation products in relation to the drug substance, which requires their identification, qualification and quantification

	Minimalna dnevna doza ljekovite supstance	Sadržaj degradacionih proizvoda u odnosu na ljekovitu supstancu
Identifikacija	< 1 mg	1,0 %
	1 mg – 10 mg	0,5 %
	> 10 mg – 2 g	0,2 %
	> 2 g	0,1 %
Kvalifikacija	≤ 1 g	0,1 %
	> 1 g	0,05 %
Kvantifikacija	< 10 mg	1,0 %
	10 mg – 100 mg	0,5 %
	> 100 mg – 2 g	0,2 %
	> 2 g	0,15 %

Identifikacija degradacionih proizvoda vrši se HPLC metodom uz minimalnu detekciju od 0,01 %, a kvantifikacija degradacionih proizvoda od 0,1 % i iznad te vrijednosti [1].

Limit detekcije (Limit of Detection - LOD) je najmanja koncentracija ispitivane supstance u uzorku koja može biti registrovana (detektovana), ali nije neophodno da bude i tačno određena pod datim eksperimentalnim uslovima.

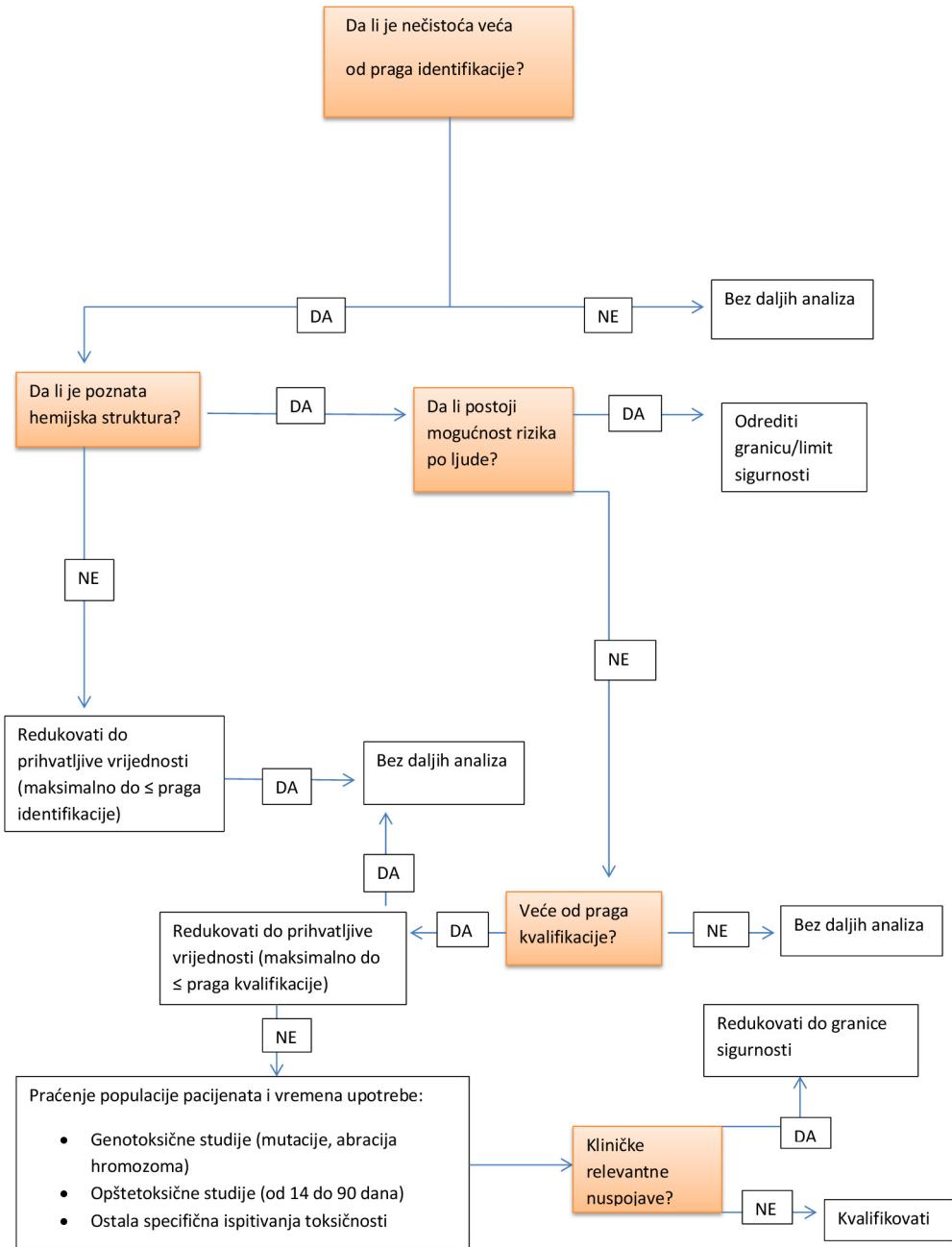
$$\text{LOD} = \frac{3 \cdot S_a}{a}$$

Limit kvantifikacije (Limit of Quantitation - LOQ) je najmanja koncentracija ispitivane supstance u uzorku koja može biti određena (kvantifikovana) sa prihvatljivom preciznošću i tačnošću, pod datim eksperimentalnim uslovima. Limit kvantifikacije (LOQ) je određen i kao najmanja količina analita koja se može reproduktivno kvantifikovati iznad bazne linije i za koju dva uzastopna injektovanja rezultuju u  $\text{RSD} \leq 3\%$ , za svaku komponentu.

$$\text{LOQ} = \frac{10 \cdot S_a}{a}$$

- $S_a$  – standardna devijacija odgovora detektora
- $a$  – nagib kalibracione krive

Na Slici 1 može da se vidi ključna šema za identifikaciju i kvalifikaciju nečistoća data od strane ICH (Q3A (R2)).



**Slika 1 Šema za identifikaciju i kvalifikaciju nečistoća**  
**Figure 1 The Scheme for the identification and qualification of impurities**

Ispitivanje stabilnosti ima za cilj da na osnovu testiranja najmanje tri serije ljekovite supstance ili ljekovitog preparata, ustanovi i definiše period retestiranja ili rok upotrebe, kao i da se definiše način čuvanja prihvatljiv za sve buduće serije koje će se proizvesti i pakovati pod istim uslovima.

Osnovni principi studije stabilnosti su:

- prve tri serije ljekovitog preparata ispituju se testovima stabilnosti
- ispitivani uzorci čuvaju se u originalnoj ambalaži
- uslovi čuvanja su temperatura 23-25 °C ili 28-30°C
- ubrzani uslovi čuvanja vrše se na temperaturi 37-40°C
- za analizu uzorka koristi se metoda tečne hromatografije (HPLC metoda)
- metoda za ispitivanje hemijskih, fizičkih i mikrobioloških promjena mora biti robusna
- standardni referentni uzorak mora takođe biti kontrolisan [3].

Prema smjernicama Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), metoda za praćenje stabilnosti se definiše kao metoda farmaceutske analize kojom se precizno može kvantifikovati aktivna komponenta, u prisustvu degradacionih proizvoda, nečistoća koje potiču iz procesa sinteze, ekscipijenasa ili drugih potencijalnih nečistoća. U te svrhe, danas se najčešće primjenjuje metoda tečne hromatografije pod visokim pritiskom (HPLC). Razvoj metode za praćenje stabilnosti podrazumijeva nekoliko faza. U prvoj fazi se izvode studije forsirane degradacije sa čistom aktivnom supstancom, nakon toga se vrši ispitivanje interakcija aktivne supstance sa komponentama ekscipijensa farmaceutskog preparata [4].

Značaj ispitivanja stabilnosti istaknut je kroz regulative propisane od strane Evropske agencije za lijekove (EMA) i Međunarodne konferencije za harmonizaciju (ICH) prema kojima je uz zahtjev za registraciju proizvoda, neophodno dostaviti podatke o izvršenim ispitivanjima stabilnosti proizvoda. Podaci dobijeni kroz testove ubrzanog starenja moraju odgovarati podacima dobijenim nakon ispitivanja roka upotrebe, odnosno dugotrajnog ispitivanja [5]. Granica od 10%, koja se odnosi na istek roka upotrebe, više se ne smatra automatski prihvatljivom, već može biti zahtijevano da bude niža. Ispitivanja moraju biti izvršena u finalnoj ambalaži koja će se koristiti za proizvod koji se stavlja u promet. Dodatna ispitivanja koja se izvode na različitim materijalima za pakovanje mogu biti koristan prilog ubrzanom ispitivanju i procjeni ambalaže tokom postupka izbora definitivnog materijala za ambalažu [6].

Testovi stabilnosti su prema periodu praćenja podijeljeni na:

1. *Dugotrajna ispitivanja stabilnosti* – vrše se za supstance u periodu od najmanje 12 mjeseci, na svaka 3 mjeseca u prvoj godini, na 6 mjeseci u drugoj godini, a zatim jednom godišnje da bi se ustanovio period retestiranja.
2. *Ubrzani testovi stabilnosti* – vrše se na početku studije, poslije 3 i poslije 6 mjeseci (0, 3, 6). Ako u ovom periodu dođe do značajne promjene u kvalitetu

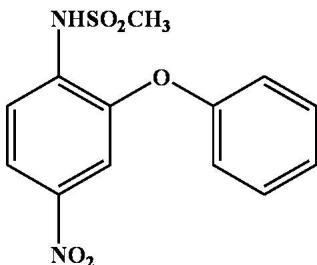
ljekovite supstance uvodi se još jedno ispitivanje u periodu između 6 mjeseci i jedne godine.

3. *Testovi stabilnosti pod stresnim uslovima čuvanja* - izvode se na povišenim temperaturama  $50^{\circ}\text{C}$ ,  $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i pri relativnoj vlažnosti vazduha od 75% RH  $\pm 5\%$ , u periodu od 3 mjeseca. Testovi stabilnosti pod stresnim uslovima čuvanja uključuju fotostabilnost, pri čemu se koriste različiti izvori svjetlosti – od živinih lampi koje emituju svjetlost kratkih talasa (UV oblast) do fluorescentnih, halogenih i ksenonskih lampi koje proizvode „vještačku dnevnu svjetlost” [7, 8].

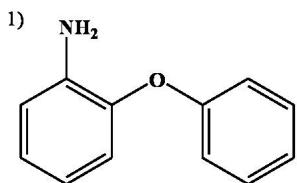
Instrumentalna metoda koja se najviše koristi u cilju ispitivanja stabilnosti ljekovitih preparata jeste upravo reverzno-fazna tečna hromatografija pod visokim pritiskom (RP-HPLC).

Pregledom literature pokazalo se da ne postoji mnogo publikovanih radova u kojima se spektrofotometrijske metode koriste za ispitivanje stabilnosti, praćenje i određivanje pojedinačnih i ukupnih nečistoća. UV-spektrofotometrija se koristila za određivanje oslobođene koncentracije nimesulida u tabletama sa drugim ljekovitim supstancama, pri čemu se ispitivala stabilnost tableta praćenjem vremena raspadljivosti i brzine oslobađanja ljekovite supstance [9]. Ustanovljeno je da je za ispitivanje stabilnosti nimesulida, praćenje i određivanje pojedinačnih i ukupnih nečistoća, u većini publikovanih radova, korištena HPLC metoda sa izokratskim načinom eluiranja na koloni tipa C18. Pratila se stabilnost različitih formulacija ispitivanog lijeka, zatim koja od ispitivanih formulacija postiže najveću koncentraciju nimesulida u humanom serumu, kao i koja metoda izrade tableta (vlažna granulacija i direktna kompresija) obezbjeđuje najbolju stabilnost nimesulida u testovima ubrzanog starenja. Niti jedna od ovih studija nije pratila i određivala pojedinačne i ukupne nečistoće, već su bile usmjerene na odabir najbolje analitičke tehnike (hromatografija – TLC, HPLC i GC) sa kojom će se postići najbolje razdvajanje ispitivane ljekovite supstance (nimesulida) i njegovih nečistoća [10, 11, 12]. Pregledom literature takođe je utvrđeno da nema sličnih radova u kojima se vrši ispitivanje sadržaja aktivne supstance i degradacionih proizvoda/nečistoća u tabletama sa nimesulidom od različitih proizvođača.

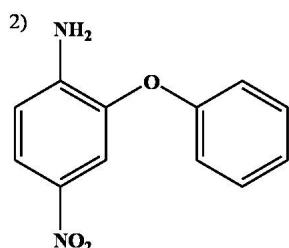
Struktura analiziranog nimesulida i njegovih nečistoća označenih kao C i D prikazana je na Slici 2 [13].



Nimesulid: *N*-(4-nitro-2-fenoksifenil)metansulfonamid



Nečistoća C: (2-fenoksanilin)



Nečistoća D: (2-fenoksi-4-nitroanilin)

**Slika 2 Struktura nimesulida i nečistoća C i D**  
**Figure 2 Structures of nimesulide and impurities C and D**

Nimesulid je officinalan u Ph. Eur. 7.0, koja za određivanje srodnih supstanci propisuje LC metodu sa izokratskim eluiranjem, pri čemu se navodi da je retenciono vrijeme za nimesulid 7 minuta. Razdvajanje se vrši na koloni C8 sa mobilnom fazom acetonitril : amonijum hidrogen fosfat (35:65, V/V), pri pH vrijednosti podešenoj na 7,5 sa rastvorom amonijum hidroksida [13]. Pored ove metode u literaturi je opisana HPLC metoda sa izokratskim načinom eluiranja na koloni C18, gdje se kao mobilna faza koristila smješa acetonitril : trietanolamin : voda (50 : 0,5 : 49,5 V/V/V) sa brzinom protoka od 1 mL/min.. Uspješno je izvršeno razdvajanje nimesulida od ostalih nečistoća, sa detekcijom koja je vršena na 230 nm [10]. Izokratski način eluiranja za razdvajanje nimesulida od nečistoća korišten je kod HPLC metode na koloni C18, sa mobilnom fazom metanol : voda : sirćetna kiselina (67 : 32 : 1, V/V/V) i brzinom protoka 1 mL/min. Detekcija je vršena na 230 nm [12]. Farmakopeja (Ph. Eur. 7.0) propisuje i limit za nečistoće nimesulida, pri čemu se navodi da je za svaku pojedinačnu nečistoću maksimalno dozvoljen limit 0,1 %, dok za ukupne nečistoće iznosi 0,5% [13].

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj primjene različitih ekscipijenasa, kao i primjene različitog postupka proizvodnje ovih tableta na stabilnost ljekovite supstance nimesulida u tabletama proizvedenim od pet različitih proizvođača, koje su registrovane na tržištu Republike Srpske. Ispitivanje stabilnosti je vršeno RP-HPLC metodom koja omogućava razdvajanje ljekovite supstance od bilo kog degradacionog proizvoda koji može nastati u vremenu čuvanja preparata. Predložena metoda je validirana, što podrazumijeva njenu dovoljnu osjetljivost, selektivnost i reproduktivnost [14]. Testovi za provjeru pogodnosti sistema sastavni su dio mnogih metoda, jer se njime potvrđuje podobnost i efikasnost sistema. Prije izvođenja bilo kog validacionog eksperimenta, treba pokazati da je HPLC sistem i procedura sposobna da obezbedi podatke zadovoljavajućeg kvaliteta. Za ovu metodu izvršena je procjena pogodnosti HPLC sistema, a dobijeni podaci su prikazani u Tabeli II i na Slici 3 [14].

**Tabela II** Hromatografski parametri za procjenu pogodnosti HPLC sistema

**Table II** Chromatographic parameters for the evaluation of the HPLC system suitability

Komponenta	Retenciono vrijeme ( $t_r$ )	Faktor kapaciteta ( $k'$ )	Faktor simetrije pika	Faktor Rezolucije (Rs)	Faktor selektivnosti ( $\alpha$ )	Broj teorijskih platoa (N)	HETP
Nimesulid	7,11	4,21	0,928	3,20 2,40	1,15	10834,88	0,014
Nečistoća D	7,98	4,85	0,981		1,10	13673,37	0,011
Nečistoća C	8,66	5,35	0,955			13926,75	0,011

HETP – visina efikasnog teorijskog platoa

### Current Chromatogram(s)

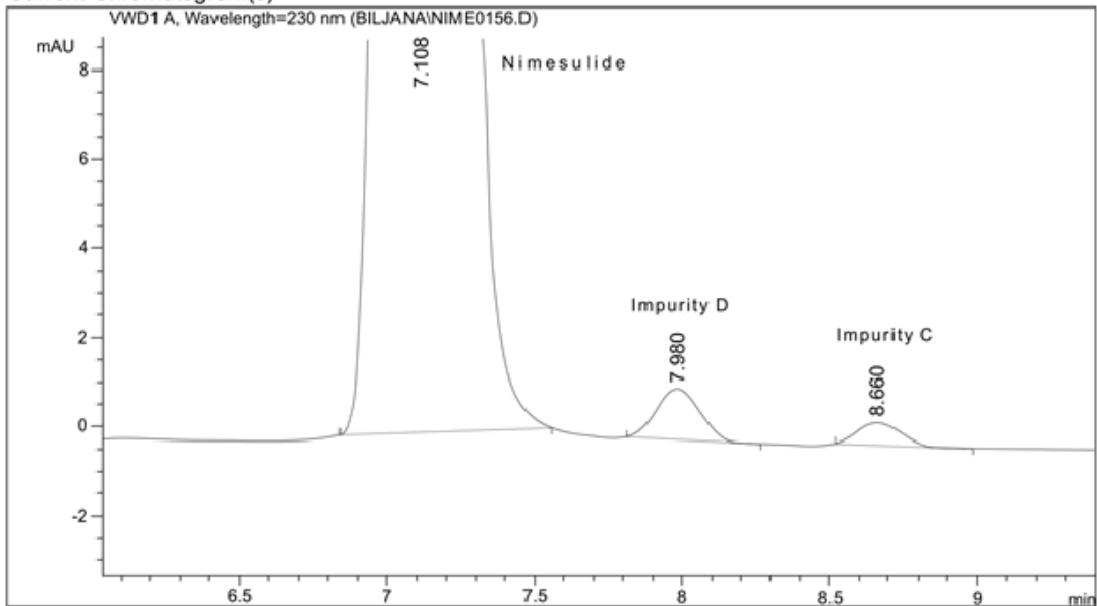


Figure 1

Slika 3 Hromatogram rastvora za provjeru pogodnosti HPLC sistema

Figure 3 Chromatograms of the solution to check the HPLC system suitability

### Eksperimentalni dio

*Hromatografski sistem.* Analiza je vršena na hromatografskom sistemu *Agilent Technologies HP 1200*, koji se sastoji iz HP 1200 binarne pumpe, HP 1200 UV/VIS detektora i *ChemStation Software, Windows XP* za prikupljanje i obradu podataka. *Ostala oprema i pribor.* Komora za praćenje stabilnosti (Sanyo Gallenkamp PSC062 i PSC062, Engleska), pH metar (Sentron® 2001, Holandija), ultrazvučno kupatilo (Sonic, Niš), analitička vaga (Sartorius, Njemačka), sistem za filtriranje vode (Whatman, Njemačka).

*Reagensi.* Za pripremu mobilne faze i rastvora upotrebljeni su reagensi HPLC čistoće: acetonitril (*Merck*, Njemačka), koncentrovana mravlja kiselina (*Merck*, Njemačka), voda HPLC kvaliteta dobijena sistemom *Millipore* i trietanolamin (*Merck*, Njemačka).

*Standardi.* Nimesulid, radni standard, EDQM, Council of Europe BP 907-F67029, Strasburg, nečistoće nimesulida (C, D), radni standardi, Council of Europe BP 907-F67029, Strasburg.

*Čvrsti dozirani farmaceutski oblici - tablete.*

**Tabela III** Ispitivane tablete nimesulida sa pomoćnim supstancama od 5 različitih proizvođača sa tržišta Republike Srpske

**Table III** Analyzed nimesulide tablets with excipients from 5 different manufacturers taken from the market of the Republika Srpska

Naziv ispitivanog lijeka/tablete	Actasulid® tablete (ser. 144 i 588)	Ventor® tablete (ser. 1118, 51606 i 1185)	Nimulid® tablete (ser. 0383053 i 0384030)	Aulin® tablete (ser. 24003250)	Nimesulid® tablete (ser. 0041203)
Aktivna supstanca	nimesulid	nimesulid	nimesulid	nimesulid	nimesulid
Doza (mg)	100	100	100	100	100
Datum proizvodnje sa rokom upotrebe	05.2009. - 04.2014. 10.2010. - 09.2015.	09.2009. - 08.2012. 05.2010. - 04.2013. 12.2009. - 11.2012.	02.2010. - 01.2015. 08.2010. - 07.2015.	11.2007. - 10.2012.	12.2009. - 11.2011.
Proizvođač	Zdravlje Actavis Company, Srbija	Replekpharma, Makedonija	Panacea Biotec, Indija	CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Austrija	Habitpharm, Srbija
Pomoćne supstance	laktoza; kukuruzni skrob; povidon K30; magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni	natrijum-dioktilsulfosukcina; hipromeloza; laktoza, monohidrat; celuloza, mikrokristalna; skrobglikolat-natrijum	laktoza, monohidrat; karmeloza-natrijum (kroskarmeloza-natrijum); silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; kukuruzni skrob; povidon K30; polisorbat 80; magnezijum-stearat	hidroksipropilceluloza; natrijum-dioktilsulfosukcinat; laktoza; skrobglikolat-natrijum; celuloza, mikrokristalna; talk; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat	betadeks (β-ciklodekstrin); makrogol-glicerolhidroksistearat; celuloza, mikrokristalna; skrobglikolat-natrijum; talk; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat; umreženi povidon

Sve navedene tablete su registrovane i uzete sa tržišta Republike Srpske; svi lijekovi su registrovani u Registru lijekova Bosne i Hercegovine 2011. i 2012. Prema propisima svih proizvođača tablete sa nimesulidom treba da se čuvaju na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, zaštićene od vlage i svjetlosti.

*Rastvori.* Osnovni rastvor nimesulida koncentracije 1 mg/mL, rastvori nečistoća C i D koncentracije 0,2 mg/mL pripremljeni su rastvaranjem odgovarajuće količine standarda u mobilnoj fazi acetonitril : TEA : voda u omjeru 45 : 0,5 : 54,5 V/V/V , pH mobilne faze 5,2 (podešeno mravljom kiselinom). Naredna razblaživanja su vršena istom mobilnom fazom, pri čemu su dobijene koncentracije radnih rastvora za nimesulid 0,1 mg/mL, a za nečistoće C i D 4,0 µg/mL. Osnovni rastvori analiziranih nimesulid tableta koncentracije 0,1 mg/mL pripremljeni su rastvaranjem u mobilnoj fazi acetonitril : TEA : voda u omjeru 45 : 0,5 : 54,5 V/V/V, pH mobilne faze 5,2 (podešeno mravljom kiselinom). Naredno razblaženje vršeno je istom mobilnom fazom, pri čemu su dobijene koncentracije radnih rastvora za nimesulid tablete 0,1 mg/mL.

*Uslovi čuvanja lijeka u toku ispitivanja ubrzanog starenja.* Uzorci nimesulida tableta čuvani su u komori (Sanyo Gallenkamp PSC062 i PSC062, Engleska) na temperaturi  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i relativnoj vlažnosti vazduha  $75\% \pm 5\%$  u periodu do 6 mjeseci.

*Optimalni hromatografski uslovi.* Kolona - Agilent Zorbax Eclipse Plus XDB - C18 dimenzija ( $150\text{ mm} \times 4,6\text{ mm}$  i  $5\text{ }\mu\text{m}$  veličine čestica), mobilna faza - smješa acetonitril : TEA : voda u omjeru  $45 : 0,5 : 54,5\text{ V/V/V}$ , pH mobilne faze 5,2 (podešeno mravljom kiselinom). Protok mobilne faze je  $1\text{ mL/min.}$ , temperatura kolone  $40^{\circ}\text{C}$ , talasna dužina detekcije  $230\text{ nm}$  i injekciona zapremina  $20\text{ }\mu\text{L}$ .

## Rezultati i diskusija

U radu su prikazani rezultati testiranja stabilnosti aktivne supstance nimesulida u čvrstom farmaceutskom obliku – tablete, od 5 različitih proizvođača. Test stabilnosti je proveden u komori na temperaturi  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  i relativnoj vlažnosti  $75\% \pm 5\%$  u periodu do 6 mjeseci. Ispitivanje sadržaja nimesulida i prisutnih nečistoća (farmakopejske nečistoće C i D) vršeno je u nultom trenutku, nakon trećeg mjeseca i nakon šest mjeseci od početka ispitivanja. Dobijeni rezultati dati su u Tabelama IV - VIII i pokazuju da je nimesulid u svim ispitivanim tabletama pokazao stabilnost koja je u prihvatljivim granicama, odnosno sadržaj nimesulida u svim tabletama kretao se u opsegu  $95 - 105\%$ , a pojedinačne i ukupne nečistoće bile su u dozvoljenim granicama.

**Tabela IV** Rezultati praćenja nečistoća ACTASULID® tableta – ser. 144 i 588

**Table IV** Results from monitoring of impurities in ACTASULID tablets, batch 144 and 588

Jedinjenja	RRT	Serija	Sadržaj ispitivanih komponenti izražen u %			LOD ( $\mu\text{g/mL}$ )
			u 0-tom vremenu (%)	poslije 3 meseca (%)	poslije 6 meseci (%)	
Nepoznata nečistoća	1,75	144	ND	ND	0,01	/
		588	ND	ND	0,02	/
Nepoznata nečistoća	2,08	144	ND	ND	ND	/
		588	ND	ND	ND	/
Nepoznata nečistoća	2,97	144	ND	ND	ND	/
		588	ND	ND	ND	/
Nimesulid	7,11	144	103,83	99,08	98,52	5,8
		588	104,45	102,11	99,25	
Nečistoća C	7,98	144	ND	ND	ND	0,0026
		588	ND	ND	ND	
Nečistoća D	8,66	144	ND	ND	ND	0,0046
		588	ND	ND	ND	

RRT – relativno retenciono vrijeme; ND – nije detektovana

**Tabela V** Rezultati praćenja nečistoća VENTOR® tableta – ser. 1118, 51606 i 1185**Table V** Results from monitoring of impurities in VENTOR tablets, batch 1118, 51606 and 1185

Jedinjenja	RRT	Serija	Sadržaj ispitivanih komponenti izražen u %			LOD (µg/mL)
			u 0-tom vremenu (%)	poslije 3 meseca (%)	poslije 6 meseci (%)	
Nepoznata nečistoća	1,75	1118	ND	ND	0,02	/
		51606	ND	ND	0,02	/
		1185	ND	ND	0,023	/
Nepoznata nečistoća	2,08	1118	ND	ND	0,01	/
		51606	ND	ND	ND	/
		1185	ND	ND	0,02	/
Nepoznata nečistoća	2,97	1118	ND	ND	ND	/
		51606	ND	ND	ND	/
		1185	ND	ND	ND	/
Nimesulid	7,11	1118	101,67	99,59	98,01	5,8
		51606	100,57	98,17	97,98	
		1185	98,06	97,07	96,23	
Nečistoća C	7,98	1118	ND	ND	ND	0,0026
		51606	ND	ND	ND	
		1185	ND	ND	ND	
Nečistoća D	8,66	1118	ND	ND	ND	0,0046
		51606	ND	ND	ND	
		1185	ND	ND	ND	

RRT – relativno retenciono vrijeme; ND – nije detektovana

**Tabela VI** Rezultati praćenja nečistoća NIMULID® tableta – ser. 0383053 i 0384030  
**Table VI** Results from monitoring of impurities in NIMULID tablets, batch 0383053 and 0384030

Jedinjenja	RRT	Serija	Sadržaj ispitivanih komponenti izražen u %			LOD (µg/mL)
			u 0-tom vremenu (%)	poslije 3 meseca (%)	poslije 6 meseci (%)	
Nepoznata nečistoća	1,75	0383053	ND	ND	ND	/
		0384030	ND	ND	ND	/
Nepoznata nečistoća	2,08	0383053	ND	ND	0,02	/
		0384030	ND	ND	0,12	/
Nepoznata nečistoća	2,97	0383053	ND	ND	0,05	/
		0384030	ND	ND	ND	/
Nimesulid	7,11	0383053	99,39	96,23	95,65	5,8
		0384030	98,66	96,56	95,38	
Nečistoća C	7,98	0383053	ND	ND	ND	0,0026
		0384030	ND	ND	ND	
Nečistoća D	8,66	0383053	ND	ND	ND	0,0046
		0384030	ND	ND	ND	

RRT – relativno retenciono vrijeme; ND – nije detektovana

**Tabela VII** Rezultati praćenja nečistoća AULIN® tableta – ser. 24003250  
**Table VII** Results from monitoring of impurities in AULIN tablets, batch 24003250

Jedinjenja	RRT	Sadržaj ispitivanih komponenti izražen u %			LOD (µg/mL)
		u 0-tom vremenu (%)	posle 3 meseca (%)	posle 6 meseci (%)	
Nepoznata nečistoća	1,75	ND	ND	ND	/
Nepoznata nečistoća	2,08	ND	ND	0,02	/
Nepoznata nečistoća	2,97	ND	ND	0,06	/
Nimesulid	7,11	101,31	97,66	96,23	5,8
Nečistoća C	7,98	ND	ND	ND	0,0026
Nečistoća D	8,66	ND	ND	ND	0,0046

RRT – relativno retenciono vrijeme; ND – nije detektovana

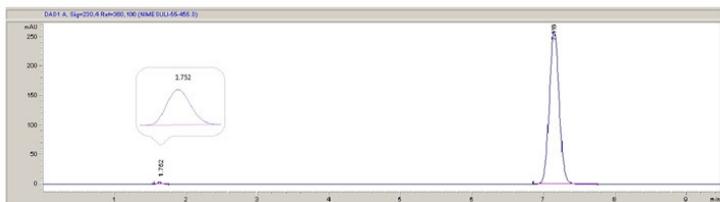
**Tabela VIII** Rezultati praćenja nečistoća NIMESULID® tableta – serija 0041203  
**Table VIII** Results from monitoring of impurities in NIMESULID tablets, batch 0041203

Jedinjenja	RRT	Sadržaj ispitivanih komponenti izražen u %			LOD (µg/mL)
		u 0-tom vremenu (%)	posle 3 meseca (%)	posle 6 meseci (%)	
Nepoznata nečistoća	1,75	ND	ND	ND	/
Nepoznata nečistoća	2,08	ND	ND	ND	/
Nepoznata nečistoća	2,97	ND	ND	0,30	/
Nimesulid	7,11	102,87	99,17	95,55	5,8
Nečistoća C	7,98	ND	ND	ND	0,0026
Nečistoća D	8,66	ND	ND	ND	0,0046

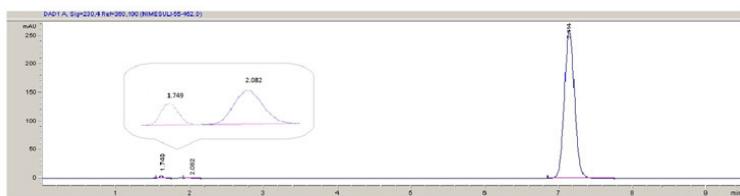
RRT – relativno retenciono vrijeme; ND – nije detektovana

Nimesulid iz uzorka identifikovan je poređenjem relativnog retencionog vremena glavnog pika sa relativnim retencionim vremenom pika dobijenog iz rastvora standarda nimesulida.

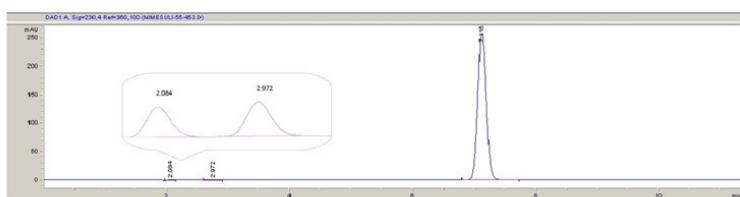
U svim ispitivanim uzorcima tableta nimesulida uočene su nečistoće koje se nisu pojavljivale na retencionim vremenima nečistoća C i D koje su farmakopejske i čije je prisustvo u ispitivanim preparatima planirano da se prati. Nove (nepoznate) nečistoće pojavljuju se na sljedećim retencionim vremenima 1,75, 2,08, i 2,97. Njihovo prisustvo u ispitivanim tabletama prikazano je u procentima (%) dobijenim iz odnosa površine pika nepoznate nečistoće sa površinom referentnog pika nimesulida. Ove nove nečistoće bile su prisutne u svim ispitivanim formulacijama. Njihovo prisustvo, međutim, nije bilo podjednako u svim tabletama što ukazuje na činjenicu da pomoćne supstance (ekscipijensi) i sam postupak proizvodnje utiču na stabilnost nimesulida u čvrstim farmaceutskim oblicima. To se može vidjeti i iz propisanih rokova upotrebe tableta sa nimesulidom (Tabela III), jer ovih 5 različitih proizvođača daju različite rokove upotrebe koji variraju od 2 godine do 5 godina. U tabletama Nimesulid® sa betadexom ( $\beta$ -ciklodekstrin) nečistoća sa retencionim vremenom 2,97 pojavljuje se u najvećem masenom udelu (0,3 %), pa se može prepostaviti da navedeni ekscipijens, kao i sam proces proizvodnje ovog proizvođača imaju najnepovoljniji uticaj na stabilnost nimesulida. Takođe, tablete Nimulid® sadrže značajno prisustvo druge nečistoće sa retencionim vremenom 2,08 u masenom udelu od 0,12 %. Nimesulid ispoljava optimalnu stabilnost u Actasulid® tabletama, gdje rezultati pokazuju prisustvo samo jedne od tri uočene nepoznate nečistoće i to u masenom udelu od 0,02 % (nečistoća sa retencionim vremenom 1,75). Sprovedene analize prikazane su hromatogramima na Slici 4.



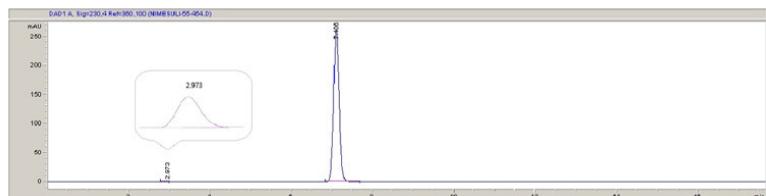
Hromatogram praćenja stabilnosti ACTASULID tableta – serija 588



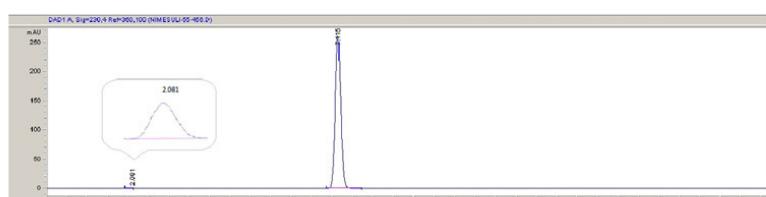
Hromatogram praćenja stabilnosti VENTOR tableta – serija 1185



Hromatogram praćenja stabilnosti AULIN tableta – serija 24003250



Hromatogram praćenja stabilnosti NIMESULID tableta – serija 0041203



Hromatogram praćenja stabilnosti NIMULID tableta – serija 0384030

**Slika 4 Hromatogrami praćenja stabilnosti analiziranih tableta nimesulida**  
**Figure 4 Chromatograms of stability monitoring of the analyzed tablets of nimesulide**

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da pomoćne supstance i sam proces proizvodnje utiču na stabilnost nimesulida, kao i da se tri nove nečistoće ne nalaze ravnomjerno raspoređene u svim ispitivanim tabletama niti su prisutne u istim količinama. Takođe, treba istaknuti da različita stabilnost aktivne supstance-nimesulida u ispitivanim tabletama može da zavisi i od porijekla aktivne supstance. Različiti proizvođači imaju različite izvore aktivnih supstanci. Rezultati ukazuju da prilikom ispitivanja kontrole kvaliteta gotovog proizvoda treba obratiti pažnju i na prisustvo nepoznatih nečistoća, koje pored farmakopejskih, imaju veliko učešće u ukupnim nečistoćama. Njihovo prisustvo zavisi od ekscipijenasa, procesa proizvodnje, ali i od proizvođača aktivne supstance.

## Zaključak

U radu je opisan sistematičan pristup u ispitivanju i paralelnom praćenju stabilnosti gotovih ljekovitih preparata u komori pod uslovima ubrzanog starenja u trajanju od 6 mjeseci, pri čemu je za kvalitativnu i kvantitativnu analizu korištena selektivna, osjetljiva i reproduktivna RP-HPLC metoda. Rezultati ispitivanja stabilnosti svih analiziranih proizvoda ukazuju na odgovarajući sadržaj nimesulida i nečistoća u predloženom roku upotrebe za svaku ispitivanu seriju tableta. Utvrđeno je da se pri datim uslovima čuvanja nakon 6 mjeseci pojavljuju tri nepoznate nečistoće. Prisustvo navedenih nečistoća je različito u tabletama različitih proizvođača, a postoji i zavisnost od porijekla aktivne supstance, jer je u istim tabletama različite serije došlo do pojavljivanja različitih nečistoća. Sadržaj ukupnih dozvoljenih nečistoća se nije povećavao tokom ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci.

## Literatura

1. ICH Steering Committee. Impurities in New Drug Products. ICH Q3B (R2). 2006.
2. ICH Steering Committee. Impurities in New Drug Substances. ICH Q3A (R2). 2006.
3. ICH Steering Committee. Stability Testing of New Drug Substance and Products, ICH Q1A (R2). 2003.
4. Zečević M, Jocić B, Kuntić V, Vujić Z. Primena metode tečne hromatografije u ispitivanju stabilnosti farmaceutskih supstanci i farmaceutskih preparata. Arhiv za farmaciju 2009; 59(4): 294-304.
5. Guideline on stability testing, EMA [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf) (Accessed/posljednji pristup: 29. 08. 2012.)
6. Sibinović P. Optimizacija formulacije i stabilnosti tableta karvedilola [dissertacija]. [Niš (RS)]: Univerzitet u Nišu; 2011.
7. Anderson NH, Johnston D, Mc Lelland MA, Munden P. Photostability testing of drug subsance and drug products in UK pharmaceutical labotratories. J Pharm Biomed Anal. 1991; 9 (6): 443-49.
8. Thatcher SR, Mansfield RK, Miller RB, Davis CW, Beartschi SW. Pharmaceutical photostability: a technical and practical interpretation of the ICH guideline and its application to pharmaceutical stability: Part I. Pharm Tech. 2001; 25 (4): 98-110.
9. Kishore KA, Naik SS, Chemical stability studies on some locally manufactured tablets using instrumental methods. Acta Chim Pharm Indica. 2012; 1: 67-74.
10. Battu PB, Determination of nimesulide in pharmaceutical formulation and in human serum by reverse-phase high-performance liguid chromatography, Int J Pharm Tech Res. 2009; 1 (2): 206-09.
11. Nalluri BN, Chowdary KPR, Murthy KVR, Becket G, Crooks PA. Tablet formulation studies on nimesulide and meloxicam-cyclodextrin binary systems, AAPS Pharm Sci Tech. 2007; 8 (2): E71-E77.
12. Starek M, Krzek J. A review of analytical techniques for determination of oxicams, nimesulide and nabumetone, Talanta 2009; 77 (3): 925-42.
13. European Pharmacopoeia 7<sup>th</sup> edition, Council of Europe, Strasbourg 2011.
14. Tubić B, Ivković B, Zečević M, Vladimirov S. Simulataneous Determination of Nimesulide and its Impurities in Pharmaceutical Formulations by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. Acta Chim Slov. 2007; 54: 583-90.

# **Analysis of Active Substance and Degradation Products / Impurities in Nimesulide Tablets by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography**

**Biljana Tubić<sup>1</sup>, Irena Kasagić-Vujanović<sup>2\*</sup>, Nebojša Mihajlica<sup>2</sup>, Žarko Gagić<sup>2</sup>, Nataša Bubić-Pajić<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Agency for Medicines and Medical Devices of Bosnia and Herzegovina,  
Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka

<sup>2</sup> University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Pharmacy Department,  
Save Mrkalja 14, Banja Luka

\* Corresponding author: Irena Kasagić Vujanović, University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Department of Drug Analysis, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka;  
Tel: +387 51 340 108; e-mail: [kasagic.irena@gmail.com](mailto:kasagic.irena@gmail.com)

---

## **Summary**

Today, research has largely focused on examining impurities in pharmaceutical compounds and monitoring the stability of drug substances in pharmaceutical formulations in a given time interval. Recently, emphasis has been placed on impurities, especially degradation products and their limits within specifications. Stress testing/accelerated storage conditions testing can assist in the identification of potential degradation products. This type of testing should include effects of temperature and humidity. In this research, stability of nimesulide tablets from five different manufacturers was tested by using accelerated storage conditions, in which samples were stored in a chamber under the following conditions: temperature  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and relative humidity  $75\% \pm 5\%$ . The content of nimesulide and impurities formed as a consequence of its degradation was observed within precisely defined time intervals (0,3 and 6 months) by using RP-HPLC method.

Test results indicate the appropriate stability of nimesulide in all analysed tablets. Content of nimesulide ranged between 95,38% - 104,45% of the Recovery value, whilst individual and total impurities were within acceptable limits. It is also worth noting appearance of 3 unknown impurities which are detected in all analysed products after the period of 6 months at the following relative retention times: 1,75, 2,08 and 2,97.

**Key words:** drug stability, nimesulide, impurities, RP-HPLC

---

# **Efekti dermokozmetičkih/kozmetičkih preparata za posvetljivanje kože – šta je realno očekivati?**

**Snežana Tatljak-Nikolić, Snežana Savić\*, Gordana Vuleta, Jela Milić**

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

\*Autor za korespondenciju: e-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

Hiperpigmentacije predstavljaju poremećaje boje kože, kose, sluzokože i noktiju koji nastaju usled povećane količine melanina u ovim oblastima, a karakterišu se kao tamna područja, često neprihvatljivog izgleda.

Poreklo nastanka hiperpigmentacija su različiti spoljašnji i unutrašnji faktori, kao što su štetno delovanje sunčevih zraka, razne postinflamacije koje nastaju nakon povreda, hemijskog pilinga ili terapije laserom, kao i uticaj nekih lekova ili hemijskih sredstava, ali i starenja kože.

Danas se teži ujednačenom tenu, bez pega i fleka, prozračnom i baršunastom, a skoro polovina planete smatra belu put idealom lepote.

U afričkim i azijskim zemljama postoji ogroman rast tržišta proizvoda za izbeljivanje/posvetljivanje kože. U Evropi, preparati za izbeljivanje/posvetljivanje kože se uglavnom traže kao specijalni tretmani za izjednačavanje tena, uklanjanje fleka i pega ili u slučaju pojačane pigmentacije, posebno na otvorenim delovima kože.

Formulisani proizvod za posvetljivanje/izbeljivanje kože koji je kvalitetan, stabilan i efikasan je veliki izazov za kozmetologe. Na raspolaganju je veliki broj kozmetički aktivnih supstanci (KAS), koje različitim mehanizmima dovode do smanjenja pigmentacija; ali je i velika razlika među njima u vidljivim efektima koje ostvaruju, čak i posle dugotrajne primene. U radu su izneti noviji podaci o mehanizmu delovanja i efektima posvetljivanja kože proizvoda koji sadrže retinoide, hidrohinon, kojic kiselinu, niacinamid, glikolnu kiselinu, ekstrat glicirize, rezorcinol ili undecilenoil fenilalanin.

**Ključne reči:** melanogeneza, KAS za posvetljivanje kože, mehanizam dejstva, efekti

---

## Melanogeneza- mehanizam nastajanja melanina

Boja kože zavisi od pigmenata kao što su hemoglobin, karoten i melanin, ali je melanin određuje u najvećoj meri. Rasne razlike u boji kože uslovljene su brojem, veličinom, oblikom, rasporedom i degradacijom melanozoma, organela u kojima se ovaj pigment nalazi. Njih stvaraju epidermalne ćelije melanociti i predaju okolnim keratinocitima. Boja kože je genetski određena i takođe zavisna od delovanja sunčeve svetlosti. Pored toga, na nju utiče i endokrini sistem, što se ispoljava u trudnoći i izvesnim endokrinim poremećajima (1-3).

Melanociti pripadaju bazalnom sloju epidermisa u kome grade horizontalnu mrežu. To su ćelije nepravilnog oblika sa nastavcima koji podsećaju na dendrite, pa se po njima nazivaju dendritske ćelije. Svaki melanocit okružen je grupom keratinocita sa kojima je u funkcionalnoj vezi i čini epidermalnu melaninsku jedinicu. Jedan melanocit snabdeva melaninom oko 36 keratinocita. Broj aktivnih melaninskih jedinica znatno varira u pojedinim delovima tela. Najviše ih ima na licu i u genitalnom predelu, a najmanje na trupu i taj se broj sa starošću progresivno smanjuje. Izloženi delovi kože imaju dvostruko veći broj melanocita nego neizloženi (3).

Nastajanje melanina se obavlja u specifičnim organelama melanocita koje se nazivaju *melanozomi*. Oni nastaju u Goldži aparatu, gde se u njih inkorporiraju: enzim tirozinaza koji učestvuje u sintezi melanina i jedan protein koji čini njihov matriks, na koji se veže melanin i tako nagradi melanoprotein (3). Tirozinaza se stvara u neaktivnom obliku, a njenu aktivnost kontrolišu različiti faktori. Aktiviraju je ultraljubičasti zraci, a inhibiraju jedan protein i glutation.

Melanin je kompleksan makromolekul koji se sastoji od subjedinica izvedenih iz dihidroksifenilanina (DOPA). U procesu sinteze ovog pigmenta samo je prva reakcija enzimski kontrolisana, dok se ostale odigravaju spontano i njihovu brzinu isključivo kontroliše fizička sredina (3) (Slika1).

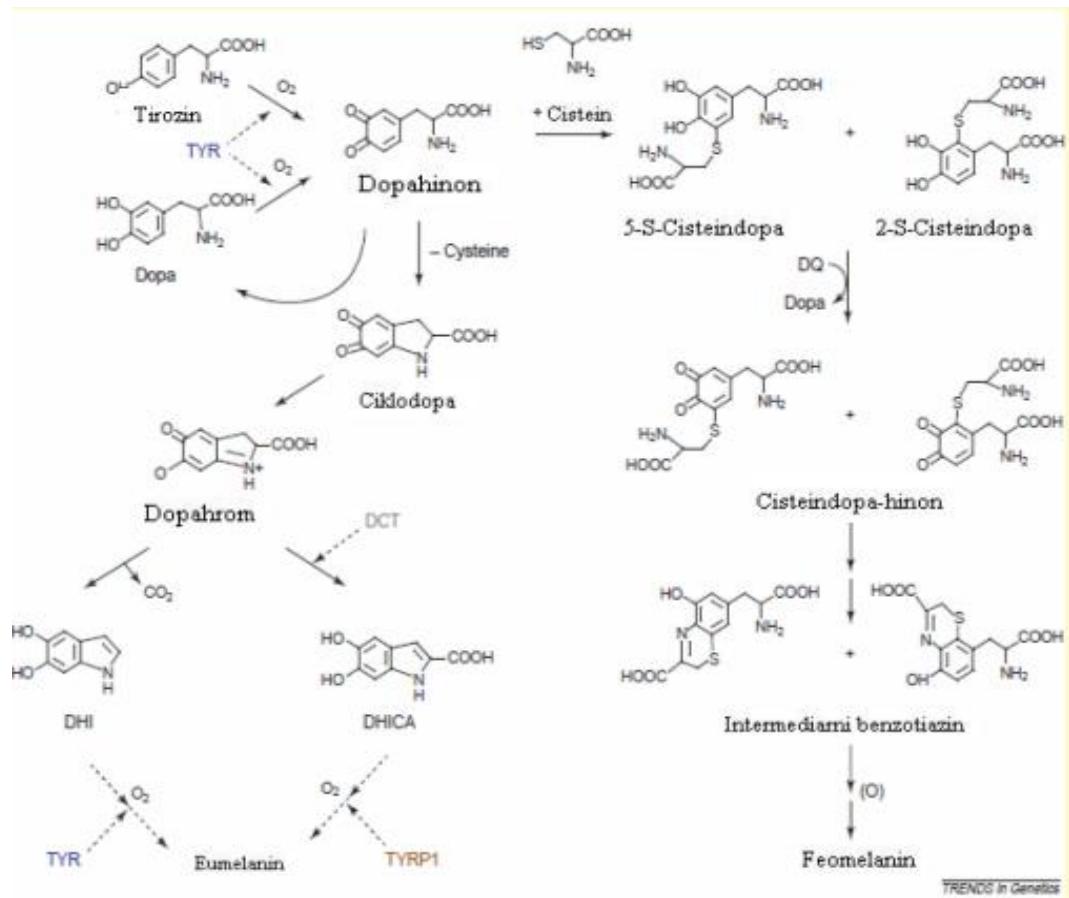
Tirozin pod uticajem tirozinaze i u prisustvu molekularnog kiseonika podleže oksidativnoj hidroksilaciji i prelazi u DOPA. Zatim se pod dejstvom tirozinaze odigrava dehidrogenacija, takođe u prisustvu kiseonika i DOPA prelazi u DOPA-hinon. DOPA stimuliše delovanje tirozinaze, smanjuje sopstvenu količinu i na taj način ograničava prvu reakciju u sintezi melanina. DOPA-hinon je nestabilno jedinjenje koje dehidrogenacijom prelazi u crveni pigment DOPA-hrom. Iz ovog jedinjenja dekarboksilacijom i rearanžiranjem nastaje 5,6- dihidroksiindol (DHI) koji se oksidiše u indol 5,6- hinon. To je monomer iz koga se polimerizacijom stvara melanin (DHI-melanin). Melanin je, prema tome, polihinon (3). On se vezuje za protein matriksa melanozoma u melanoprotein. **DHI-melanin** je crne boje i spada u **eumelanine**.

U prisustvu TRP-2 (eng. *tyrosinases-related protein-2*) nastaje 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilna kiselina (DHICA). TRP-1 (eng. *tyrosinases-related*

*protein-1*) potpomaže oksidaciju i polimerizaciju **DHICA-melanina** koji je braon boje (spada u **eumelanine**).

Ukoliko su prisutni sulfhidrilni donori (glutation ili cistein) može biti stvorena cistein-DOPA, a daljom oksidacijom, ciklizacijom i polimerizacijom nastaje **feomelanin** (žute ili crvene boje). Oba eumelanina obezbeđuju bolju fotozaštitu od feomelanina.

U toku stvaranja melanina postupno se smanjuje aktivnost tirozinaze, a u melanozomima akumulira melanin, dok se konačno ne pretvori u melaninske granule. Melanozomi se u keratinocitima raspoređuju pojedinačno ili u grupama iznad i pored nukleusa, na taj način štiteći DNK ovih ćelija. Keratinociti, pomerajući se prema površini epidermisa, nose sa sobom melanin koji su primili od melanocita. Na taj način svi epidermalni slojevi deluju kao apsorpcioni štitnik od UV zraka (3). Melanin ima biološki značaj za kožu, odnosno smatra se da štiti dublje delove kože od delovanja UV zraka.



**Slika1 Sinteza melanina**  
**Figure1 Synthesis of melanin**

## Faktori koji utiču na proces melanogeneze

Hiperpigmentacije su dermatoze kod kojih se javlja abnormalni sadržaj melanina u koži, sluzokoži, kosi i noktima. One nastaju usled poremećaja u broju melanocita, distribuciji melanozoma i priozvodnji melanina. Kada je melanin deponovan u epidermu, koža ima mrku boju, a melanin u dermu dovodi do nastajanja sivo-mrke boje (2).

Faktori nastanka hiperpigmentacija dele se na spoljašnje i unutrašnje.

Spoljašnji faktori nastanka hiperpigmentacija su: fizički faktori (UV zraci,  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  jonizujući zraci) i hemijske supstance i lekovi kao što su jedinjenja arsena, betaksalol, minociklin, 5-fluorouracil, antibiotici (klofazimin i aminociklin), kinin i dr.

Unutrašnji faktori nastanka hiperpigmentacija su: nasledni ili razvojni poremećaji (Bloomov sindrom, Watsonov sindrom i dr.); endokrini poremećaji (trudnoća, terapija estrogenima, Addisonova bolest, tumori koji proizvode ACTH i MSH); zapaljenja i infekcije (akne, postinflamatorne melanoze, egzantemi, alergije na lekove, hemijski piling, psorijaza, atopijski dermatitis i dr.), ili neoplazme (melanom, mastocitoza, *Acanthosis nigricans* sa adenokarcinomom) (1).

**UV zraci** pojačavaju pigmentaciju kože, a njihovo delovanje zavisi od talasne dužine. UVA zraci (320-400 nm), kao i zraci vidljivog dela spektra, izazivaju brzu promenu pigmentacije koja se manifestuje posle nekoliko minuta, dostiže maksimum u toku 1-2 sata i gubi se nakon 24 sata. Ova promena se pripisuje redistribuciji melanozoma u melanocitima i keratinocitima (ne dolazi do rasta količine melanina, već samo do oksidacije postojećeg pigmenta koji prelazi u dendritske produžetke melanocita (2)).

UVB zraci (290-320 nm) izazivaju odloženu pigmentaciju koja se javlja posle nekoliko dana. Ona je vezana za povećanje broja melanocita i broja dendritskih nastavaka kao i za aktivnost tirozinaze. Smatra se da ova reakcija kože ima adaptivni, protektivni značaj u smislu zaštite od ponovnog ozračivanja. Mehanizam delovanja UVB zraka na melanocite je delimično razjašnjen.

**Radijacije** sa talasnim dužinama ispod 10 nm (gama zraci, X-zraci) ionizuju molekule što može dovesti do oštećenja DNK i ćelije. U zavisnosti od ukupne doze opisuju se razne kožne promene iza kojih, obično pri povlačenju, ostaju hiperpigmentacije (2).

Na melanogenezu utiču hormoni hipofize kao što su  **$\alpha$ -MSH-hormon** ili **melanotropin**, koji izaziva deobu melanocita i stimuliše sintezu tirozinaze i **ACTH** ili **adenokortikotropni hormon**.

Molekul adenokortikotropnog hormona sadrži  $\alpha$ -melanocit-stimulirajući hormon ( $\alpha$ -MSH). Ta zajednička struktura je odgovorna za ekscesivno potamnjivanje kože kod Addisonove bolesti (bronzana bolest).

Ženski seksualni steroidi takođe deluju stimulativno na melanocite. To delovanje izraženo je u graviditetu i ispoljava se pojačanom pigmentacijom kože čela i obraza (melasma), kao i u žena koje primaju hormonsku terapiju (3).

U slučaju inflamacija, keratinociti proizvode **prostaglandin E2** (PGE2) koji aktivira tirozinazu, a time i proces melanogeneze (4).

## **Podela i vrste pigmentacija**

Prema površini koju zahvataju, hiperpigmentacije mogu biti generalizovane i ograničene.

**Generalizovane hiperpigmentacije obuhvataju:** - *melanodermiju* kao difuznu pigmentaciju kože koja nastaje usled povišene količine pigmenta melanina. Addisonova bolest je tip melanodermije čiji je uzrok endokrinog porekla, a promene su posledica oštećenja nadbubrega; - hronične infekcije (malaria, tuberkuloza), Hodgkin, difuzne sklerodermije, sistemski *lupus eritematosa*, oboljenja bubrega i jetre (2).

### **U ograničene hiperpigmentacije spadaju:**

*Lentigo* - javlja se u vidu ravnih makuloznih promena ovalnog ili okruglog oblika, jasnih granica i dijametra i do nekoliko milimetara. Promene su mrke boje i na suncu se ne menjaju. Mogu se javiti na bilo kom delu tela. Ovde dolazi do povećanja broja melanocita u bazalnom sloju, ali bez njihovog grupisanja (2).

*Lentigo solaris* - karakteriše se pojavom ograničenih, pigmentovanih makula na koži izloženoj suncu. Promene nastaju usled hroničnog izlaganja suncu, tako da dolazi do povećanog broja melanocita u bazalnom i suprabazalnom sloju epiderma. Promene su najčešće na dorzalnim stranama šake, podlakticama i licu. Sastoje se od umereno mrkih makula, čije dimenzije obično ne prelaze 1 cm. Ivice su im oštре, ali nepravilne, a epiderm stanjen. Promene se spontano ne povlače, a pri izlaganju svetlosti postaju tamnije (2).

*Chloasma (Melasma)* - jeste hiperpigmentacija ograničena na licu. Javlja se kod žena u graviditetu i kod osoba koje uzimaju kontraceptive, što ukazuje na endokrino poreklo promena (povećanje estrogena, progesterola, blaga ovarijalna disfunkcija). Kozmetička sredstva takođe mogu biti uzrok (fotodinamski efekat) nastanka melazme. Ređe se može videti i kod muškaraca. Promene su lokalizovane na čelu, obrazima i bradi, u vidu simetričnih, nepravilnih, pigmentisanih površina mrke boje. Pigmentacija se pojačava posle izlaganja suncu, a obično se povlači u nesunčanom periodu. Promene se mogu povući posle eliminacije uzročnika, ali mogu perzistirati i godinama (2).

*Ephelides* (efelide) - karakterišu se pojavom pigmentnih makula na predelima izloženim suncu. Promene su autozomno dominantno nasledne. Normalna koža i pigmentovane makule imaju isti broj melanocita, ali se razlikuju po tipu melanozoma: u pigmentovanim makulama nalazi se eumelanin, a na svetloj koži feomelanin. Efelide se javljaju od pete godine života, na licu, ali i na drugim predelima izloženim suncu. Vidaju se pretežno kod plavih i riđokosih osoba s plavim očima. Sastoje se od sitnih, dobro ograničenih, mrkih makula, koje na suncu postaju tamnije, a u toku zime blede ili se povlače (2).

## Kozmetički aktivne supstance za posvetljivanje/izbeljivanje kože - mehanizmi dejstva

Idealna depigmentišuća sredstva trebalo bi da dovedu do trajnog i brzog odstranjenja neželjenog pigmenta, u većini slučajeva. Prema efektima koje ostvaruju na puteve sinteze melanina, depigmentišuća sredstva dele se na ona koja mogu delovati:

- **pre sinteze melanina**, preko transkripcija tirozinaze (tretinojn, oktadekandiolna kiselina)
- **tokom sinteze melanina**, tako da vrše:
  - *inhibiciju tirozinaze* (hidrohinon, 4-hidroksianizol, 4-S-CAP i derivati, arbutin, aloezin, kojic kiselina, emblika, tirostat, azaleinska kiselina),
  - *inhibiciju peroksidaze* (fenoli),
  - *smanjenje proizvoda i reaktivnih kiseoničnih vrsta* (eng. *reactive oxygen species*-ROS) (askorbinska kiselina i askorbil-palmitat)
- **posle sinteze melanina**, kada dovode do
  - *degradacije tirozinaze* (linoleinska kiselina i  $\alpha$ -linoleinska kiselina),
  - *inhibicije transporta melanozoma* (inhibitori serin-proteaze, lecitin i neoglikoproteini, eksrakti soje i mleka, niacinamid) ili
  - *ubrzavaju obnavljanje kože* (glikolna kiselina, mlečna kiselina, linoleinska kiselina, likviricin, retinolna kiselina) (5).

Treba istaći da su tretinojn i azaleinska kiselina svrstane u kategoriju lekovitih supstanci, i koriste se u lekovima (6), i zabranjene su kao sastojak kozmetičkih preparata (7,8).

Često korištene kozmetički aktivne supstance u kozmetičkim/dermokozmetičkim preparatima za izbeljivanje kože su: hidrohinon, arbutin, kojic kiselina, derivati askorbinske kiseline, glikolna kiselina, niacinamid, aloezin, glutation, neki biljni ekstrakti, rezveratrol i undecilenoil fenilalanin.

## Tretinojn (Retinolna kiselina), Retinol i Retinaldehid

Pojam retinoidi obuhvata različite derivate vitamina A (9): retinol (vitamin A alkohol), retinilpalmitat (vitamin A estar), retinilacetat (vitamin A estar), retinaldehid (vitamin A aldehid), tretinojn (*all-trans*-retinolna kiselina), izotretinojn (13-cis-retinolna kiselina). Treba naglasiti da su tretinojn i izotretinojn lekovi i izdaju se isključivo uz recept.

Retinoidi se, pored ostalih dejstava, uspešno koriste u tretmanu melazme i postinflamatornih hiperpigmentacija koje su često posledica akni.

Tačan mehanizam delovanja retinoida nije u potpunosti razjašnjen. Studije na životnjama su pokazale da inhibiraju aktivnost tirozinaze. Kligman je još 1975. godine predložio da tretinojn ispoljava depigmentišuću aktivnost dispergovanjem pigmentnih granula u keratinocitima sa gubitkom jedarnih kapica u bazalnom sloju. Retinoidi mogu da interferiraju sa transferom pigmenta u keratinocite. Dodatno, retinoidi ubrzavaju obnavljanje epiderma, uslovjavajući brže odbacivanje orožalog sloja, što takođe dovodi do gubitka pigmenta (4,5,10,11).

Retinoidi se vezuju za specifične receptore u citoplazmi i ispoljavaju svoje dejstvo kroz jedarne receptore, koji pripadaju grupi steroidnih receptora, aktiviranjem transkripcije i sinteze retinojn-specifičnih proteina (12). Pronađeno je dve vrste jedarnih receptora. RAR (eng. *retinoic acid receptor*) i RXR (eng. *retinoic x receptor*), i to  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ . Tretinojn se vezuje za RAR- $\alpha$  receptore koji su predominantno prisutni u epidermu, ali i za RAR- $\gamma$  receptore (13). Vezujući se za ove receptore u epidermisu i dermisu retinoidi su u stanju da regulišu aktivnost keratinocita i sprečavaju nastajanje hiperpigmentacijskih promena kože. Posvetljivanje hiperpigmentacija je verovatno rezultat obnavljanja epiderma (eng. *turnover effect*), smanjenja transfera melanozoma i inhibicije tirozinaze (14).

*Tretinojn* je uključen u trostruku kombinaciju dispigmentne formule, koja je potvrđena u tretmanu melazme, kao i u nekoliko preparata za tretman akni i *anti-aging* proizvode u koncentraciji 0,04-0,1%. Ova kombinacija, pored tretinojna sadrži kortikosteroide i hidrohinon. Oni imaju sinergistički efekat, a studije pokazuju da je ova kombinacija imala uspeha kod 79% pacijenata sa melazmom. Jasno je da se ispitivana kombinacija vodi kao lek (4,5,10,11). Klinički i histološki dokazi su viđeni sa 0,05% i 0,1% tretinojna u različitim formulacijama (15-17).

*Retinol*, iako popularan kozmetički sastojak u savremenim *anti-aging* proizvodima, veoma je problematičan sa aspekta formulacije, izrade i čuvanja preparata, jer se lako razgrađuje pod uticajem svetlosti i kiseonika (18). Retinilpalmitat je lakše ugraditi u formulaciju (nešto je stabilniji), ali njegova biološka aktivnost se ispoljava kroz konverziju retinilpalmitata do retinola, a zatim do retinolne kiseline, uz prisustvo enzima kože (19). Retinol je manje efikasan u tretmanu hiperpigmentacije od tretinojna,

ali i manje iritabilan. Međutim, potrebna je mnogo veća koncentracija retinola od retinolne kiseline da bi se postigli slični rezultati, jer retinol ima 20 puta slabije dejstvo od retinolne kiseline (20). Nalazi se u proizvodima koji se izdaju bez recepta (koncentracija 0,15-0,3%), često kombinovan sa 4% hidrohinona i uz UVA i UVB filtere. Retinol i retinilpalmitat su dozvoljene kozmetički aktivne supstance (7,8).

U keratinocitima se pod dejstvom enzimskih procesa vrši transformacija retinola u *retinaldehid*, a zatim u retinolnu kiselinu. Upotreboom retinaldehida zaobišao bi se prvi korak oksidacije retinola. Pored toga, samo dobro diferencirane ćelije epiderma su u stanju da oksidišu retinaldehid do retinolne kiseline. Retinaldehid pokazuje manju iritaciju od retinolne kiseline i njenih sintetskih analoga (21,22).

### **Hidrohinon (INCI: *Hydroquinone*)**

Najčešće korišćeno sredstvo za posvetljivanje kože je hidrohinon. Sa uspehom se koristi u tretmanu melazme, postinflamatornih hiperpigmentacija i drugih tipova hiperpigmentacija. Prirodno se nalazi u nekim biljkama kao što su kafa i čaj, a ima ga i u pivu i vinu (5,10).

Tako putem namirnica dospeva u organizam.

U organizmu se metaboliše u jetri, a eliminiše putem urina. Jedan od njegovih metabolita je p-benzohinon koji je kancerogen. U koštanoj srži hidrohinon se takođe oksidiše, zbog velike aktivnosti mieloperoksidaze, pa njegova duža upotreba dovodi do aplastične anemije i mijeloleukemije. Većina metabolita hidrohinona su hidrosolubilni i izlučuju se putem bubrega i mogu biti nefrotoksični (23).

Hidrohinon je visoko reaktivna molekul i može delovati mutageno i citotoksično. Zbog ovih efekata od 2001.godine nije dozvoljen za upotrebu u kozmetičkim preparatima (12).

U zemljama Evropske unije i Japanu, hidrohinon je zabranjen kao sastojak preparata koji se izdaju bez recepta, kao sredstvo za depigmentaciju (10).

Koristi se u koncentraciji od 1,5% do 5%. U SAD, hidrohinon je u koncentraciji do 2% dostupan kao OTC (eng. *over the counter*) lek, mada se najčešće nalazi u kombinovanim preparatima koje propisuju dermatolozi (od 3% do 4%). Kada je neophodno da se primeni u koncentraciji 10%, ili višoj, izdaje se isključivo na lekarski recept.

Neki autori navode da nema dokaza o kancerogenom dejstvu hidrohinona, ako se aplikuje na površinu kože u obliku krema (23).

Njegovi neželjeni efekti su najčešće iritacija i kontaktne dermatitis. Retko, ali vrlo ozbiljan neželjeni efekat kod tamne kože je razvoj *egzogene ohronoze*. Ona se javlja u tretiranoj regiji i može biti vrlo teška za lečenje. Nastaje kada se hidrohinon koristi u većoj koncentraciji ili u dužem periodu, čak i u niskoj koncentraciji.

Dužina upotrebe hidrohinona je veoma važna. Normalno, njegov efekat je vidljiv nakon 4-6 nedelja primene. Obično se ne preporučuje upotreba duža od 6 meseci (23).

U dermatološkim preparatima, koristi se u koncentraciji 2% ili 4% sa 0,05% tretinoina i 1% hidrokortizon acetata. Tretinoin sprečava oksidaciju hidrohinona, poboljšava njegovu penetraciju u SC (*stratum corneum*), omogućava eliminaciju melanina deskvamacijom i povećava proliferaciju keratinocita (4). Najbolji rezultat postiže se kod melazme, a slabiji efekti beleže se kod efelida. Preparati sa hidrohinonom su u obliku kreme ili gela i nanose se noću, zbog fotoosetljivosti. Kada se koriste kreme u toku dana treba da sadrže UV filtre. Rezultati su vidljivi nakon 4 nedelje upotrebe.

U dermokozmetičkim preparatima hidrohinon se koristi u koncentraciji 2%, kombinovan sa 8% glikolne kiseline ili uz laktobionsku kiselinu ili glukonolakton. Glikolna kiselina ljušti površinski sloj kože, pa se postiže jednoličniji i svežiji izgled kože, dok glukonolakton povećava vlažnost kože i deluje kao antioksidans. Najčešće korišćena formulacija dermokozmetičkih preparata za posvetljivanje kože sadrži hidrohinon (konc. 2%) sa 8% glukonolaktona i UVB i UVA filtre.

Na ambalaži preparata sa hidrohinonom obavezno je navesti da sadrži hidrohinon, upozorenje da ne sme doći u dodir sa očima, da se nanosi na male površine, a kada se javi iritacija, upotreba se prekida. Ne primenjuje se kod dece mlađe od 12 godina.

### **Arbutin (INCI: *Arbutin*)**

Arbutin je sastojak porekлом iz medveđeg grožđa, tj. uve (*Arctostaphylos uva ursi*), a može se naći i u pšenici ili u kori ploda kruške. Hemijski predstavlja hidrohinon-β-D-glukopiranozid, ili je u obliku metil-arbutina.

Efekat arbutina se zasniva na inhibiciji tirozinaze, tako što pokazuje kompeticiju sa DOPA na receptorskim mestima za tirozinazu. Efikasna koncentracija arbutina nije određena, mada proizvođači kozmetičkih preparata za posvetljivanje kože navode 1%. Ali studije pokazuju da je efikasnost arbutina manja od kojic kiseline (11). Nosi slične rizike po zdravlje kao i hidrohinon, ali je poznato da se 75% izlučuje mokraćom i tada ima antibakterijsko dejstvo, jer se pretvara u hidrohinon. Zato se čaj od uve koristi kod urinarnih infekcija.

### **Aloezin (INCI: *Aloesin*)**

Aloezin je prirodni hidroksihromonski derivat izolovan iz Aloe. Smatra se da inhibira tirozinazu u netoksičnim koncentracijama, verovatno kao kompetitivni inhibitor DOPA oksidacije i nekompetitivni inhibitor tirozinaze. Delovanje aloezina klinički nije dokazano (5,10).

## **Kojic kiselina (INCI: *Kojic acid*)**

Kojic kiselina je  $\gamma$ -piron. Dobija se biološkim postupkom iz vrste gljivica *Aspergillus spp.* i *Penicillium spp.* Praškasta je supstanca koja se dobro rastvara u vodi. Koristi se u proizvodnji hrane da bi se sprečilo tamnjenje ili ubrzala pojava crvene boje, kod još nezrelih jagoda.

Kojic kiselina inhibira tirozinazu heliranjem jona bakra, katalizatora ove reakcije.

U kozmetičkim preparatima koristi se u koncentraciji od 1% do 4%. Često se kombinuje sa drugim supstancama kao što su arbutin, glikolna kiselina, hidrohinon, vitamin C i dr. Kojic kiselina ima visok potencijal senzibilizacije i može izazvati iritaciju ili kontaktni dermatitis. Međutim, korisna je kod pacijenata koji ne podnose hidrohinon, a radi suzbijanja iritacije, može se kombinovati sa kortikosteroidima. Preparati za izbeljivanje kože sa kojic kiselinom, uobičajeno se koriste u toku 1-2 meseca ili dok se ne javе neželjeni efekti. Od 2003. godine zabranjena je u Japanu zbog moguće mutagenosti (4).

## **Azaleinska kiselina (INCI: *Azelaic acid*)**

Azaleinska kiselina je prirodna dikarbonska kiselina izolovana iz *Pityrosporum ovale*. Ona inhibira mitohondrijalne oksidoreduktaze, tirozinazu i sintezu DNK. Efekat je na nivou najaktivnijih melanocita i selektivan je, sa minimalnim efektom na nivou normalno pigmentisane kože. U koncentraciji do 20%, efikasnija je od 2%-tnog hidrohinona sa boljim efektom na tamnim lezijama u pogledu posvetljivanja kože. Ova koncentracija je dozvoljena i u SAD. Preparati se aplikuju dva puta dnevno u toku 3-12 meseci, generalno se dobro podnosi u dužem periodu. Najčešće neželjene reakcije su prolazni eritem i kožna iritacija, praćena perutanjem, peckanjem i žarenjem.

Azaleinska kiselina daje dobre rezultate kod *lentigo maligna* na koži lica, rosacea, solarnih keratoza, hiperpigmentacija povezanih sa opekontinama i *herpes labialis* (11).

## **Vitamin C (Askorbinska kiselina i njeni derivati) (INCI: *Ascorbic acid*)**

Askorbinska kiselina deluje na proces melanogeneze tako što interferira sa sintezom pigmenata preko interakcije sa jonom bakra. Ona i njeni derivati deluju kao redupciona sredstva na melanin intermedijere, blokirajući na različitim nivoima oksidacioni lanac reakcije iz tirozin/DOPA u melanin.

Pogodan je zbog bezbedne primene, ali je izuzetno nestabilan (oksidabilan, termolabilan i osjetljiv na prisustvo jona teških metala). Zato se u kozmetičkim proizvodima koristi njegov stabilan derivat magnezijum-askorbilfosfat (MAP), koji penetrira u kožu i pod uticajem enzima fosfataze oslobađa se aktivna askorbinska kiselina.

U preparatima za posvetljivanje hiperpigmentacija (pega i fleka) je u koncentraciji od 3% do 5%, u kombinaciji askorbinska kiselina, askorbil-laurat, askorbil-palmitat i kalcijum-askorbat. Putem jonoforeze se može povećati penetracija MAP-a u različitim kozmetičkim tretmanima (11).

### **Ekstrakt i mleko soje (INCI: *Glycine Soja (Soybean) extract and milk*)**

Prirodno zrno soje sadrži *Bowman-Birk* (BBI) i *Soybean trypsin inhibitor* (STI), dva inhibitora serin-proteaze. Ovi inhibitori redukuju pigmentaciju smanjenjem fagocitoze melanozoma, od strane keratinocita.

Pošto STI brzo degradira, ovaj efekat se može postići samo primenom svežeg mleka soje, dok pasterizovano mleko soje ne poseduje ovaj efekat.

Posvetljivanje kože se očekuje nakon 12 nedelja, uz primenu preparata dva puta na dan (5,10,11).

### **Niacinamid (INCI: *Niacinamide*)**

Niacinamid je biološki aktivni oblik vitamina B<sub>3</sub> (PP vitamin). Smatra se da niacinamid deluje tako što ograničava transfer melanozoma iz melanocita u keratinocite. Ranije studije su potvrdile efikasnost 3,5% niacinamida u kombinaciji sa retinilpalmitatom u terapiji hiperpigmentacija (4,5,10,11).

Novije *in vivo* studije pokazale su signifikantno poboljšanje teksture kože primenom 5% niacinamida, smanjenje hiperpigmentacija, žute boje kod fotoostarele kože, smanjenje finih linija/bora, crvenih fleka i stvaranja sebuma (tretman akni) (24).

### **Glikolna kiselina i mlečna kiselina (INCI: *Glycolic acid, Lactic acid*)**

Iz grupe α-hidroksi kiseline (eng. AHA) najčešće se koristi glikolna kiselina, porekлом из џе́рне трске. Molekul glikolne kiseline je najmanji molekul od AHA, ima samo dva C-atoma, pa stoga ima mogućnost najdubljeg prodiranja u slojeve kože. Pri nižim koncentracijama (4-15%) glikolna kiselina ima diskohvezivni efekat na nivou epiderma, što za rezultat ima ubrzanu deskvamaciju pigmentisanih keratinocita. Kao retinoidi, glikolna kiselina skraćuje ćelijski ciklus keratinocita, tako da se pigment gubi mnogo brže. Pri višim koncentracijama (30-70%), dovodi do epidermolize.

Korišćenjem glikolne kiseline u obliku rastvora ili gela za hemijski piling (odstranjivanje površinskih slojeva epidermisa), može se povećati penetracija drugih sredstava za posvetljivanje kože, kao što je hidrochinon.

U slučaju da se glikolna kiselina koristi u tretmanu postinflamatorne hiperpigmentacije ili melazme, preporučuju se niže koncentracije glikolne kiseline da bi se sprečila iritacija kože i pojava postinflamatornih hiperpigmentacija, posebno kod

tamnije kože. Upotreba hidrohinona i pre i posle pilinga sa glikolnom kiselinom, može da smanji rizik od pojave postinflamatornih hiperpigmentacija (5,10,11).

### **Ekstrakt glicirize/likviricije ( INCI: *Glycyrrhiza Glabra( Licorice) Root Extract*)**

Ekstrakt glicirize/likviricije se dobija iz korena *Glycyrrhiza glabra linneva*. Glavni aktivni princip je glabritin, koga ima od 10-40%.

Glabritin omogućuje 50%-tno smanjenje aktivnosti tirozinaze, bez pojave citotoksičnosti, a šesnaest puta je efikasniji od hidrohinona. Kombinuje se sa arbutinom, hijaluronskom kiselinom, hidratišućim sredstvima, kojic kiselinom, vitamin C-fosfatom (5,10,11). Može da dovede do kontaktnog alergijskog dermatita (4).

### **Ekstrakt Paper mulberry (INCI: *Paper Mulberry Root Extract*)**

Ekstrakt Paper mulberry se dobija iz korena *Broussonetia papyrifera* drveta i deluje kao inhibitor tirozinaze. Studije rađene u Koreji upoređuju aktivnost ovog ekstrakta sa aktivnošću hidrohinona i kojic kiseline.

Patch test sa 1% ekstrakta nije pokazao značajnu iritaciju kože nakon 24h odnosno 48h pod okluzijom (11).

### **Glutation ( INCI: *Glutathione*)**

Glutation je najzastupljeniji tiol u našem organizmu i smatra se da ima ulogu u posvetljivanju kože. Pored ovoga i neki drugi tioli, kao što su cistein, imaju značajnu ulogu u melanogenezi.

Sadrži biološki aktivne sulfhidrilne grupe (-SH). U ćeliji se uglavnom nalazi u redukovanim oblicima (GSH), koji se neprestano oksiduje i formira oksidovani glutation (GSSG). GSH je antioksidant koji neutrališe slobodne radikale i perokside, za koje je dokazano da indukuju aktivnost tirozinaze.

Tioli heliraju jone bakra prisutne u strukturi tirozinaze i na taj način inhibiraju njenu aktivnost.

Glutation interferira u celularnom transportu tirozinaze. Tirozinaza postoji u tri molekulska oblika: T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> i T<sub>3</sub>, u zavisnosti od stadijuma zrelosti melanozoma. Transport tirozinaze u premelanozome je neophodan za inicijaciju melanogeneze. Glutation blokira formiranje T<sub>3</sub> tirozinaze, tako što inhibira aktivni transport T<sub>1</sub> tirozinaze od GERL-obloženih vezikula do premelanozoma (25).

Mnoga depigmentišuća sredstva mogu da budu malanotoksična. Ona u ćeliji stvaraju visoko toksične intermedijare kao što je hinon, koji uništava melanocite i tako dovodi do gubitka pigmenata. Glutation verovatno (kao antioksidans) štiti melanocite od ove reakcije. Enzim glutation-S-transferaza učestvuje u ovoj citoprotективnoj reakciji

tako što omogućava konjugaciju GSH sa toksičnim metabolitima i slobodnim radikalima (25).

## Ostala sredstva za posvetljivanje/izbeljivanje kože koja se povremeno koriste:

**Elaginska kiselina (INCI: *Ellagic acid*)** je pronađena u jagodama, eukaliptusu, zelenom čaju i drugim biljkama. Jak je antioksidans i može smanjiti aktivnost tirozinaze, a inhibira i pigmentaciju kože prouzrokovanoj UV zračenjem. Takođe inhibira melanogenezu bez oštećenja melanocita (4).

**Rezveratrol (INCI: *Resveratrol*)** odnosno oksirezveratrol je iz *Morus alba*. On je nekompetitivni inhibitor DOPA-oksidaze i tirozinaze. Može se koristiti kao aditivna komponenta u preparatima za posvetljivanje kože (4).

### Undecilenoil fenilalanin (INCI: *Undecylenoyl Phenylalanine*)

Jedan od najvažnijih molekula koji su odgovorni za pigmentaciju kože je hormon **melanotropin** ili **α-MSH-hormon**. Vezujući se za **MC1R** receptor na melanocitima on povećava aktivnost tirozinaze, poboljšava transport melanozoma i povećava sintezu melanina. Afinitet vezivanja za iste receptore ima i jedan prirodan protein kože koji je u hemijskoj osnovi *fenilalanin*. On deluje kao antagonist α-MSH hormona tj. inhibira sintezu melanina i nazvan je **AGRP- protein** (eng. *agouti-related protein*).

**Undecilenoil fenilalanin** je amfifilan molekul koji se sastoji iz lipofilnog dela, koga čini *undecilna kiselina* i hidrofilnog dela, *fenilalanin* (esencijalna amino kiselina). Undecilenoil fanilalanin ima afinitet vezivanja za receptore **MC1R** na melanocitima za koje se vezuje i hormon melanotropin, pa se još naziva i „inhibitor melanotropina” i „antagonist α-MSH”.

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Sepiwhite™MSH (Seppic, Francuska).

Proizvođač ove kozmetičke sirovine navodi da nivoi inhibicije undecilenoil fenilalanina u procesu melanogeneze obuhvataju: aktivnost vezivanja za MC1R receptore (α-MSH receptore) za koje se veže i melanotropin, smanjenje koncentracije AMP-a, inhibicija PKA i inhibicija aktivnosti tirozinaze (26).

Dejstvo **undecilenoil fenilalanina** je uporedjano sa dejstvom: hidrochinona, arbutina, kojic kiseline i Mg-askorbil-fosfata. Dobijeni rezultati govore da **undecilenoil fenilalanin** ima veliki afinitet vezivanja za MC1R receptore i tako inhibira aktivnost tirozinaze za 83%. Smatra se da undecilenoil fanilalanin dovodi do: smanjenja količine melanina delujući kao antagonist melanotropina, izjednačavanja nijanse (tona) kože, povećanja efekata posvetljivanja kože, smanjenja intenziteta boje hiperpigmentisanih oblasti (pege, fleke) koje najčešće nastaju kao posledica izlaganja suncu (26).

Predlaže se u koncentraciji od 2% u preparatima za posvetljivanje kože. Kompatibilan je sa glikolnom i mlečnom kiselinom, kojic kiselinom, arbutinom, hidrohinonom, magnezijum askorbil fosfatom i UV filtrima. Koristi se za otklanjanje pigmentacija kod ostarele i fotoostarele kože (26).

Ovo je relativno nova supstanca za posvetljivanje kože čija je registracija u toku u SAD-u i zemljama Evropske unije, kao i u Japanu za kvazi lekove (eng. *quasi drugs*) (26). Ne sme da se koristi u kozmetičkim preparatima za široku upotrebu, ali nije ni lek, pa je za njenu primenu neophodna konsultacija sa dermatologom ili farmaceutom (26).

## Rezultati ispitivanja različitih supstanci za posvetljivanje/izbeljivanje kože

Efekti dejstva **undecilenoil fenilalanina** su dokazani *in vitro* metodama na izolovanoj kulturi melanocita B-16 i na rekonstruisanom humanom epidermu (3D model).

Na kulturi B-16 melanocita efekat posvetljivanja je praćen promenom nivoa melanina, nakon 3 dana aplikovanja i upoređivan je sa efektima drugih aktivnih supstanci i kontrolnom grupom.

Na rekonstruisanom humanom epidermu (3D model) efekat posvetljivanja je praćen promenom nivoa melanina, meren spektrofotometrijski na 500 nm i promenom boje epiderma koja je procenjivana kolorimetrijski. Nakon 7 dana primene formulacije sa 2% undecilenoil fenilalanina, njegov efekat je upoređivan sa efektima drugih aktivnih supstanci, primenjujući formulacije sa 2% arbutina, 2% kojic kiseline i 0,1% hidrohinona (zbog citotoksičnosti). Izmereno je da undecilenoil fenilalanin smanjuje nivo melanina za - 24%; arbutin - 24%; kojic kiselina - 33% i hidrohinon - 9%. Utvrđeno je da se samo kod undecilenoil fenilalanina efekat posvetljivanja može izmeriti promenom boje epidermisa na rekonstruisanom modelu, dok ostale aktivne supstance imaju slabo dejstvo promene boje.

Metodom *in vivo* na dobrovoljcima tzv. "*Tan-removal*" test je tretirana koža leđa dobrovoljaca bele rase (14), stimulisana UV zracima sa 0,8 MED prvog dana, posle 48h i 72h. Kada je tamna boja tena postignuta sedmog dana, aplikovan je krem sa 2% undecilenoil fenilalanina, dva puta dnevno u toku 6 nedelja. Efekat posvetljivanja, tj. vraćanje normalne pigmentacije na oblastima gde je nanošen preparat, upoređivan je sa oblastima gde je nanošen placebo i sa oblastima koje nisu ničim tretirane. Upoređivanje je izvršeno merenjem boje kože kolorimetrijski. Navedeno je da je krem sa 2% undecilenoil fenilalanina dao dobar efekat izbeljivanja na zdravoj koži dobrovoljaca bele rase (26).

Za 2% vodenim rastvor undecilenoil fenilalanina (pH=6,3) utvrđeno je da ne izaziva iritaciju i osjetljivost kože, i nema mutagen efekat (26).

Najviše ispitivanja sprovedeno je u cilju procene efikasnosti **tretinoina**. Na 251 ispitanika nanošena je krema sa 0,05% tretinoina 6 meseci i dala je bolje rezultate na umereno fotooštećenoj koži nego krema sa 0,01% tretinoina u pogledu smanjenja bora, hrapavosti kože i hiperpigmentacija (27). To pokazuje da su efekti retinolne kiseline na fotooštećenu kožu dozno-zavisni. Neželjeni efekti kao što su blagi eritem, peckanje i žarenje su takođe dozno-zavisni (27).

Studije koje su sproveli Olsen i saradnici (28), gde su upoređivane različite koncentracije tretinoina u kremama (0,05%, 0,01% i 0,001%) sa placebom, pokazale su veći efekat sa 0,05% tretinoina kod 78% ispitanika, dok je u grupi sa placebom samo kod 44% ispitanika došlo do poboljšanja. U koncentracijama ove supstance 0,01% i 0,001% nije bilo značajne razlike u efektima aktivnog uzorka i placeboa.

Takođe nije bilo značajne razlike među koncentracijama 0,025% i 0,1% u pogledu kliničke efikasnosti, ali je u pogledu iritacije, 0,1% krem više irritirao. Ova studija je pokazala da efikasnost tretinoina ne zavisi od stepena iritacije (29).

Nekoliko sprovedenih studija daju ocenu održivosti korisnih efekata tretinoina. U jednoj studiji 298 ispitanika sa fotooštećenom kožom aplikovalo je 0,05% i 0,1% kreme sa tretinoinom u periodu od 6 meseci (jednom dnevno), a zatim su produžili njenu upotrebu još 6 meseci (30). Dokaz poboljšanja kože bio je očigledan sa kontinuiranom primenom. Neželjeni efekti su takođe opali sa kontinuiranom upotrebot (30).

**Retinaldehid** je kozmetički aktivna supstanca koja se bolje podnosi od retinolne kiseline. Kao prekursor retinolne kiseline ima isto dejstvo kao ona, ali manje irritira. Rađena je studija na 125 ispitanika sa fotooštećenom kožom koja je pokazala značajno smanjenje bora, hrapavosti kože posle 44 nedelje tretmana sa 0,05% retinolnom kiselinskom i tretmana sa 0,05% retinaldehida (31).

**Retinol** je nestabilan i vrlo razgradljiv pod uticajem svetlosti (32). Do sada nema kontrolisanih studija koje bi mogle da uporede efikasnost retinola sa retinolnom kiselinskom (33).

Poznato je da potencijalna toksičnost **hidrohinona** zavisi od njegove primene (34).

U slučaju duže primene hidrohinona, važna je njegova apsorpcija putem kože, distribucija i metabolizam u organizmu, kao i njegova eliminacija iz organizma.

*In vivo* ispitivanja sprovedena na dobrovoljcima, aplikovanjem kremova različitih koncentracija hidrohinona od 2% do 10% jednom dnevno, pokazala su da se hidrohinon brzo apsorbuje kroz kožu (35% od primenjene koncentracije u toku 1h) i da se relativno brzo distribuira u krv (30% od primenjene koncentracije u toku 1h). Takođe je pokazano da je eliminacija hidrohinona urinom (35% od primenjene koncentracije posle 24h) sporija nego njegova distribucija u organizmu (23). Toksično dejstvo je pripisano

njegovim metabolitima p-benzohinonu i hidroksibenzohinonu, zbog kovalentne veze sa DNK (23).

Ali još nema dokaza o kancerogenom dejstvu hidrohinona kada se u obliku krema nanosi na kožu (23).

Wister (35) je izveo test na dobrovoljcima. Aplikovana je krema sa hidrohinonom u predelu čela, jednom u toku 24h, bez okluzije. Analiza urina nakon 72h i 96h od aplikacije pokazala je da nema znakova toksičnosti sa metabolitima hidrohinona (35).

Izvedena je studija na 344 kunića, kod kojih je lokalno primjenjen hidrohinon i nisu pokazali sistemsku toksičnost. U ovim ispitivanjima je rađeno više studija: aplikovana je krema sa 2% hidrohinona u toku 14 nedelja, krema sa 5% hidrohinona u toku 13 nedelja (5 dana u nedelji i to pod okluzijom 6h/dan), ili je aplikovan 20%-tni rastvor hidrohinona u toku 12 nedelja. Prilikom primene različitih koncentracija i oblika hidrohinona nije bilo znakova toksičnosti, samo blagi eritem, koji se povlačio posle uklanjanja okluzije. To je bila jedina promena na mestu aplikacije (36).

Na osnovu raspoloživih podataka u vezi sa rizikom i koristima koje ostvaruje hidrohinon, autori su predložili primenu ove supstance koja ostvaruje vidljiv efekat depigmentacije na koži sa prihvatljivim bezbednosnim profilom i istakli je kao mogućnost alternativne lokalne terapije za pacijente sa pigmentnim promenama na koži (34).

### **Kritički osvrt na kozmetičke/dermokozmetičke preparate za posvetljivanje/izbeljivanje kože koji se nalaze na tržištu**

Danas se na tržištu nalazi veliki broj kozmetičkih/dermokozmetičkih preparata za uklanjanje hiperpigmentacija na koži koji se mogu naći u apotekama. Poznate linije dermokozmetičkih proizvoda, kao što su Eucerin, Uriage, NeoStrata, Avéne, Iklen i dr. sadrže preparate za depigmentaciju kože u vidu krema, gela ili losiona. Ovi preparati sadrže prethodno pomenute supstance za izbeljivanje kože i to najčešće u kombinacijama, jer je značajno njihovo sinergističko dejstvo.

Proces melanogeneze je fiziološki proces koji se stalno odigrava u koži, stoga depigmentacija kože nije trajna pojava. Samo dugotrajno korišćenje preparata sa kozmetičkim aktivnim supstancama za posvetljivanje kože može da dovede do smanjenja broja fleka i njihovog intenziteta.

Kozmetički preparati sa vitaminom C (Mg-askorbil fosfat) koriste se za otklanjanje/ublažavanje *Solarnog lentiga* kao i pigmentisanosti zrele kože, dok se pege i fleke mlađe kože otklanjaju efikasno hemijskim pilingom, ili preparatima koji sadrže glikolnu i mlečnu kiselinu u nižim koncentracijama. Niacinamid je efikasan za smanjenje žutila fotoostarele kože, dok su prirodne supstance, kao što su biljni ekstrakt glicirize, arbutin, elaginska kiselina i rezveratrol pogodne za smanjenje intenziteta

pigmentacija nastalih kao posledica izlaganja suncu. Za otklanjanje postinflamatornih pigmentacija kao posledica lečenja akni, najpogodniji su kozmetički proizvodi sa retinolom i retinaldehidom.

Ove preparate treba koristiti kao deo dnevne (uz obaveznu fotozaštitu) ili noćne nege. Hidrohinon se koristi u tretmanu melazme i postinflamatornih hiperpigmentacija. Iako su hidrohinon i retinoidi još uvek najčešće korištene supstance kod hiperpigmentacija kože, njihova primena je često vezana za iritaciju. Osim toga, u nekim zemljama Evrope hidrohinon je povučen iz upotrebe u kozmetičkim proizvodima, jer nije bezbedan. Postavlja se pitanje da li je efekat izbeljivanja do koga on dovodi u dovoljnoj meri prihvatljiv s obzirom na njegove negativne efekte? Bilo koji proizvod koji se koristi kod hiperpigmentacija trebalo bi da bude potpuno bezbedan i bez ikakvih neželjenih efekata. Pod tim uslovima on će biti prihvatljiv kao kozmetički proizvod.

Proizvođači preparata za posvetljivanje/izbeljivanje kože dužni su da u skladu sa Kozmetičkom direktivom 76/768/EU odnosno Uredbom 1223/2009, iznesu dokaze o njihovim efektima. Reklamiranje ovih proizvoda je u tom slučaju dozvoljeno, ali to obično ne zadovoljava potrošače. Problem je u tome što je tretman hiperpigmentacija vrlo spor i naporan za pacijente. Očekivani efekti se javljaju tek nakon duže upotrebe ovih preparata (ne kraće od 6 meseci), ali čak i tada su slabo vidljivi i sa neizvesnim ishodom.

## Zaključak

Generalno gledano, sa aspekta zdravstvene zaštite stanovništva i u cilju prevencije ozbiljnih kožnih promena koje dolaze sa starenjem, treba istaći važnost profilakse kada su u pitanju hiperpigmentacije kože. Što se tiče solarne hiperpigmentacije, to bi značilo ne izlagati kožu sunčevim zracima u dužem periodu, a naročito, izbegavati boravak na suncu između 11 i 16 h, koristiti šešir i odeću sa dugim rukavima, boraviti u hladovini, i obavezno upotrebljavati proizvode sa odgovarajućim SPF/UVA zaštitnim faktorom (široki spektar zaštite).

Primenom preparata za posvetljivanje/izbeljivanje kože realno je očekivati smanjenje intenziteta hiperpigmentnih promena na koži, tek nakon pravilne i duže upotrebe ovih preparata, ali nikako i trajno uklanjanje hiperpigmentacija.

## Literatura

1. Karadaglić Đ. Dermatologija. Beograd: Vojno izdavački zavod, 2000:891-900.
2. Lalović-Vasić B, Medenica LJ, Nikolić M. Dermatovenerologija sa propedevtikom. Beograd: Savremena administracija, 2008:142-144.
3. Popović A, Petrović M. Fiziologija kože. Farmaceutski fakultet u Beogradu: Zavod za fiziologiju, 1991: 41-46.
4. Petit L and Piérard G E. Skin-lightening products revisited. *Int J Cosmet Sci* 2003; 25:169-181.
5. Draels Z D. Cosmetoceuticals. Elsevier saundres, 2005; (1-2): 103-110.
6. Nacionalni registar lekova 2011, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija, 2011.
7. Cosmetics Directive 76/768/EEC (1976), 93/35/EEC (1993), 2003/15/EC.
8. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009, on cosmetic product. Official Journal of the European Union 2009: 59-208.
9. Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clin Dermatol* 2008; 26: 633-635.
10. Rendon MI and Gaviria JI. Cosmeceuticals: Skin-Lightening Agents. Allured Publishing Corporation, 2005; 103-110.
11. Rendon MI, and Gaviria JI. Review of Skin-Lightening Agents. *Dermatol Surg* 2005; 31:886-889.
12. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor family. *Science* 1988; 240: 889-95.
13. Fisher GJ, Talwar HS, Xiao JH, et al.. Immunological identification and functional quantification of retinoic acid and Retinoid X receptor proteins in human skin. *J Biol Chem* 1994; 269: 20629-35.
14. Orlow SJ, Chakraborty AK, Pawalek JM. Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cell lines. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 461-4.
15. Ellis CN, Weiss JJ, Hamilton TA, et al. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 629-37.
16. Zelikson AS, Mottoz JH, Weiss JS, et al. Topical tretinoin in photoaging: an ultrastructural study. *J Cutan Aging Cosmet Dermatol* 1988; 1: 41-7.
17. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol* 1990; 122: 91-8.
18. Vuleta G, Savić S, Šćepanović T. Dermokozmetički preparati za negu kože u menopauzi. *Arh Farm* 2005; 55: 217-228.
19. Drealoš ZD. Therapeutic moisturizers. *Clin Dermatol* 2000; 18: 597-697.
20. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, et al. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol* 1996; 105: 549-56.
21. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, et al. Topical retinaldehyde on human skin: biological effect and tolerance. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 770-4.
22. Didierjean L, Carraux P Grand D, et al. Topical retinaldehyde increases in mouse skin. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 714-9.
23. Westerhof W and Kooyers T. Hidroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 55-59.

24. Chiu PC, Chan CC, Lin HM, Chiu HC. The clinical anti-aging effects of topical kinetin and niacinamide in Asians: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative trial. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 243-249
25. Seppic, Documentation about Sepiwhite<sup>TM</sup>MSH, tehnički document.
26. Villarama CD and Maibach HI. Glutathione as a depigmenting agent: an overview. *Int J Cosmet Sci* 2005; 27: 147-153.
27. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE *et al.* Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin: a multicenter study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 659-65.
28. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream: a new therapy for therapy of photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 215-24.
29. Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN *et al.* Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1037-44.
30. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: results of 48 week, multicenter, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:217-26.
31. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 960-5.
32. Draehos ZD. Therapeutic moisturizers. *Derm Clin* 2000; 18: 597-607.
33. Stefanaki C, Stratigos A and Katsambas A. Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 130-134.
34. O'Donoghue JL. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a risk-benefit view point. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5:196-203.
35. Wester RC. Melendres J, Hui X *et al.* Human *in vivo* and *in vitro* hydroquinone bioavailability, metabolism and disposition. *J Toxicol Environ Health, Part A* 1998; 54: 301-17.
36. David RM, English JC, Totman LC, *et al.* Lack of nephrotoxicity and renal cell proliferation following subchronic dermal application of hydroquinone cream. *Fd Chem Toxicol* 1998; 36: 609-16.

# **Effects of dermocosmetic/cosmetic products for skin lightening – what is real to expect?**

**Snežana Tatljak-Nikolić, Snežana Savić, Gordana Vuleta, Jela Milić**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy,  
Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

Hyperpigmentation is the disorder of skin color, hair color, nails and mucous membranes resulting from the increased amount of melanin in these areas, and it is characterized as dark areas, often seeming unacceptable.

The origin of the occurrence of hyperpigmentation are various external and internal factors, such as the harmful effects of sunlight, various postinflammations that occur after injury, chemical peels or laser therapy, and the influence of certain drugs or chemicals, and ageing, as well.

Nowadays, even complexion without spots and freckles, translucent and velvety is something everybody tends to and almost half of the planet considers fair complexion to be the ideal of beauty.

In African and Asian countries, there is a huge growth of market for whitening skin products. In Europe, whitening skin products are mostly used for special treatments such as evening out of skin tone, removal of stains and spots, or in the case of increased pigmentation, especially in the open areas of skin.

The formulated skin whitening product of a high quality, stable and efficient is a big challenge for cosmetologists. There is a large number of active substances (CAS), which lead to the reduction in pigmentation by different mechanisms, but there's a huge difference between them in visible effects they produce, even after long term use.

The paper presents recent information on the mechanism of action and effects of whitening skin products that contain retinoids, hydroquinone, kojic acid, niacinamide, glycolic acid, Licorice extract, resorcinol or undecylenoil phenylalanine.

**Keywords:** melanogenesis, CAS for skin lightening, the mechanism of action, effects

---

# Hepatotoksično dejstvo lekova i regulatorne mere u slučaju pojave lekovima izazvanih hepatotoksičnih reakcija – primer nimesulida

Marija Petronijević<sup>1</sup>, Katarina Ilić<sup>2\*</sup>, Nenad Ugrešić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)

<sup>2</sup> – Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

\* Adresa za korespondenciju:

Prof. dr Katarina Ilić, Farmaceutski fakultet PO Box 146, Vojvode Stepe 450,  
11221 Beograd, Srbija Tel: +381.63.532.872 e-mail: [katarina.v.ilic@gmail.com](mailto:katarina.v.ilic@gmail.com)

## Kratak sadržaj

Hepatotoksičnost je potencijalno neželjeno dejstvo velikog broja lekova. Posredovana je velikim brojem nedovoljno razjašnjenih mehanizama, koji dovode do različitih tipova hepatičkog oštećenja. Zbog toga što su retke i uglavnom nepredvidive, hepatotoksične reakcije često ostaju neidentifikovane tokom razvoja leka i otkrivaju se tek u toku postmarketinškog praćenja leka (faza IV) kada znatno veći broj pacijenata koristi lek.

Usled nedostatka odgovarajućih preventivnih mera, dijagnostičkih poteškoća i mogućih veoma ozbiljnih posledica, kao što su akutna insuficijencija jetre ili čak smrt pacijenta, hepatotoksičnost lekova predstavlja veoma značajan rizik za bezbednost pacijenata, kao i uvek aktuelan farmakoterapijski izazov za zdravstvene radnike, regulatorne agencije i farmaceutsku industriju. Osetljivost pacijenata na hepatotoksično dejstvo lekova određena je interakcijom većeg broja faktora rizika, kao što su: genetski i epigenetski faktori, istovremena primena dva ili više lekova, uzrast, pol i osnovne bolesti pacijenta. U zavisnosti od očekivane terapijske koristi pri primeni konkretnog leka, raspoloživosti alternativne terapije, kao i prirode i težine ustanovljene hepatotoksičnosti, postmarketinške regulatorne mere koje imaju za cilj smanjenje rizika i održanje pozitivnog odnosa koristi i rizika pri primeni leka, mogu varirati od uvođenja novih upozorenja, mera opreza, kontraindikacija ili drugih informacija u sažetak karakteristika leka do povlačenja leka iz prometa. Ovaj rad kroz primer nimesulida razmatra moguće regulatorne mere u slučaju pojave hepatotoksične reakcije.

**Ključne reči:** hepatotoksičnost, faktori rizika, postmarketinške regulatorne mere, nimesulid.

## Uvod

Lekovima izazvano oštećenje jetre (*drug induced liver injury*, DILI) je retka neželjena reakcija na lekove koja se može ispoljiti u vidu širokog spektra kliničkih manifestacija – od asimptomatskog povećanja enzima jetre do fulminantne hepatičke insuficijencije [1,2]. Kada se dijagnoza rano postavi i odmah prekine primena leka, DILI je uglavnom reverzibilno oštećenje. Međutim, zbog nedostatka specifičnih biomarkera u rutinskoj kliničkoj praksi, dijagnostika DILI je težak zadatak.

Zbog dijagnostičkih poteškoća i mogućih veoma ozbiljnih posledica, kao što su akutna hepatička insuficijencija, koja zahteva transplantaciju jetre i može imati smrtni ishod, DILI predstavlja značajan rizik za bezbednost pacijenata i uvek aktuelan farmakoterapijski izazov za zdravstvene radnike, farmaceutsku industriju i regulatorne agencije. Hepatotoksičnost lekova je glavni razlog za sprovođenje regulatornih mera iz bezbednosnih razloga, uključujući i povlačenje leka iz prometa (npr. bromfenak, troglitazon, pemolin) [3].

## Epidemiologija

Smatra se da gotovo svaki lek može izazvati hepatotoksičnu neželjenu reakciju. Pored hepatotoksičnosti izazvane predoziranjem paracetamolom, najčešće se beleži hepatotoksičnost antimikrobnih lekova, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i antiepileptika [4]. Iako se hepatotoksične neželjene reakcije javljaju retko, kod jednog u 1.000 do 100.000 pacijenata, pri velikoj upotrebi lekova hepatotoksičnost se može relativno često ispoljiti.

Zbog postojećih metodoloških ograničenja poput nestandardizovanih dijagnostičkih kriterijuma i nedostataka u sistemu evidentiranja i prijavljivanja neželjenih reakcija, ne postoje pouzdani podaci o incidenci DILI [5]. Populaciona studija sprovedena u Francuskoj u periodu 1997-2000. godine pokazala je da se DILI javlja kod 14 od 100.000 stanovnika godišnje, pri čemu je stopa hospitalizacije bila 12%, a stopa smrtnosti 6% [6]. U ovoj studiji stopa ispoljavanja DILI bila je čak 16 puta veća nego što je procenjeno na osnovu sistema spontanog prijavljivanja, ali moguće je da je i ova vrednost manja od realne incidence.

Krajem 20. i početkom 21. veka ustanovljena su 3 prospektivna registra pacijenata (regionalni registar hepatotoksičnosti u južnoj Španiji; studijska grupa akutne insuficijencije jetre u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), *Acute Liver Failure Study Group – ALFSG*; registar DILI u SAD-u, *Drug Induced Liver Injury Network – DILIN*), na osnovu kojih se došlo do značajnih rezultata o DILI. Ključni rezultati ovih praćenja dati su u Tabeli I.

**Tabela I** Sažeti prikaz prospективnih studija DILI  
**Table I** Brief overview of prospective studies of DILI

Izvor podataka Period	Broj pacijenata	Br. pacijenata sa idiosinkratskim DILI	Rezultati
Regionalni španski registro <sup>7</sup> 1994-2004. god.	570	461	Godišnja incidenca DILI: $34,2 \pm 10,7 / 10^6$ stanovnika; godišnja incidenca ozbiljnih oblika DILI: $16,6 \pm 6,7 / 10^6$ stanovnika. Najčešći uzrok: antiinfektivni lekovi (32%), lekovi koji deluju na nervni (17%) i mišićnoskeletni sistem (17%). Najfrekventniji lek: amoksicilin/klavulanska kiselina. Teži ishod povezan sa ženskim polom, hepatocelularnim oštećenjem i povećanim nivoom bilirubina.
ALFSG <sup>8</sup> 1998-2001. god.	308	40	Predoziranje paracetamolom vodeći uzrok akutne hepatičke insuficijencije (39%), idiosinkratski DILI odgovoran za 13%. U grupi slučajeva paracetamolom izazvane HF ženski pol 79%, a medijana uzrasta 36 godina; u grupi idiosinkratskog DILI ženski pol 72%, a medijana uzrasta je bila 41 godina.
ALFSG <sup>9</sup> 1998-2003. god.	662	79	Predoziranje paracetamolom vodeći uzrok akutne hepatičke insuficijencije (42%), idiosinkratski DILI odgovoran za 12%. U analizi fokusiranoj na paracetamolom izazvanu HF ustanovljena je dominacija ženskog pola (74%) i medijana uzrasta pacijenata 37 godina.
ALFSG <sup>10</sup> 1998-2007. god	1.198	133	Idiosinkratski DILI uzork 11,1% HF. Identifikovano preko 60 različitih lekova, najčešće antimikrobi (46%). Ustanovljena je dominacija ženskog pola (70%).
DILIN <sup>11</sup> 2004-2007. god.	300	300	Ispitivan idiosinkratski DILI; najčešći uzrok: antimikrobi lekovi (45,5%), lekovi koji deluju na nervni sistem (15%), biljni lekovi (9%), analgetici (5%), imunomodulatori (5%), antihipertenzivi (5%).
DILIN <sup>12</sup> - pedijatrija 2004-2009. god.	30	30	Idiosinkratski DILI u pedijatrijskoj populaciji; najčešći uzrok: antimikrobi lekovi (50%) i lekovi koji deluju na nervni sistem (40%), i to: minociklin (4), izoniazid (3), azitromicin (3), atomoksetin (3), i lamotrigin (3); 70% kod devojčica.

DILI-lekovima izazvano oštećenje jetre; ALFSG-studijska grupa akutne insuficijencije jetre u SAD-u (*Acute Liver Failure Study Group*); DILIN-registar DILI u SAD-u (*Drug Induced Liver Injury Network*); HF-hepatička insuficijencija (*hepatic failure*).

### Mehanizam hepatotoksičnog dejstva lekova, kliničke manifestacije i dijagnostika

Hepatotoksičnost lekova može biti intrinzička (predvidiva, dozno zavisna), što je slučaj kod hepatotoksičnosti izazvane predoziranjem paracetamolom, ili idiosinkratska (nepredvidiva, dozno nezavisna), koja može biti alergijska i nealergijska.

Paracetamol je široko korišćen analgetik i antipiretik, koji retko izaziva mali broj neželjenih dejstava. Međutim, ako se predozira, paracetamol deluje hepatotoksično. Naime, rezerve glutationa u jetri su nedovoljne da potpuno uklone reaktivn metabolit paracetamola (N-acetil-para-benzohinonimin), koji se povećano stvara prilikom primene toksičnih doza paracetamola i kovalentno vezuje za hepatocelularne proteine. Pored kovalentnog vezivanja reaktivnog metabolita paracetamola, današnji koncept mehanizma hepatotoksičnosti paracetamola uključuje i poremećaj funkcije mitohondrija i imunološke reakcije [13].

U razvoj idiosinkratske hepatotoksičnosti uključeno je nekoliko, ponekad nedovoljno razjašnjenih, mehanizama uz pokretanje više regulatornih puteva i prisustvo različitih faktora rizika. Za razliku od predvidive hepatotoksičnosti koju karakteriše kratak latentni period (vreme od početka primene leka do ispoljavanja hepatičke reakcije), idiosinkratske reakcije imaju varijabilan latentni period – srednje dug (1-8 nedelja) kod imunološki posredovane hepatotoksičnosti koja je praćena groznicom, rašom i eozinofiljom (npr. sulindak, fenitoin, amoksicilin/klavulanska kiselina) i produženi latentni period (i do godinu dana) kod nealergijskog DILI (npr. izoniazid, troglitazon) [1,14]. Ispoljavanje idiosinkratske hepatotoksičnosti može imati genetsku osnovu, kada je pojava DILI determinisana specifičnim genima retko eksprimiranim kod pojedinih osoba, koji kontrolišu metabolizam leka i posledično uslovjavaju akumulaciju nepromjenjenog leka ili njegovog metabolita sa hepatotoksičnim potencijalom [2,14].

Iako su molekuli lekova relativno mali da bi delovali imunogeno, njihovim vezivanjem za enzime u procesu biotransformacije nastaju veliki kompleksi koji mogu izazvati imunološki odgovor, indukovanjem formiranja antitela ili direktnim citolitičkim delovanjem T ćelija. Imunološki posredovani događaji, koji dovode do oslobođanja faktora nekroze tumora-alfa (*Tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) ili aktivacije Fas puteva, mogu stimulisati apoptozu (programiranu smrt) ćelija [15,16].

Pojedini lekovi mogu delovati na više načina, te pored dominantne kliničke manifestacije, mogu izazvati i druge vrste hepatičkog oštećenja (Tabela II) [14]. Kovalentno vezivanje leka i/ili metabolita za intracelularne proteine dovodi do poremećaja funkcije i smrti hepatocita i razvoja hepatocelularnog hepatitis. Delovanjem na transportne proteine u kanalikularnoj membrani, lekovi mogu poremetiti protok žući i izazvati holestazu bez oštećenja ćelija ili sa malim oštećenjem ćelija [17]. Kod mešovitog tipa oštećenja jetre, nagomilavanje žučnih kiselina dovodi do sekundarnog oštećenja hepatocita. Toksičnim delovanjem leka na mitohondrije može se poremetiti proces oksidacije masnih kiselina i proizvodnja energije, što ima za posledicu akumulaciju triglicerida i nastanak masne jetre (mikrovezikularna stetatoza) [18].

Osim hepatocita, i druge ćelije jetre mogu biti izložene toksičnim efektima leka ili posredovati u razvoju hepatotoksične reakcije, što spektar mogućih kliničkih manifestacija hepatičkog oštećenja čini još raznovrsnijim. Npr. aktivacija Kupferovih ćelija može dovesti do egzacerbacije oštećenja jetre usled produkcije citokina [19], dok zvezdaste ćelije jetre pokreću razvoj fibroze. Oštećenje sinusoidalnih endotelnih ćelija može dovesti do nastanka venookluzivne bolesti [20]. Dodatno, mogući su i efekti gubitka diferencijacije hepatocita što rezultira pojavom neoplazmi [2].

**Tabela II** Kliničke manifestacije lekovima izazvanih oštećenja jetre [1,5]

**Table II** Clinical manifestations of drug induced liver injuries [1,5]

OŠTEĆENJE JETRE	PRIMERI LEKOVA KOJI MOGU IZAZVATI OŠTEĆENJE JETRE
Hepatitis	Paracetamol, izoniazid, troglitazon, bromfenak, nitrofurantoin, metildopa, diklofenak, minociklin, dantrolen
Holestaza	Amoksicilin/klavulanska kiselina, eritromicin, sulindak, hlorpromazin, ACE inhibitori
Mešovito oštećenje (Holestazni hepatitis)	Fenitoin, sulfonamidi
Fibroza/Ciroza	Metotreksat
Mikrovezikularna steatoza	Valproinska kiselina, inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze
Nealkoholni steatohepatitis	Amiodaron, tamoksifen
Hepatička pelioza	Azatioprin, hormoni
Venookluzivna bolest	Busulfan, ciklofosfamid
Neoplazme (adenom i hepatocelularni karcinom)	Hormoni

ACE (*angiotensin-converting-enzyme*) – angiotenzin konvertujući enzim.

Postavljanje dijagnoze DILI zasniva se primarno na isključenju drugih uzroka bolesti jetre i identifikaciji karakterističnog „potpisa” leka, koji se sastoji od poremećaja nivoa enzima jetre, dužine latentnog perioda, prisustva ili odsustva imunološki posredovane reakcije preosetljivosti i odgovora na obustavu primene leka [1]. Na osnovu promena u nivou alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (AP) u

odnosu na gornju granicu njihovih referentnih vrednosti (*upper limit of normal* – ULN), razlikuju se tri tipa oštećenja jetre [21]:

1) **Hepatocelularno**; karakteriše se predominantnim povećanjem ALT

$$ALT > 3 \times ULN \text{ i } (ALT/ULN)/(AP/ULN) \geq 5$$

Klinička slika akutnog hepatitisa može biti različite težine - od asimptomatskog povećanja hepatickih enzima, preko malaksalosti, mučnine, povraćanja, abdominalnog bola, žutice, pa sve do akutne insuficijencije jetre.

2) **Holestatsko**; karakteriše se predominantnim povećanjem AP

$$AP > 2 \times ULN \text{ i } (ALT/ULN)/(AP/ULN) \leq 2$$

U kliničkoj slici se javljaju abdominalni bol i groznica ili žutica i pruritus.

3) **Mešovito oštećenje** (holestatski hepatitis)

$$ALT > 3 \times ULN \text{ i } AP > 2 \times ULN \text{ i } 2 < (ALT/ULN)/(AP/ULN) < 5$$

Klinička slika je mešovita i predominantni simptomi mogu pripadati bilo kom od ova dva tipa oštećenja jetre.

Od navedena tri tipa hepatickog oštećenja, najveći rizik za nastanak akutne insuficijencije jetre imaju pacijenati sa akutnim hepatitism [1].

U cilju adekvatne interpretacije individualnog slučaja, potrebno je izvršiti procenu uzročno-posledične povezanosti primene leka sa pojmom hepatotoksične reakcije. Osim opštih standardnih metoda, koje uglavnom koriste regulatorne agencije i centri za farmakovigilancu (npr. *World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre*, WHO-UMC sistem; *Naranjo* skala; *French* metoda), postoje i specifične standardne metode koje su razvijene za određenu vrstu neželjenih reakcija u cilju isključenja drugih etiologija i pomoći u dijagnostici, zbog čega se nazivaju još i etiološko-dijagnastičkim skalamama [22]. Za procenu kauzaliteta DILI razvijeno je nekoliko specifičnih metoda sa različitim sistemom bodovanja prikupljenih podataka (laboratorijskih, kliničkih, anamnestičkih, hronoloških i drugih važnih podataka u vezi sa pacijentom, suspektnim lekom i ispoljenom reakcijom). Sadašnji opšti pristup u oblasti procene kauzaliteta DILI predstavlja primena standardne metode *Council for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Model* (CIOMS/RUCAM) [23], ali je unapređenje metodologije za procenu kauzaliteta hepatotoksičnih neželjenih reakcija još uvek aktuelan izazov i predmet istraživanja [24].

## Faktori rizika

Osetljivost pacijenata na hepatotoksičnost lekova zavisi od uzajamnog delovanja većeg broja faktora rizika, kao što su: genetski i epigenetski faktori (alkohol, ishrana), istovremena primena dva ili više lekova, uzrast, pol i osnovne bolesti pacijenta. Smatra se da zbog izmenjene farmakokinetike, komorbiditeta i polifarmacije, stariji pacijenti imaju veći rizik za razvoj hepatotoksičnih reakcija. Međutim, za izvestan broj lekova (npr. valproinska kiselina, eritromicin) hepatotoksično dejstvo je zabeleženo pretežno kod dece. Osim toga, postoji uverenje da je ženski pol osetljiviji na hepatotoksične reakcije, mada su objavljeni rezultati nekonzistentni [25]. Kombinovana primena određenih lekova može povećati rizik od oštećenja jetre, kao npr. istovremena upotreba izoniazida i rifampicina. Hronična upotreba alkohola i gladovanje prazne rezerovoare glutationa i tako potenciraju hepatotoksičnost paracetamola. Bolesti, kao što je infekcija virusom humane imunodeficijencije (*Human immunodeficiency virus*, HIV), hepatitis B ili C, povećavaju toksični potencijal nekih lekova, npr. izoniazida. Ipak, lekovima izazvano oštećenje jetre je verovatno najviše uslovljeno genetskom predispozicijom. Dobro dokumentovani primeri su povezanost genetičkog polimorfizma N-acetyl-transferaze-2 i citohrom P450 2E1 (CYP 2E1) sa povećanom osetljivošću na hepatotoksične efekte antituberkulotika, ili polimorfizma glutation-S-transferaze sa hepatotoksičnim potencijalom troglitazona i takrina [1,26,27].

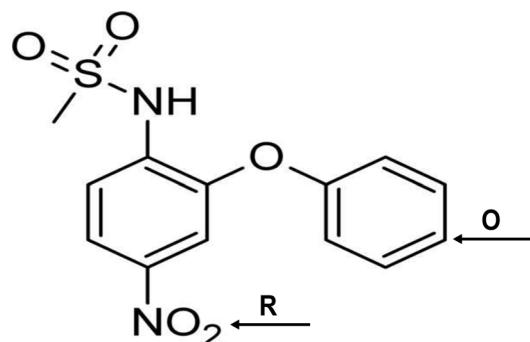
## Otkrivanje hepatotoksičnosti i regulatorne mere

Studije na životinjama su nedovoljno pouzdane za otkrivanje nepredvidive toksičnosti lekova kod ljudi. Da bi se utvrdilo koji bi životinjski modeli bili odgovarajući za ispitivanje hepatotoksičnih efekata lekova (npr. transgeni i *knockout* miševi), neophodno je bolje razumevanje mehanizma idiosinkratskog DILI. Zbog toga što su retke i nepredvidive, hepatoksične reakcije ostaju uglavnom neidentifikovane u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima leka i otkrivaju se tek tokom postmarketinškog praćenja (faza IV), kada je veći broj pacijenata koristio lek, na osnovu spontanog prijavljivanja ili prikaza slučaja ili serije slučajeva. Nakon detekcije signala, odnosno identifikovanja novih podataka o hepatotoksičnim neželjenim reakcijama na lek, definiše se i sprovodi odgovarajuća regulatorna mera, što može biti veliki izazov za nadležne regulatorne institucije. Regulatorne mere imaju za cilj smanjenje rizika kako bi korist od primene leka bila veća od rizika i mogu varirati od uvođenja novih upozorenja, mera opreza i novih kontraindikacija, ograničenja upotrebe leka kod određenih populacija, do povlačenje leka iz prometa. Koja mera je adekvatna u datom slučaju, zavisi od prirode i težine ustanovljene hepatotoksičnosti, kao i od očekivane terapijske koristi pri primeni konkretnog leka i raspoloživosti alternativne terapije. Tako su bromfenak (nesteroидни antiinflamatorni lek), troglitazon (antidijabetik) i pemolin (psihoanaleptik) povučeni sa tržišta nakon što je ustanovljena njihova hepatotoksičnost.

Međutim, zbog prevage očekivane koristi nad rizikom, nakon definisanja odgovarajućih upozorenja i preporuka (npr. redovno praćenje funkcije jetre kod pacijenta) nastavljena je upotreba više antituberkulotika (npr. rifampicin, izoniazid), lekova protiv HIV (npr. stavudin, nevirapin) i citostatika (npr. ciklofosfamid, metotreksat) i pored njihovog velikog hepatotoksičnog potencijala [14].

## Hepatotoksičnost nimesulida

Nimesuclid (Slika 1) je lek iz grupe NSAIL, koje karakteriše velika potrošnja širom sveta, ali i često prijavljivanje zbog hepatičkih reakcija [28]. Zbog ispoljenog hepatotoksičnog dejstva, nekoliko NSAIL je povučeno iz prometa (ibufenak 1968, benoksaprofen 1982, bromfenak 1998. godine), dok su drugi, nakon više regulatornih mera sprovednih tokom niza godina, ostali i dalje u upotrebi u pojedinim zemljama, kao što je slučaj sa nimesulidom [29]. I dok je pitanje razlike hepatotoksičnog potencijala nimesulida od ostalih dostupnih NSAIL i dalje otvoreno, veoma je važno da zdravstvena javnost bude upoznata sa ustanovljenim hepatotoksičnim rizikom nimesulida i aktuelnim regulatornim preporukama u cilju njegovog smanjenja.



**Slika 1** Hemijska struktura nimesulida i glavna mesta biotransformacije  
O-mesto oksidacije; R-mesto redukcije.

**Figure 1** Chemical structure of nimesulide and major sites of biotransformation  
O-oxidation; R-reduction.

U kliničkim ispitivanjima nimesulida zabeležene su blage hepatičke reakcije. Njihova incidencija je bila niska i u skladu sa očekivanom učestalošću hepatotoksičnosti drugih NSAIL. Osim blagih hepatičkih reakcija, poput asimptomatskog povećanja nivoa hepatičkih enzima, nimesulid može izazvati različite tipove oštećenja jetre, kao što su hepatitis, holestaza, holestatski hepatitis (mešoviti tip hepatičkog oštećenja), masivna i submasivna nekroza jetre. Tipični znaci reakcije preosetljivosti su retki, što ukazuje da imunološki mehanizmi verovatno nemaju vodeću ulogu u hepatotoksičnom delovanju nimesulida. Molekularni mehanizmi hepatotoksičnosti nimesulida još uvek su nepoznati

i ne postoji pouzdan životinjski model za njihovo istraživanje. Ipak, jasno je da hepatički metabolizam nimesulida ima veliki značaj i da su zapravo metabolički produkti glavni uzročnici hepatotoksičnih efekata ovog leka [30].

Nimesulid se gotovo u potpunosti eliminiše preko jetre. Njegov glavni metabolit je proizvod oksidacije, 4'-hidroksi-nimesulid, koji zatim podleže glukuronidaciji ili sulfokonjugaciji, a potom se izlučuje preko bubrega ili jetre. Pored oksidativnog metaboličkog puta, nimesulid podleže i nitroredukciji (Slika 1), koja je sa toksikološkog aspekta veoma važna. Osim što se u redoks ciklusu, karakterističnom za aromatična nitro jedinjenja, oslobađa superoksidni anjon radikal, redukcijom nitro grupe formiraju se intermedijarna nitrozo i N-hidroksi jedinjenja pre nego što nastane aromatični amin kao konačan proizvod redukcije. On dalje podleže enzimski katalizovanom N-acetilovanju, a nakon toga glukuronidaciji ili sulfokonjugaciji i ekskreciji. Reaktivni metaboliti koji nastaju u toku biotransformacije nimesulida su verovatno glavni uzročnici razvoja hepatičkih reakcija pri njegovoj primeni. Iako nedostaju *in vivo* dokazi, *in vitro* ispitivanja ukazuju da reaktivni međuproizvodi metabolizma nimesulida mogu izazvati oksidativni stres i/ili se vezati kovalentnim vezama za proteine [30].

U slučaju hepatičke insuficijencije, genetski uslovljenih ili stečenih poremećaja metaboličkih enzima ili transmembranskih proteina nosača, koncentracije nimesulida u jetri mogu biti povišene, pa pacijenti sa navedenim stanjima imaju povećani rizik od manifestnog oštećenja jetre. Identifikovanje u kliničkoj praksi pacijenata sa povećanim rizikom za oštećenje jetre je izuzetno važno kako bi se izbegla upotreba leka ili primenile posebne mere opreza.

Interesantno je da, za razliku od ostalih NSAIL, nimesulid suprimira produkciju TNF- $\alpha$  inhibicijom fosfodiesteraze-4. Za sada je nejasno da li se i ovaj efekat nimesulida može dovesti u vezu sa njegovim hepatotoksičnim delovanjem [30].

Postmarketinško prijavljivanje pojedinačnih i/ili serija slučajeva oštećenja jetre izazvanih nimesulidom i godinama nakon njegovog registrovanja i stavljanja u promet (1985. godina), čini pitanje hepatotoksičnog potencijala ovog leka i dalje aktuelnim. Međutim, kvantitativna procena rizika na osnovu spontanih prijava je nepouzdana zbog nepoznavanja tačnog broja pacijenata koji su bili izloženi leku, generalno niske stopi prijavljivanja i razlika u stopi prijavljivanja između zemalja. Prema podacima *Helsinn Healthcare*, vodećeg svetskog proizvođača preparata nimesulida, u periodu 1985-2001. godine pri procenjenoj izloženosti leku od 304 miliona pacijenata prijavljeno je 195 hepatičkih reakcija, od čega su 123 bile ozbiljne [30]. Na osnovu ovih postmarketinških podataka procenjeno je da incidenca hepatotoksičnosti nimesulida iznosi 0,1/100.000 pacijenata. Međutim, zbog niske stopi prijavljivanja neželjenih reakcija i nepouzdane procene broja pacijenata koji su uzeli lek realno je očekivati da je dobijena incidenca manja od realne [14,30]. Osim toga, u pojedinim nacionalnim bazama uočena je viša stopa spontanog prijavljivanja hepatotoksičnosti nimesulida u odnosu na globalni trend.

Tako je u Finskoj u periodu od januara 1998. do marta 2002. godine prijavljeno 109 slučajeva neželjenih reakcija na nimesulid, od čega je bilo 66 slučajeva oštećenja jetre [31]. U Španiji je stopa prijavljivanja hepatotoksičnosti iznosila 9,37 slučajeva na 1 milion distribuiranih pakovanja nimesulida [32]. Zbog malog broja dugoročnih farmakoepidemioloških studija, poređenje rizika za retke i ozbiljne hepatotoksične reakcije između nimesulida i drugih NSAIL predstavlja težak zadatak. U jednoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, pronađeno je da je nimesulid imao neznatno veći relativni rizik za teška oštećenja jetre [RR=1,9 (1,1-3,8) 95% interval pouzdanosti], u poređenju sa ostalim NSAIL [RR=1,3 (0,7-2,3) 95% interval pouzdanosti] [33].

U odgovoru na slučajeve hepatotoksičnosti evidentirane u postmarketinškom periodu, najdrastičnije regulatorne mere povlačenja nimesulida sa tržišta sprovedene su u Finskoj marta 2002. godine [31] i Španiji maja 2002. godine [34]. Zbog opštег značaja bezbednosti nimesulida, Evropska agencija za lekove (*European Medicines Agency – EMA*) pokrenula je reevaluaciju odnosa koristi i rizika za preparate nimesulida [35]. U tom postupku, Komisija za humane lekove EMA-e (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) koristila je sve raspoložive podatke o efikasnosti i bezbednosti nimesulida dobijene iz kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških studija i postmarketinškog sistema spontanog prijavljivanja, uključujući i dokumentaciju i potrebna objašnjenja proizvoda/nosilaca dozvole za lek. CHMP je donela finalno (revidirano) mišljenje u decembru 2003. godine na osnovu kojeg je Evropska komisija aprila 2004. godine objavila da je na osnovu podataka o efikasnosti nimesulida opravdana njegova *per os* primena u terapiji akutnog bola, primarne dismenoreje i bolnog osteoartritisa u maksimalnoj dnevnoj dozi od 2 x 100 mg. Istovremeno je doneta preporuka o ukidanju dozvole za tablete nimesulida jačine 200 mg. Što se tiče bezbednosnih podataka, CHMP je konstatovala da iz nejasnih razloga postoje razlike u stopi prijavljivanja hepatickih reakcija na nimesulid u Finskoj i Španiji i drugim zemljama EU. Sagledavajući sve raspoložive podatke, CHMP je ipak zaključila da je bezbednosni profil nimesulida, sa posebnim osvrtom na gastrointestinalnu toksičnost, hepatotoksičnost i renotoksičnost, sličan ostalim NSAIL.

Međutim, usledile su nove prijave slučajeva oštećenja jetre pri primeni nimesulida usled kojih suinicirane nove regulatorne mere. U maju 2007. godine, na osnovu procene slučajeva hepatotoksičnosti evidentiranih u Irskoj u periodu od 1995. do 2007. godine, irska regulatorna agencija je odlučila da povuče nimesulid sa tržišta [36]. Ova mera je uslovila ponovnu procenu EMA-e odnosa između koristi i rizika pri primeni nimesulida i posledično opravdanosti postojanja dozvole za ovaj lek u drugim zemljama EU [37]. Osim svih raspoloživih podataka o bezbednosti nimesulida i posebno njegovom delovanju na jetru, ovog puta su razmatrane i moguće posledice povlačenja nimesulida iz prometa usled ispoljavanja neželjenih dejstava alternativne terapije. Postupak je završen tek u oktobru 2009. godine kada je CHMP objavila konačno

mišljenje. I ovog puta, CHMP je u celosti podržala dalji opstanak nimesulida na tržištu, ali je definisala nova ograničenja njegove primene u cilju smanjenja rizika, kao i implementaciju dodatnih aktivnosti za sakupljanje podataka radi boljeg razumevanja hepatotoksičnosti nimesulida [37], i to:

- primena nimesulida kao terapije druge linije;
- ograničenje upotrebe nimesulida na maksimalno 15 dana (u minimalnim efektivnim dozama), kao i izdavanja nimesulida u pakovanju od najviše 30 doznih jedinica (terapija za 15 dana);
- proširenje kontraindikacija (npr. primena kod pacijenata kod kojih već postoji hepatičko oštećenje ili koji su već izloženi supstancama koje mogu izazvati oštećenje jetre);
- odgovarajuće postmarketinške aktivnosti od strane nosioca dozvole, sprovodenje pretkliničkih studija, farmakoepidemioloških studija procene rizika za nastanak hepatičkih reakcija izazvanih nimesulidom i ostalim NSAIL, kao i retrospektivnih i prospективnih studija u centrima za transplantaciju;
- slanje pisma zdravstvenim radnicima radi njihovog informisanja o hepatičkom riziku i aktuelnim preporukama;
- definisanje aktivnosti kojima će se procenjivati efikasnost planiranih mera za smanjenja rizika.

Kao posledica izostanka konsenzusa među članicama EU i identifikovane potrebe za procenom drugih rizika, posebno gastrointestinalne toksičnosti, Evropska komisija je u januaru 2010. godine inicirala još jednu proceduru sa ciljem sveobuhvatne reevaluacije odnosa koristi i rizika pri primeni nimesulida. Ovoga puta su razmotreni svi aspekti terapije nimesulidom na osnovu spontanih prijava neželjenih reakcija, rezultata kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških studija i objavljenih radova. CHMP je u junu 2011. godine donela sledeće ključne zaključke [38]:

- u terapiji akutnog bola nimesulid je podjednako efikasan kao i drugi NSAIL (diklofenak, ibuprofen i naproksen);
- pri primeni nimesulida rizik od gastrointestinalnih tegoba isti je kao za druge NSAIL;
- rizik od toksičnog delovanja na jetru veći je pri primeni nimesulida nego drugih NSAIL.

Pored ranije sprovednih restriktivnih regulatornih mera, u cilju minimizacije hepatičkog rizika pri primeni nimesulida, CHMP je donela preporuku da se bolni osteoarthritis isključi iz terapijskih indikacija ovog leka. Imajući u vidu da je reč o hroničnom stanju, može se očekivati da pacijenti lek koriste duže vreme od preporučenog (maksimum 15 dana) i na taj način budu izloženi većem riziku od njegovog hepatotoksičnog delovanja.

Na osnovu objavljenog mišljenja CHMP-a, Evropska komisija je izdala zvaničnu odluku u januaru 2012. godine.

Tako je nimesulid ostao na tržištu pojedinih zemalja članica EU (Bugarska, Češka, Kipar, Francuska, Grčka, Mađarska, Italija, Letonija, Litvanija, Malta, Poljska, Portugal, Rumunija, Slovačka i Slovenija), ali samo kao terapija drugog izbora za akutni bol i primarnu dismenoreju nakon procene individualnih rizika kod svakog pacijenta pojedinačno. U Srbiji, nimesulid se koristi već duži niz godina. Na osnovu procene pojedinačnih slučajeva neželjenih reakcija evidentiranih u našoj zemlji i aktuelnih preporuka EMA-e, nastojeći da informisanjem zdravstvenih radnika i pacijenata smanji rizik od hepatotoksičnog delovanja nimesulida, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) je 2008. i 2011. godine izdala saopštenja o ustanovljenom riziku i preporučenom načinu primene nimesulida [39,40].

## Zaključak

Hepatotoksičnost je važno neželjeno dejstvo lekova sa potencijalno veoma ozbiljnim kliničkim posledicama, kao što su životna ugroženost pacijenta, neophodnost transplatacije jetre, pa čak i smrt. Od budućih istraživanja očekuje se rasvetljavanje mehanizama hepatotoksičnog delovanja lekova, bolje razumevanje faktora rizika, posebno uticaja genetskih faktora, kao i poboljšanje dijagnostičkih metoda. Činjenica da je hepatotoksičnost leka često neidentifikovana u momentu njegove registracije ukazuje na značaj farmakovigilance za procenu bezbednosti leka u postmarketinškom periodu. Adekvatna evaluacija sakupljenih informacija o bezbednosti leka nakon njegove registracije i procena odnosa između koristi i rizika predstavlja ključnu aktivnost regulatornih institucija u cilju optimalnog lečenja pacijenta, ali može biti prilično težak zadatak, što ilustruje opisani primer nimesulida.

## Literatura

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Drug Saf* 2007; 30 (4): 277-94.
2. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349 (5): 474-85.
3. Utrecht J. Adverse drug reactions (Handbook of experimental pharmacology). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010; 5.
4. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13 (1):65-71.
5. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Eng J Med* 2006; 354: 731-9.
6. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36 (2): 451-5.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129 (2): 512-21.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137 (12): 947-54.
9. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
10. Reuben A, Koch DG, Lee WM et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52 (6): 2065-76.
11. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135 (6): 1924-34.
12. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (2): 182-9.
13. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (4): 342-9.
14. Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-induced liver disease. Informa Healthcare New York, 2007; 1-223.
15. Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, et al. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmunity targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 23-30.
16. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med* 2001; 7 (7): 314-9.
17. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339 (17):1217-27.
18. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21 (1): 57-69.
19. Jonsson JR, Edwards-Smith CJ, Catania SC, et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. *J Hepatol* 2000; 32 (3): 392-8.
20. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22 (1): 27-42.
21. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
22. Miljković M, Petronijević M. Kauzalna povezanost neželjenog događaja sa lekom (*Causal relationship between adverse event and drug*). *Pharmacica Serbica* 2009; 1: 27-36.

23. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323–30.
24. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20 (3): 272-85.
25. Petronijevic M, Ilic K. Associations of gender and age with the reporting of drug-induced hepatic failure: data from the VigiBase™. *J Clin Pharmacol* 2013 doi: 10.1002/jcpb.3. [Epub ahead of print]
26. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29 (4): 337-47.
27. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138 (7): 2246-59.
28. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (1): 3-13.
29. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16 (45): 5651-61.
30. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002; 25 (9): 633-48.
31. [http://www.fimea.fi/whats\\_new/news/1/0/the\\_sale\\_of\\_nimed\\_an\\_anti-inflammatory\\_analgesic\\_is\\_temporarily\\_suspended\\_due\\_to\\_its\\_adverse\\_liver\\_effects](http://www.fimea.fi/whats_new/news/1/0/the_sale_of_nimed_an_anti-inflammatory_analgesic_is_temporarily_suspended_due_to_its_adverse_liver_effects) (pristupljen: decembar 2012).
32. Maciá MA, Carvajal A, del Pozo JG, et al. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (5): 596-7.
33. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327 (7405): 18-22.
34. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/N\\_I\\_2002-03\\_nimesulida.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/N_I_2002-03_nimesulida.htm) (pristupljen: decembar 2012).
35. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human\\_referral\\_000152.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000152.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a) (pristupljen: decembar 2012).
36. <http://www.imb.ie/EN/Safety--Quality/Advisory-Warning--Recall-Notices/Human-Medicines/Nimesulide-for-Oral-Use.aspx?page=1&noticetypeid=3&year=-1> (pristupljen: decembar 2012).
37. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human\\_referral\\_000115.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&jesenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000115.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&jesenabled=true) (pristupljen: decembar 2012).
38. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human\\_referral\\_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99) (pristupljen: decembar 2012).
39. Petronijevic M, Ilic K, Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20 (4): 416-23.
40. <http://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbednosne-informacije/> (pristupljen: decembar 2012).

# **Hepatotoxic effects of medicines and regulatory measures in case of drug-induced hepatotoxic reactions – example of nimesulide**

**Marija Petronijevic<sup>1</sup>, Katarina Ilic<sup>2\*</sup>, Nenad Ugresic<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> – Medicines and Medical Devices Agency of Serbia

<sup>2</sup> – University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,

\* Name and address for correspondence:

Associate Professor Dr. Katarina Ilic, Faculty of Pharmacy PO Box 146,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia Cell: +381.63.532.872  
e-mail: [katarina.v.ilic@gmail.com](mailto:katarina.v.ilic@gmail.com)

---

## **Summary**

Hepatotoxicity is a potential side effect of many commonly used drugs. It is carried through many less clarified mechanisms leading to different types of hepatic damage. Because hepatotoxic reactions are rare and mainly unpredictable, they often remain unidentified in clinical trials and detected during post-marketing monitoring of drugs (Phase IV) after greater patients' exposure is achieved.

Due to lack of adequate preventive measures, diagnostic difficulties and possibility of very serious consequences, such as acute liver failure or death of the patient, drug-induced hepatotoxicity is a highly significant safety risk for patients and ongoing pharmacotherapeutic challenge for health professionals, regulatory agencies and pharmaceutical industry. The patients' susceptibility to drug-induced hepatotoxicity is determined by the interplay of several risk factors, such as patient genetic and epigenetic factors, concomitant use of two or more drugs, age, gender, and underlying diseases. Depending on expected therapeutic benefit of the medicinal product and the availability of alternative therapy, as well as the nature and severity of the identified hepatotoxicity, post-marketing regulatory measures aiming to reduce the risks and maintain the overall benefit/risk ratio positive, may vary from the supplementing the summary of product characteristics with new warnings, precautions, contraindications, or other information, to the drug recall from the market. In the present paper, regulatory measures due to hepatotoxic reactions are considered and illustrated by example of nimesulide.

**Key words:** hepatotoxicity, risk factors, post-marketing regulatory measures, nimesulide.

---

## Prilozi – Contributions

### SPISAK RECENZENATA RADOVA objavljenih u Arhivu za farmaciju u toku 2012. godine

	Ime i prezime recenzenta	Ustanova
1.	Prof. dr Biljana Antonijević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
2.	Prof. dr Branislava Miljković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
3.	Prof. dr Danica Agbaba	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
4.	Prof. dr Danijel Kikelj	Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet
5.	Prof. dr Dragica Minić	Univerzitet u Beogradu – Fakultet za fizičku hemiju
6.	Prof. dr Dubravko Bokonjić	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
7.	Vanr. prof. dr Dušanka Milojković-Opsenica	Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet
8.	Doc. dr Gordana Dragović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
9.	Dr sci. Igor Popović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
10.	Dr sci. Ivan Kovačević	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare
11.	Prof. dr Ivan Stanković	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
12.	Dr sci. Ivana Aljančić, naučni savetnik	Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Beograd
13.	Prof. dr Jela Milić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
14.	Vanr. prof. dr Jelena Parožić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
15.	Prof. dr Jovan Ranin	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
16.	Prof. dr Katarina Karljković-Rajić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
17.	Doc. dr Katarina Nikolić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
18.	Doc. dr Katarina Vučićević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
19.	Dr sci. Katarina Šavikin, naučni savetnik	Institut za proučavanje lekovitog bilja „Dr Josif Pančić“ Beograd
20..	Prof. dr Katerina Goračinova	Univerzitet „Sv. Kiril i Metodij“ Skopje – Farmaceutski fakultet
21.	Doc. dr Ljiljana Đekić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
22.	Dr sci. Ljiljana Solomon, naučni saradnik	Hemofarm AD, Vršac
23.	Prof. dr Marina Jovanović	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu

24.	Prof. dr Marina Stojanov	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
25.	Prof. dr Marija Primorac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
26.	Prof. dr Mira Zečević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
27.	Prof. dr Mirjana Đukić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
28.	Prof. dr Mirjana Medenica	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
29.	Doc. dr Mirjana Šefik-Bukilica	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
30.	Vanr. prof. Miroslav Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
31.	Doc. dr Mitja Kos	Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet
32.	Prof. dr Nada Kovačević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
33.	Doc. dr Rada Baošić	Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet
34.	Doc. dr Rade Injac	Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet
35.	Prof. dr Radica Stepanović-Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
36.	Doc. dr Sandra Vezmar-Kovačević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
37.	Doc. dr Sandra Grbić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
38.	Dr sci. Sanja Vranješ-Đurić, naučni savetnik	Institut za nuklearne nauke „Vinča”, Beograd
39.	Prof. dr Silva Dobrić	Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu
40.	Prof. dr Silvana Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
41.	Vanr. prof. dr Slavica Erić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
42.	Vanr. prof. dr Snežana Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
43.	Prof. dr Sonja Vesić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
44.	Prof. dr Sonja Vučković	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
45.	Prof. dr Sote Vladimirov	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
46.	Vanr. prof. dr Svetlana Ibrić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
47.	Prof. dr Slobodanka Tamburić	School of Management&Science, London College of Fashion, University of the Arts, London, UK
48.	Prof. dr Tatjana Simić	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
49.	Dr sci. Tatjana Potpara	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
50.	Prof. dr Teresa Kowalska	Institute of Chemistry, Silesian University, Katowice, Poland
51.	Prof. dr Verica Sovilj	Univerzitet u Novom Sadu – Tehnološki fakultet
52.	Prof. dr Vesna Matović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
53.	Prof. dr Zoran Todorović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
54.	Doc. dr Zorana Ferjančić	Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet
55.	Doc. dr Zorica Bulat	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
56.	Prof. dr Živoslav Tešić	Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

**Najsrdačnije se zahvaljujemo svim recenzentima**

## **Obaveštenja**

- **Diplomirani farmaceuti**
- **Magistri farmacije**
- **Specijalisti odgovarajuće oblasti**
- **Doktori farmaceutskih nauka i doktori medicinskih nauka-farmacija**
- **Primarijusi**

**u toku 2012. godine**

**Svima čestitamo i želimo puno uspeha u budućem radu !**

**Studenti koji su diplomirali u periodu od 1.1.2012. do 31.12.2012. godine**  
**Diplomirani farmaceuti**  
**Studijski program iz 1991, izmenjen 1996. godine**

**Januar**

1.	Manić (Dragan) Irena	DF010001	24.1.2012.
2.	Mladenović (Stevan) Dušan	DF009905	26.1.2012.
3.	Vukajlović (Milan) Mirela	DF030312	26.1.2012.
4.	Nosić (Rade) Ivana	DF050109	27.1.2012.
5.	Milovanović (Goran) Maja	DF050121	30.1.2012.

**Februar**

6.	Kostić (Aleksandar) Jelena	DF988810	1.2.2012.
7.	Topić (Slavoljub) Vojislav	DF978386	1.2.2012.
8.	Perišić (Milenko) Jelena	DF020264	1.2.2012.
9.	Koković (Sretko) Gordana	2009/0341	2.2.2012.
10.	Merdanović (Petar) Ljiljana	DF988871	3.2.2012.
11.	Nikodinović (Zdravko) Jelena	DF050155	3.2.2012.
12.	Cvetković (Zoran) Iva	DF050162	8.2.2012.
13.	Gojković (Vidak) Srdan	DF040145	13.2.2012.
14.	Trailov (Dragan) Svetlana	DF050135	14.2.2012.
15.	Mačić (Borislav) Nataša	DF040167	20.2.2012.
16.	Mogorović (Miloš) Iva	DF040193	20.2.2012.
17.	Bačevac (Radomir) Danijela	DF050132	20.2.2012.
18.	Matić (Zoran) Ana	DF050198	20.2.2012.
19.	Zlatković (Jovica) Josipa	DF050146	20.2.2012.
20.	Radovanović (Branko) Ivana	DF050143	21.2.2012.
21.	Pavić (Dušan) Marija	DF010210	24.2.2012.
22.	Savić (Slavoljub) Marina	DF040026	24.2.2012.
23.	Milovanović (Milić) Anica	DF050106	24.2.2012.
24.	Cerović (Milutin) Mirko	DF010014	27.2.2012.
25.	Grbović (Branislav) Ana	DF020123	27.2.2012.

## Mart

26.	Nešić (Živomir) Danijela	DF009872	1.3.2012.
27.	Nedić (Mile) Aleksandra	DF030159	2.3.2012.
28.	Kovačević (Milan) Dušica	DF050053	2.3.2012.
29.	Koković (Sretko) Danica	DF050006	7.3.2012.
30.	Radoman (Milovan) Nikola	DF040060	15.3.2012.
31.	Petronijević (Budimir) Marija	DF050044	16.3.2012.
32.	Gošnjić (Miloje) Sandra	DF030165	16.3.2012.
33.	Lukić (Dragan) Ružica	DF050064	16.3.2012.
34.	Stolić (Rada) Danica	DF050287	22.3.2012.
35.	Novković (Senta) Jelena	DF040065	26.3.2012.
36.	Knežević (Milonja) Dragana	DF905464	27.3.2012.
37.	Knežević (Milisav) Lidija	DF050056	28.3.2012.
38.	Ivanović (Gradimir) Bojana	DF009709	28.3.2012.
39.	Strahinović (Milan) Milica	DF050196	29.3.2012.
40.	Damjanović (Milenko) Stanko	DF020306	29.3.2012.
41.	Jeremić (Predrag) Marija	DF020092	30.3.2012.
42.	Bjelogrlić (Miro) Nada	DF050273	30.3.2012.

## April

43.	Mihajlović (Staniša) Ivana	DF988940	2.4.2012.
44.	Lalić (Predrag) Nataša	DF020254	3.4.2012.
45.	Matin (Dragiša) Maja	DF050002	5.4.2012.
46.	Cvetić (Milovan) Bojana	DF050183	9.4.2012.
47.	Vojka (Žarko) Mirjana	DF030038	10.4.2012.
48.	Markov (Živojin) Dunja	DF050076	10.4.2012.
49.	Čairović (Miroslav) Milena	DF050038	12.4.2012.
50.	Jovčić (Đurica) Gordana	DF030245	12.4.2012.
51.	Tica (Veljko) Velena	DF050087	20.4.2012.
52.	Stanošević (Milorad) Jelena	DF915715	23.4.2012.
53.	Simić (Simo) Veljko	DF999496	23.4.2012.
54.	Tobić (Ratko) Jadranka	DF050152	25.4.2012.
55.	Lazorić (Nedžatin) Dževahira	DF030319	26.4.2012.
56.	Krstić (Nebojša) Milica	DF030068	26.4.2012.
57.	Milutinović (Budimir) Marija	DF050011	27.4.2012.
58.	Daglar (Fehim) Elmedina	DF080343	27.4.2012.

**Maj**

59.	Vignjević (Vladimir) Vesna	DF010021	3.5.2012.
60.	Urošević (Milan) Neda	DF030161	3.5.2012.
61.	Jezdić (Slobodan) Margita	DF050223	3.5.2012.
62.	Lazarević (Ljube) Jasna	DF050003	4.5.2012.
63.	Vujić (Pantelija) Pavle	DF050282	4.5.2012.
64.	Milovanović (Ljubomir) Ljubica	DF050043	4.5.2012.
65.	Ignjatović (Ivan) Izabela	DF010053	10.5.2012.
66.	Titović (Milorad) Jovana	DF050123	10.5.2012.
67.	Jadranin (Zoran) Nataša	DF050279	14.5.2012.
68.	Maksem (Ferenc) Marta	DF050030	15.5.2012.
69.	Cvetković (Milun) Vladica	DF978403	16.5.2012.
70.	Stanisljević (Milorad) Ivana	DF030096	17.5.2012.
71.	Marković (Milovan) Sanja	DF050009	18.5.2012.
72.	Marićević (Branko) Tamara	DF967658	21.5.2012.
73.	Lubarda (Zoran) Nataša	DF009790	21.5.2012.
74.	Grujić (Vojkan) Maja	DF040078	22.5.2012.
75.	Tufegdžić (Radoje) Jovana	DF040245	23.5.2012.
76.	Mladenović (Ratko) Tamara	DF050238	23.5.2012.
77.	Bjelogrlić (Velimir) Dragica	DF050024	25.5.2012.
78.	Radovanović (Zoran) Milena	DF050151	25.5.2012.
79.	Antić (Milorad) Marija	DF957373	28.5.2012.
80.	Spajić (Slavoljub) Mirjana	DF050208	28.5.2012.
81.	Jovanović (Dragan) Jelena	DF978449	29.5.2012.
82.	Veljković (Milutin) Jasmina	DF040030	30.5.2012.
83.	Mutavdžić (Miodrag) Milica	DF030207	31.5.2012.

**Jun**

84.	Vengrin (Svetislav) Ivana	DF915868	1.6.2012.
85.	Simić (Jovan) Tamara	DF050018	1.6.2012.
86.	Ocokoljić (Milić) Sanja	DF050200	5.6.2012.
87.	Stojanović (Dragi) Olivera	DF030168	8.6.2012.
88.	Savić (Mikailo) Ivan	DF050068	8.6.2012.
89.	Ivošević (Milić) Una	DF040091	11.6.2012.
90.	Stojanović (Momčilo) Dragana	DF030153	14.6.2012.
91.	Ostojić (Zoran) Zorana	DF009716	14.6.2012.
92.	Bjelić (Radenko) Đurđa	DF050110	14.6.2012.
93.	Vidić (Zoran) Bojana	DF040187	15.6.2012.
94.	Femić (Vojislav) Nevena	DF050268	15.6.2012.
95.	Tisovski (Palko) Katarina	DF050117	19.6.2012.

96.	Đurić (Arsen) Snežana	DF946934	19.6.2012.
97.	Radovanović (Milan) Olgica	DF030298	20.6.2012.
98.	Petrović (Svetomir) Ksenija	DF999455	20.6.2012.
99.	Dimitrijević (Miroslav) Bojana	DF050138	21.6.2012.
100.	Vukčević (Goran) Lucija	DF040294	22.6.2012.
101.	Gvero (Ninoslav) Milan	DF009749	25.6.2012.
102.	Marković (Dragan) Suzana	DF050224	25.6.2012.
103.	Šćepanović (Slavko) Tijana	DF050080	26.6.2012.
104.	Paučinac (Sibo) Irma	DF040270	28.6.2012.
105.	Krstić (Dragan) Ana	DF040186	28.6.2012.
106.	Đukić (Živan) Nataša	DF967737	28.6.2012.
107.	Velinović (Branko) Marija	DF050131	29.6.2012.
108.	Miljković (Pavle) Milena	DF040019	29.6.2012.

## Jul

109.	Stojanović (Milorad) Milica	DF050127	2.7.2012.
110.	Golubović (Vlastimir) Milica	DF020187	3.7.2012.
111.	Miodragović (Miloš) Marija	DF010043	4.7.2012.
112.	Makragić (Slobodan) Milena	DF040111	4.7.2012.
113.	Veselić (Dušan) Ivana	DF040108	4.7.2012.
114.	Lazović (Predrag) Dragana	DF030290	4.7.2012.
115.	Mrđa (Petar) Ana	DF020284	5.7.2012.
116.	Lazić (Radoje) Jelena	DF050061	5.7.2012.
117.	Maslarević (Mileta) Ana	DF936608	5.7.2012.
118.	Urošević (Dušan) Milica	DF050215	6.7.2012.
119.	Jović (Dragan) Marija	DF050234	9.7.2012.
120.	Marić (Nebojša) Snježana	DF080352	9.7.2012.
121.	Milosavljević (Milan) Milena	DF010252	9.7.2012.
122.	Nedović (Vučić) Neda	DF030301	10.7.2012.
123.	Radivojević (Momčilo) Jelena	DF050098	10.7.2012.
124.	Lučić (Ljubodrag) Jelena	DF030203	10.7.2012.
125.	Mehmedović (Mirsad) Katarina	DF009708	11.7.2012.
126.	Tomić (Miodrag) Tanja	DF030257	12.7.2012.
127.	Biorac (Miroslav) Jelena	DF030064	12.7.2012.
128.	Golić (Rade) Željko	DF936802	12.7.2012.
129.	Mojović (Velimir) Katarina	DF030113	12.7.2012.
130.	Arsovski (Zoran) Tanja	DF050161	13.7.2012.
131.	Šelmić (Milutin) Marina	DF009775	16.7.2012.
132.	Nišavić (Krstomir) Milan	DF957513	17.7.2012.
133.	Zarić (Sredoje) Aleksandar	DF999368	18.7.2012.
134.	Mihajlov (Nikola) Ivana	DF050134	19.7.2012.

135. Stanojević (Ivan) Marija	DF050055	23.7.2012.
136. Stanojević (Branislav) Miloš	DF050088	23.7.2012.
137. Nedić (Miladin) Marijana	DF050284	24.7.2012.

### Avgust

138. Brkić (Dragan) Jovana	DF040226	2.8.2012.
----------------------------	----------	-----------

### Septembar

139. Popović (Duško) Marijana	DF020224	18.9.2012.
140. Šahman (Sait) Adaleta	DF009847	21.9.2012.
141. Komnenić (Neđeljko) Aleksandar	DF020223	24.9.2012.
142. Lješević (Miloš) Jelena	DF030198	24.9.2012.
143. Gvozdenović (Dragan) Sonja	DF010093	25.9.2012.
144. Starčević (Dragan) Milica	DF080345	27.9.2012.
145. Milanković (Rade) Mirjana	DF030197	28.9.2012.
146. 175 Pužić (Ivo) Irena	DF040166	28.9.2012.

### Oktobar

147. Lazarević (Radiša) Mirjana	DF040064	2.10.2012.
148. Đurić (Ivan) Ivana	DF050207	3.10.2012.
149. Dojčinović (Dragan) Ivana	DF030218	3.10.2012.
150. Alanović (Zoran) Vinka	DF080342	4.10.2012.
151. Malović (Milenko) Mina	DF050184	5.10.2012.
152. Živković (Rade) Marina	DF040236	5.10.2012.
153. Pović (Đuro) Jelena	DF050073	8.10.2012.
154. Stanisavljević (Živan) Ivana	DF030219	8.10.2012.
155. Pović (Đuro) Jovana	DF050074	8.10.2012.
156. Milutinović (Ljubiša) Milica	DF040157	9.10.2012.
157. Šupeta (Borko) Nataša	DF040211	11.10.2012.
158. Mandić (Mirko) Milena	DF999328	12.10.2012.
159. Đurović (Milivoje) Nataša	DF988951	12.10.2012.
160. Golić (Rade) Marija	DF030212	16.10.2012.
161. Ivanović (Slavko) Marijana	DF050042	16.10.2012.
162. Vuković (Mile) Milena	DF020026	18.10.2012.
163. Janjanin (Miloš) Romana	DF967912	19.10.2012.
164. Jakovljević (Jovan) Jovana	DF926168	19.10.2012.
165. Panić (Rajko) Biljana	DF050041	19.10.2012.

166.	Nenadović (Miodrag) Nevena	DF040153	22.10.2012.
167.	Gajović (Vukosav) Marija	DF040280	22.10.2012.
168.	Šimić (Milan) Andrijana	DF050069	23.10.2012.
169.	Radivojević (Siniša) Aleksandra	DF050266	24.10.2012.
170.	Rajković (Donko) Bojan	DF050258	24.10.2012.
171.	Erdoglija (Živomir) Milena	DF050077	24.10.2012.
172.	Vukotić (Bratislav) Ana	DF010115	25.10.2012.
173.	Šimić (Miroslav) Marija	DF030320	29.10.2012.
174.	Ćirović (Branko) Lena	DF050166	29.10.2012.
175.	Floričelović (Ljubomir) Lora	DF833712	29.10.2012.
176.	Savić (Milen) Sanja	DF030105	30.10.2012.
177.	Vučković (Nikola) Nina	DF030300	30.10.2012.
178.	Ilić (Ljubiša) Jelena	DF040295	31.10.2012.

### Novembar

179.	Marjanović (Marjan) Nevena	DF050052	5.11.2012.
180.	Kuzmanović (Goran) Aleksandra	DF050210	5.11.2012.
181.	Ljubisavljević (Radovan) Sanja	DF010257	5.11.2012.
182.	Marinković (Aleksandar) Ana	DF050096	7.11.2012.
183.	Stevanović (Jovan) Valentina	DF946885	15.11.2012.
184.	Dodić (Zoran) Nemanja	DF999380	16.11.2012.
185.	Injac (Ranko) Dijana	DF040232	20.11.2012.
186.	Pavlović (Milija) Jelena	DF030080	20.11.2012.
187.	Aleksić (Nebojša) Nikola	DF040264	22.11.2012.
188.	Stojaković (Radiša) Slavica	DF864572	23.11.2012.
189.	Nikolov (Vinko) Vladimir	DF050057	23.11.2012.
190.	Ban (Marko) Miljana	DF040215	26.11.2012.
191.	Rogan (Mitar) Una	DF050047	27.11.2012.
192.	Senić (Dragan) Nevena	DF050186	27.11.2012.
193.	Stanković (Radovan) Sandra	DF050243	28.11.2012.
194.	Stojanović (Živojin) Jelena	DF050181	30.11.2012.
195.	Aćimović (Slavko) Milica	DF009689	30.11.2012.

### Decembar

196.	Ilić (Vojislav) Aleksandar	DF040035	3.12.2012.
197.	Mićić (Radojko) Jasmina	DF050209	12.12.2012.
198.	Ivković (Dragan) Daniel	DF020186	14.12.2012.
199.	Đurić (Cveja) Jelena	DF040107	14.12.2012.
200.	Dimitrijević (Veselin) Tijana	DF010139	18.12.2012.

201.	Nikolić (Božidar) Marija	DF050237	21.12.2012.
202.	Grozdanović (Dobrica) Ana	DF009711	24.12.2012.
203.	Petković (Milorad) Sonja	DF978506	24.12.2012.
204.	Ristić (Predrag) Milena	DF030085	24.12.2012.
205.	Milanov (Slobodan) Marina	DF050247	25.12.2012.
206.	Šović (Milisav) Nataša	DF988885	25.12.2012.
207.	Krulj (Slavko) Aleksandra	DF978112	25.12.2012.
208.	Rančić (Boban) Goran	DF020176	26.12.2012.
209.	Cvetković (Milutin) Vesna	DF020119	26.12.2012.
210.	Nešić (Dušan) Marija	DF050005	26.12.2012.
211.	Ćalić (Miodrag) Anja	DF030233	26.12.2012.
212.	Ruvidić (Dragorad) Dušan	DF999373	26.12.2012.
213.	Aleksić (Svetozar) Aleksandra	DF030241	27.12.2012.
214.	Kuburović (Mile) Milica	DF050013	28.12.2012.
215.	Đukić (Radivoje) Radojka	DF040304	28.12.2012.
216.	Milovanović (Blagoje) Zorica	DF009682	28.12.2012.
217.	Nikolić (Slobodan) Aleksandra	DF988866	28.12.2012.

**Studenti koji su diplomirali u periodu od 1.1.2012. do 31.12.2012. godine**  
**Diplomirani farmaceuti – medicinski biohemičar (MB)**  
**Studijski program iz 1991, izmenjen 1996. godine**

**Februar**

1.	Janković (Stojadin) Jelena	MB010262	14.2.2012.
2.	Lazarević (Miloš) Milica	MB040098	20.2.2012.

**Mart**

3.	Mirković (Milić) Vanja	MB030270	12.3.2012.
4.	Popović (Milić) Ivana	MB020213	16.3.2012.
5.	Pozoević (Gaja) Jelena	MB050314	28.3.2012.

**April**

6.	Tešić (Milan) Danijela	MB050099	2.4.2012.
7.	Popović (Dragan) Ivana	MB050320	9.4.2012.
8.	Savić (Jovan) Aleksandar	MB999291	9.4.2012.
9.	Jovanović (Miomir) Kata	MB040101	11.4.2012.
10.	Mališić (Živorad) Jelena	MB050292	18.4.2012.
11.	Lekić (Željko) Dunja	MB050311	23.4.2012.
12.	Đurić (Radosav) Angelina	MB050174	23.4.2012.

**Maj**

13.	Zdravković (Bratislav) Aleksandra	MB040299	9.5.2012.
14.	Dragaš (Dragan) Darinka	MB020271	10.5.2012.
15.	Vulović (Srećko) Snežana	MB030269	11.5.2012.
16.	Grdinić (Momčilo) Ognjen	MB040248	17.5.2012.
17.	Popović (Dragiša) Milan	MB020293	18.5.2012.
18.	Stanković (Stojadin) Dragana	MB040125	24.5.2012.

**Jun**

19.	Gočanin (Milosav) Ivana	MB030260	1.6.2012.
20.	Janković (Živorad) Milena	MB030258	8.6.2012.
21.	Stojaković (Dragan) Dragana	MB020211	14.6.2012.

22.	Eror (Mirko) Tatjana	MB050321	22.6.2012.
23.	Zarić (Zlatko) Milka	MB040325	25.6.2012.
24.	Mihajlović (Budimir) Ljiljana	MB010293	29.6.2012.
25.	Vučijak (Dušan) Nataša	MB040176	29.6.2012.

### **Jul**

26.	Vukašinović (Vladan) Lidija	MB040212	5.7.2012.
27.	Radulović (Časlav) Radmila	MB030223	11.7.2012.
28.	Lalić (Branko) Senka	MB080344	18.7.2012.

### **Septembar**

29.	Jeremijević (Miko) Ivana	MB967749	27.9.2012.
30.	Jović (Ljubiša) Maja	MB050324	28.9.2012.

### **Oktobar**

31.	Milanović (Živoslav) Nikola	MB040117	22.10.2012.
-----	-----------------------------	----------	-------------

### **Novembar**

32.	Matić (Mališa) Aleksandra	MB009725	7.11.2012.
33.	Mijatović (Pero) Rosa	MB040282	8.11.2012.
34.	Živadinović (Ljubiša) Bojana	MB040303	8.11.2012.
35.	Vujović (Miloš) Ljubica	MB050119	22.11.2012.
36.	Majstorović (Miloš) Milica	MB030263	29.11.2012.
37.	Jovanović (Srboljub) Biljana	MB040001	30.11.2012.

### **Decembar**

38.	Milinković (Zoran) Zorana	MB030277	4.12.2012.
39.	Stojadinović (Zoran) Aleksandar	MB030310	6.12.2012.
40.	Hajzler (Dragan) Jelena	MB050149	6.12.2012.
41.	Ležajić (Branko) Milica	MB040241	11.12.2012.
42.	Stanucanović (Jovan) Vanja	MB040133	14.12.2012.
43.	Trnavac (Radivoje) Snežana	MB040120	18.12.2012.
44.	Maksimović (Miloš) Danka	MB040116	24.12.2012.

45.	Stavretović (Ilija) Nataša	MB009769	25.12.2012.
46.	Backović (Radivoje) Miljana	MB040231	26.12.2012.
47.	Veličković (Dragan) Aleksandra	MB050203	27.12.2012.
48.	Ristić (Dragoslav) Mirjana	MB040319	28.12.2012.
49.	Spajić (Radenko) Jovana	MB050301	28.12.2012.
50.	Vuković (Srđan) Ivana	MB040288	28.12.2012.

**Spisak studenata koji su završili integrisane (osnovne i master) akademske studije  
– studijski program *Farmacija*  
u periodu 1.1.2012. do 31.12.2012.**

**Februar**

1. Nikolić (Dragan) Milena	MF060243	14.2.2012.
2. Miljković (Dragan) Vuk	MF060166	24.2.2012.
3. Veselinović (Radiša) Nevenka	MF060280	28.2.2012.
4. Hadžiabdić (Ranka) Maja	MF060199	28.2.2012.

**Mart**

5. Jelić (Ljubiša) Ivana	MF060156	13.3.2012.
6. Savić (Miladin) Marija	MF060205	13.3.2012.
7. Kostić (Radoslav) Maja	MF060017	13.3.2012.
8. Tanasković (Dragoslav) Sanja	MF060201	19.3.2012.
9. Radenković (Spasa) Mila	MF060139	19.3.2012.
10. Koščičarić (Srđan) Marija	MF060151	20.3.2012.
11. Nikolić (Zoran) Jelena	MF060312	20.3.2012.
12. Popović (Ljubodrag) Jelena	MF060114	21.3.2012.
13. Milošević (Dušan) Nevena	MF060043	21.3.2012.
14. Goranović (Nebojša) Neda	MF070357	22.3.2012.
15. Tufegdžić (Radosav) Brankica	MF060211	22.3.2012.
16. Kujundžić (Radovan) Bojana	MF060144	23.3.2012.
17. Zdravković (Ljubiša) Dragana	MF060222	27.3.2012.
18. Nikolić (Nenad) Ana	MF060195	27.3.2012.
19. Petrović (Slobodan) Milica	MF060055	28.3.2012.
20. Milenović (Zoran) Maja	MF060200	28.3.2012.
21. Dragović (Branislav) Ivana	MF060072	29.3.2012.
22. Jakovljević (Risto) Vladimir	MF060030	29.3.2012.
23. Blagojević (Jugoslav) Ivana	MF060231	30.3.2012.

**April**

24. Cvetković (Jovan) Iva	MF060259	03.4.2012.
25. Maljković (Bogdan) Marija	MF070373	04.4.2012.
26. Cvetković (Slaviša) Julija	MF060284	09.4.2012.
27. Milunović (Dragoslav) Aleksandra	MF060210	10.4.2012.
28. Obradović (Milomir) Ana	MF060117	10.4.2012.

29. Branisljević (Branislav) Milena	MF060118	12.4.2012.
30. Petković (Čedomir) Maja	MF060296	12.4.2012.
31. Andrejević (Raša) Vanja	MF060204	12.4.2012.
32. Nenadić (Ivan) Maja	MF060107	18.4.2012.
33. Todorović (Duško) Predrag	MF060086	25.4.2012.

### Maj

34. Vukajlović (Milorad) Tijana	MF060003	03.5.2012.
35. Milenković (Radoica) Milena	MF060303	08.5.2012.
36. Jakovljević (Dragoslav) Jovana	MF060276	18.5.2012.
37. Vukićević (Momčilo) Aleksandra	MF060320	18.5.2012.
38. Jeremić (Milan) Veljko	MF060032	25.5.2012.
39. Andelić (Veliša) Marija	MF060202	31.5.2012.

### Jun

40. Mijailović (Dragan) Dragana	MF060134	01.6.2012.
41. Gagović (Predrag) Martina	MF060102	12.6.2012.
42. Milovanović (Dragan) Sonja	MF060098	15.6.2012.
43. Šošić (Aleksandar) Bojana	MF060081	19.6.2012.
44. Bogosavljević (Vladeta) Vukica	MF060308	26.6.2012.
45. Stojanović (Dobrosav) Ivana	MF070121	28.6.2012.
46. Matić (Stojan) Sara	MF060013	28.6.2012.
47. Petrović (Vukan) Ana	MF060011	28.6.2012.
48. Jeremić (Zlatibor) Nemanja	MF070352	28.6.2012.
49. Janković (Radinka) Branka	MF070135	29.6.2012.
50. Živanović (Radenko) Jelena	MF060167	29.6.2012.

### Jul

51. Vesić (Branislav) Jovan	MF060076	04.7.2012.
52. Pantović (Mirko) Suzana	MF060220	05.7.2012.
53. Živković (Radovan) Milica	MF060094	06.7.2012.
54. Kovačević (Radoslav) Sonja	MF060110	12.7.2012.
55. Nešković (Radoljub) Jelena	MF060278	12.7.2012.
56. Stefanjuk (Miroslav) Evgenija	MF060264	13.7.2012.
57. Tripković (Radeta) Dragica	MF060324	16.7.2012.
58. Petrović (Dragan) Nemanja	MF060285	17.7.2012.
59. Jovanović (Milorad) Jovana	MF060248	17.7.2012.

60. Rašić (Slobodan) Jelena	MF070242	17.7.2012.
61. Ivanović (Radiša) Ivana	MF060145	17.7.2012.
62. Malić (Dragomir) Živka	MF070031	18.7.2012.
63. Šobot (Slavko) Dunja	MF070055	19.7.2012.
64. Đorđević (Časlav) Ana	MF060093	20.7.2012.
65. Dumić (Ratomir) Aleksandra	MF070053	23.7.2012.
66. Cakić (Dragan) Aleksandar	MF070169	26.7.2012.
67. Zdravković (Nikola) Nataša	MF070153	27.7.2012.
68. Milićević (Nikola) Nemanja	MF070149	27.7.2012.
69. Bušatlić (Lutvo) Alma	MF060041	30.7.2012.
70. Spirić (Radosav) Marko	MF060237	31.7.2012.

### Avgust

71. Ivezić (Slaviša) Sara	MF060112	1.8.2012.
72. Marković (Jagoš) Lidija	MF070134	31.8.2012.

### Septembar

73. Todosijević (Nedeljko) Marija	MF070023	4.9.2012.
74. Mihajlevski (Tome) Sabina	MF070126	5.9.2012.
75. Mijatović (Dimće) Sonja	MF070161	6.9.2012.
76. Živković (Slobodan) Radomirka	MF060064	7.9.2012.
77. Jovanović (Mijalko) Snežana	MF070278	10.9.2012.
78. Stanković (Nebojša) Tamara	MF070124	10.9.2012.
79. Karalejić (Miroslav) Milena	MF070044	10.9.2012.
80. Dinić (Radoljub) Miroslav	MF070187	11.9.2012.
81. Vlajić (Dobrivoje) Marija	MF070178	12.9.2012.
82. Ignjatić (Dragan) Bojana	MF060292	13.9.2012.
83. Popović (Novica) Aleksandar	MF060305	14.9.2012.
84. Eftimoski (Nikola) Aleksandar	MF070315	18.9.2012.
85. Mikić (Milan) Milena	F070064	18.9.2012.
86. Vukmirović (Milan) Dušan	MF070212	20.9.2012.
87. Vučićević (Mićo) Jelica	MF070022	20.9.2012.
88. Baralić (Miodrag) Katarina	F060240	20.9.2012.
89. Vukosavljević (Živojin) Branko	MF070068	20.9.2012.
90. Vučetić (Slobodan) Nataša	MF070221	21.9.2012.
91. Stanišić (Života) Nevena	MF070070	21.9.2012.
92. Starčević (Branko) Ivanka	MF060154	21.9.2012.
93. Stajić (Dragan) Ana	MF070087	24.9.2012.
94. Vulović (Miloš) Jelena	MF070032	26.9.2012.

95. Aleksić (Vesna) Ana	F070145	26.9.2012.
96. Vlatković (Đorđe) Danica	MF070234	27.9.2012.
97. Pajić (Siniša) Marina	F060029	28.9.2012
98. Kotvaš (Vlastimir) Ljudmila	F060242	28.9.2012.

## Oktobar

99. Stojanović (Srećko) Marija	MF070035	1.10.2012.
100. Stanković (Milorad) Nevena	F070071	1.10.2012.
101. Marinković (Mirko) Danica	F070165	1.10.2012.
102. Đokić (Milorad) Ana	F060153	1.10.2012.
103. Jokić (Rajko) Slađana	F070019	2.10.2012.
104. Slavnić (Živan) Snežana	MF070069	2.10.2012.
105. Živadinović (Bojan) Boris	MF070084	2.10.2012.
106. Rakić (Zoran) Ana	MF070113	2.10.2012.
107. Cerović (Ljubomir) Milica	MF060194	2.10.2012.
108. Kolašinac (Miroslav) Jelena	F070026	3.10.2012.
109. Slijepčević (Milorad) Svetlana	MF070127	3.10.2012.
110. Stošić (Slobodan) Jovana	MF070088	3.10.2012.
111. Stojanović (Nikola) Ivana	MF070211	4.10.2012.
112. Vratonjić (Mirko) Višnja	MF060131	4.10.2012.
113. Obrenović (Mladen) Jelica	MF070160	5.10.2012.
114. Marinković (Toplica) Nevena	F070265	5.10.2012.
115. Višnjić (Zoran) Ivana	F060260	8.10.2012.
116. Mladenović (Živadin) Ana	MF070195	10.10.2012.
117. Stojanović (Nebojša) Nemanja	F070300	10.10.2012.
118. Krivokapić (Zdravko) Milena	F060040	11.10.2012.
119. Ignjatović (Radoje) Biljana	MF060035	16.10.2012.
120. Stanković (Dragan) Marija	MF070194	18.10.2012.
121. Rajčić (Ratko) Danijel	F070128	19.10.2012.
122. Ilić (Dragiša) Milan	F070039	22.10.2012.
123. Đokić (Dragiša) Dejan	F070289	22.10.2012.
124. Živković (Božidar) Marina	F060283	22.10.2012.
125. Veličković (Vlade) Jovana	MF060217	22.10.2012.
126. Nedović (Blagota) Milena	MF070074	24.10.2012.
127. Vlačić (Petar) Manojlo	F070193	24.10.2012.
128. Ivanović (Ivan) Vladimir	MF070270	25.10.2012.
129. Panzalović (Pero) Bojana	MF070217	25.10.2012.
130. Trajković (Siniša) Marina	MF070013	25.10.2012.
131. Vojinović (Zoran) Milica	MF060129	26.10.2012.
132. Stojanović (Zoran) Nela	MF060026	29.10.2012.
133. Lekovac (Nikola) Jelena	MF070269	29.10.2012.

134.	Karličić (Miloje) Marko	MF070092	29.10.2012.
135.	Orlić (Dušan) Jelena	F060245	29.10.2012.
136.	Kovačević (Zoran) Milica	MF060073	30.10.2012.

### Novembar

137.	Terzić (Radoje) Aleksandar	MF060097	5.11.2012.
138.	Nasufović (Čazim) Maja	MF070081	5.11.2012.
139.	Pivljanin (Bogdan) Gorana	MF060056	7.11.2012.
140.	Arizanović (Ivica) Ana	MF070138	7.11.2012.
141.	Stojiljković (Dragan) Ana	MF060188	7.11.2012.
142.	Bogićević (Stanimir) Bojana	F070167	8.11.2012.
143.	Jelić (Milun) Jasna	MF070168	8.11.2012.
144.	Ziza (Mustafa) Džavid	F070266	13.11.2012.
145.	Vlajković (Živan) Ana	F070243	16.11.2012.
146.	Pecić (Radisav) Jadranka	MF060318	19.11.2012.
147.	Dučić (Nenad) Ana	MF060234	19.11.2012.
148.	Ribić (Milovan) Sanja	F070205	20.11.2012.
149.	Tošić (Goran) Jovana	F060150	22.11.2012.
150.	Gavrilović (Dragomir) Jovana	F060119	26.11.2012.
151.	Karaklić (Duško) Dragana	MF060254	26.11.2012.
152.	Popović (Mihailo) Radmila	F070166	27.11.2012.
153.	Kostić (Stanko) Ana	F060095	27.11.2012.
154.	Vojinović (Jovan) Marijana	MF070001	28.11.2012.

### Decembar

155.	Radaković (Miroslav) Milica	F070159	3.12.2012.
156.	Andđelković (Zoran) Ivana	MF070080	3.12.2012.
157.	Jovanović (Boško) Aleksandra	F070339	6.12.2012.
158.	Angelov (Dragan) Ana	F070011	7.12.2012.
159.	Knežević (Radivoje) Jovana	MF060229	10.12.2012.
160.	Pekić (Đorđe) Marina	F070214	10.12.2012.
161.	Đurković (Tomislav) Jovana	MF070129	10.12.2012.
162.	Stokić (Živorad) Predrag	MF060313	12.12.2012.
163.	Krstić (Mile) Miloš	F060009	13.12.2012.
164.	Babić (Zoran) Boris	MF070125	14.12.2012.
165.	Bralović (Jovica) Ljubica	MF060187	14.12.2012.
166.	Stojanović (Mlađan) Tijana	MF070295	17.12.2012.
167.	Ilić (Radoš) Stefan	F060146	18.12.2012.
168.	Tufegdžić (Dragan) Jelena	MF070050	21.12.2012.

169.	Dutina (Milan) Milica	MF070152	25.12.2012.
170.	Ninčetović (Zlatko) Marija	MF060182	27.12.2012.
171.	Obućina (Mirko) Anamarija	MF060191	27.12.2012.
172.	Maričić (Branko) Suzana	MF070139	28.12.2012.
173.	Momirović (Andra) Emilija	F070207	28.12.2012.

**Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije  
studijski program *Farmacij-a-medicinska biohemija*  
u periodu 1.1.2012. do 31.12.2012.**

**Februar**

- |    |                            |          |            |
|----|----------------------------|----------|------------|
| 1. | Ćosić (Milomir) Tijana     | MB060130 | 3.2.2012   |
| 2. | Stevanović (Života) Milica | MB060067 | 20. 2.2012 |

**April**

- |    |                        |          |            |
|----|------------------------|----------|------------|
| 3. | Antunović (Ivan) Marko | MB060294 | 12.4.2012. |
| 4. | Džoković (Sreten) Maja | MB060265 | 12.4.2012. |

**Maj**

- |    |                       |          |            |
|----|-----------------------|----------|------------|
| 5. | Gibović (Esad) Minela | MB060022 | 23.5.2012. |
|----|-----------------------|----------|------------|

**Jun**

- |    |                           |          |            |
|----|---------------------------|----------|------------|
| 6. | Drašković (Radomir) Pavle | MB060239 | 22.6.2012. |
| 7. | Džoković (Miodrag) Bojana | MB060128 | 29.6.2012. |

**Jul**

- |     |                              |          |            |
|-----|------------------------------|----------|------------|
| 8.  | Sretenović (Zoran) Milica    | MB060178 | 05.7.2012. |
| 9.  | Popović (Radivoje) Ivana     | MB060230 | 05.7.2012. |
| 10. | Vladimirov (Sote) Sandra     | MB060213 | 10.7.2012. |
| 11. | Balać (Zlatica) Mirjana      | MB090334 | 11.7.2012. |
| 12. | Ćesarević (Radenko) Nataša   | MB090336 | 11.7.2012. |
| 13. | Pešić (Slobodan) Ljubica     | MB090333 | 11.7.2012. |
| 14. | Slijepčević (Sretko) Dragana | MB070051 | 16.7.2012. |
| 15. | Lazović (Milorad) Slađana    | MB060225 | 16.7.2012. |
| 16. | Pešić (Miodrag) Milena       | MB070015 | 18.7.2012. |
| 17. | Sarić (Jugoslav) Marija      | MB060099 | 20.7.2012. |

**Septembar**

- |     |                             |          |            |
|-----|-----------------------------|----------|------------|
| 18. | Knežević (Zoran) Katarina   | MB060185 | 14.9.2012. |
| 19. | Grčić (Jovan) Jovana        | MB070140 | 19.9.2012  |
| 20. | Pucarević (Milivoje) Jelena | MB070133 | 19.9.2012. |

21.	Petrović (Miodrag) Jelena	MB070237	19.9.2012.
22.	Jorgonić (Miodrag) Pamela	MB070181	19.9.2012.
23.	Ćuk (Boško) Sandra	2010/0323	20.9.2012.
24.	Gujanica (Radoman) Tijana	MB060020	27.9.2012.
25.	Marjanović (Nebojša) Sofija	MB070012	28.9.2012.
26.	Veljković (Borislav) Anđela	MB070198	28.9.2012.

### Oktobar

27.	Đurić (Svetislav) Svetlana	MB070251	4.10.2012.
28.	Dmitrović (Vito) Svetlana	MB070172	4.10.2012.
29.	Pantović (Radoslav) Olivera	MB070190	5.10.2012.
30.	Đorđević (Dragan) Kristina	MB070143	5.10.2012.
31.	Đurica (Žarko) Jelena	MB070235	5.10.2012
32.	Jovanović (Mikica) Vukašin	MB070239	12.10.2012.
33.	Dimitrijević (Blagoje) Milica	MB060123	23.10.2012.
34.	Soro (Slobodan) Marija	MB060161	25.10.2012.
35.	Klindo (Čedo) Jovana	MB060023	5.10. 2012.

### Novembar

36.	Živković (Ljubiša) Jovana	MB070197	16.11.2012.
37.	Cekić (Ljubiša) Milan	MB060325	29.11.2012.

### Decembar

38.	Vukašinović (Ratko) Aleksandra	MB070052	13.12.2012.
39.	Mandić (Borisav) Sofija	MB060221	14.12.2012.
40.	Sikimić (Lazar) Jelena	MB060157	14.12.2012
41.	Despotović (Vladan) Bojana	MB060078	18.12.2012.

SPISAK ODBRANJENIH DOKTORSKIH DISERTACIJA U PERIODU  
1. 1. 2012. DO 31. 12. 2012.

Odbranjene doktorske disertacije

**Medicinska biohemija**

**1. Kandidat: Sanja Stanković**

**Naziv teme:** „Prognostički značaj biohemijskih pokazatelja kod pacijenata sa infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom”

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 17. 7. 2012.

ZAVRŠENE DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE FARMACEUTSKIH NAUKA

**1. modul Farmaceutska hemija**

**1. Kandidat:** Marković Bojan

**Naziv teme:** „Sinteza, hemijska i biološka karakterizacija  $\alpha$ -alkoksialkanskih i  $\alpha$ -ariloksialkanskih estera steroidnih antiinflamatornih lekova” ,

**Mentor:** Prof. dr Sote Vladimirov, rad odbranjen 03. 02. 2012.

**2. modul Farmakognozija**

**1. Kandidat:** Pavlović Dragana

**Naziv teme:** „Morfološka, hemijska i farmakološka karakterizacija odabranih biljnih vrsta rođova *Arbutus* L., *Bruckenthalia* Rchb., *Calluna* Salisb. i *Erica* L. (Ericaceae)”,

**Mentor:** Prof. dr Nada Kovačević, rad odbranjen 18. 10. 2012.

### **3. modul Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse**

#### **1. Kandidat:** Tadić Ivana

**Naziv teme:** „Primena faktorske analize u ispitivanju psihometrijskih karakteristika upitnika za procenu znanja o osteoporosi i kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom”,

**Mentori:** Prof. dr Ljiljana Tasić, Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar, rad odbranjen 13. 11. 2012.

### **4. modul Bromatologija**

#### **1. Kandidat:** Baralić Ivana

**Naziv teme:** „Uticaj suplementacije ostaksantinom na nivo markera oksidativnog stresa i nivo sekretornog IgA u salivi kod mlađih fudbalera”,

**Mentor:** Prof.dr Brizita Đorđević, rad odbranjen 18. 12. 2012.

## **SPISAK ODBRANJENIH SPECIJALISTIČKIH RADOVA NA SPECIJALISTIČKIM STUDIJAMA ZA POTREBE ZDRAVSTVA U PERIODU 1. 1. 2012. DO 31. 12. 2012.**

#### **1. Medicinska biohemija**

##### **1. Kandidat:** Kornic Danijela

**Naziv teme:** “Značaj određivanja mijeloperoksidaze kod dece sa hroničnom insuficijencijom bubrega”,

**Mentor:** Prof. dr Zorana Jelić- Ivanović, rad odbranjen 01.02.2012.

##### **2. Kandidat:** Milinković Neda

**Naziv teme:** „Indirektno određivanje referentnih vrednosti za tiroidne parametre”,

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 11.04.2012.

**3. Kandidat:** Beletić Andđelo

**Naziv teme:** „Primena integrativnog algoritma u dijagnostici deficijencije alfa-1-antitripsina”,

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 15.06.2012.

**4. Kandidat:** Bjelanović Jasna

**Naziv teme:** „Retikulovani trombociti: Klinički značaj u trombopoezi”,

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 15.06.2012.

**5. Kandidat:** Miljković Aleksandar

**Naziv teme:** „Vrednosti lipoproteinske fosfolipaze A2 i oksidovanog LDL kod pacijenata sa infarktom miokarda sa ST-elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom”

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 10.09.2012.

**6. Kandidat:** Pejčić Aleksandar

**Naziv teme:** „Validacija metoda za određivanje parametara TAS, TOS i PAB”,

**Mentor:** Prof. dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 29.10.2012.

**7. Kandidat:** Mandić Valentina

**Naziv teme:** „Validacija metoda za određivanje parametara antioksidativne zaštite”,

**Mentor:** Prof. dr Vesna Spasojević-Kalimanovska, rad odbranjen 19.11.2012.

**8. Kandidat:** Glodić Jovana

**Naziv teme:** „Uticaj načina čuvanja biološkog materijala na reproducibilnost određivanja pojedinih faktora koagulacije”,

**Mentor:** Prof. dr Marina Stojanov, rad odbranjen 27.11.2012.

**9. Kandidat:** Skelić Igor

**Naziv teme:** „Analitička procena analizatora Iricell za hemijski i mikroskopski pregled urina”,

**Mentor:** Prof. dr Slavica Spasić, rad odbranjen 10.12.2012.

**10. Kandidat:** Vasiljević Ana

**Naziv teme:** „Validacija metoda za određivanje parametara oksidativnog stresa”,

**Mentor:** Prof. dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 18.12.2012.

## **2. Farmaceutska informatika**

### **1. Kandidat: Matijašević Smilja**

**Naziv teme:** „Lekovi za retke bolesti: Primer modifikovane glukocerebrozidaze”,

**Mentor:** Prof. dr Miroslav Savić, rad odbranjen 23.02.2012.

### **2. Kandidat: Divac Tatjana**

**Naziv teme:** „Terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta”,

**Mentor:** Doc. dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 23.10.2012.

### **3. Lekovito bilje**

#### **1. Kandidat : Svatok Jelena**

**Naziv teme:** „Mogućnost primene biljnih droga i sastojaka biljaka za ubražavanje simptoma ekcema”,

**Mentor:** Doc. dr Tatjana Kundaković, rad odbranjen 20.07.2012.

## **4. Farmaceutska tehnologija**

### **1. Kandidat: Popović Ivana**

**Naziv teme:** „Razvoj formulacije i ispitivanje vaginalnih kapsula sa sojem *Lactobacillus acidophilus* za lokalnu terapiju vaginalnih infekcija”,

**Mentor:** Prof. dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 30.01.2012.

### **2. Kandidat: Vasiljević Vesna**

**Naziv teme:** „Pregled propisa o galenskim i magistralnim lekovima”,

**Mentor:** Prof. dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 20.02.2012.

### **3. Kandidat: Vukov Milana**

**Naziv teme:** „Karakteristike ekskripcijena u oralno disperzibilnom filmu”,

**Mentor:** Prof. dr Jela Milić, rad odbranjen 30.10.2012.

### **4. Kandidat: Zeljković Snježana**

**Naziv teme:** „Farmaceutsko-tehnološki aspekti hronoterapijskih sistema za oralnu primenu”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 13.12.2012.

## **5. Sanitarna hemija**

### **1. Kandidat:** Radišić Slobodan

**Naziv teme:** „Određivanje sadržaja nitrata i nitrita u svežem povrću spektrofotometrijskom metodom i procena uticaja čuvanja i termičke obrade na njihov sadržaj u spanaču”,

**Mentor:** Prof. dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 15.05.2012.

### **2. Kandidat:** Veličkov Miona

**Naziv teme:** „Uporedna kontrola sadržaja trihalometana u vodi za piće gradskog vodovoda i u bazenskoj vodi otvorenog bazena u Zaječaru u letnjem periodu 2010. i 2011. godine”

**Mentor:** Prof. dr Slađana Šobajić rad odbranjen 09.04.2012.

## **6. Uže specijalističke studije - Klinička enzimologija**

### **1. Kandidat:** Dajak Marijana

**Naziv teme:** „Klinički značaj određivanja prostaglandin D sintaze (EC 5.3.99.2) u urinu za procenu funkcije bubrega”

**Mentor:** Prof. dr Nada Majkić-Singh, rad odbranjen 28.06.2012.

## **7. Uže specijalističke studije - Klinička imunohemija**

### **1. Kandidat:** Bojanin Dragana

**Naziv teme:** „Primena elektrohemiluminiscentnog imunotesta za određivanje NT-pro BNP kod novorođenčadi sa urođenim srčanim manama”

**Mentor:** Prof. dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 20.02.2012.

## **8. Uže specijalističke studije - Laboratorijska endokrinologija**

### **1. Kandidat:** Gligorović-Barhanović Najdana

**Naziv teme:** „Neonatalni tireotropin skrining kao indikator unosa joda u crnogorskoj populaciji”

**Mentor:** Prof. dr Marina Stojanov, rad odbranjen 11.07.2012.

**SPISAK ODBRANJENIH SPECIJALISTIČKIH RADOVA NA SPECIJALISTIČKIM  
AKADEMSKIM STUDIJAMA  
U PERIODU 01. 01. 2012. DO 31. 12. 2012.**

**Specijalističke akademske studije – Farmacija 1**

**1. Modul Industrijska farmacija**

**1. Kandidat:** Knežević Kristin

**Naziv teme:** „Industrijski aspekti oblaganja tableta”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paročić, rad odbranjen 13.01.2012.

**2. Kandidat:** Marković Klaudija

**Naziv teme:** „Primena preventivnih i korektivnih mera u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 13.01.2012.

**3. Kandidat:** Božić Dragana

**Naziv teme:** „Blister linija za pakovanje – oprema i validacija procesa pakovanja”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 18.01.2012.

**4. Kandidat:** Radinović-Lukić Ana

**Naziv teme:** „Idejno rešenje spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 18.01.2012.

**5. Kandidat:** Ivetić Darija

**Naziv teme:** „Analiza rizika u proizvodnji farmaceutskih proizvoda: upravljanje rizikom od unakrsne kontaminacije”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 28.02.2012.

**6. Kandidat:** Kostovski Dejan

**Naziv teme:** „Uticaj sredstava za dopunjavanje na mehaničke karakteristike tableta”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 12.03.2012.

**7. Kandidat:** Stanković Dragana

**Naziv teme:** „Odgovornosti i dužnosti kvalifikovane osobe za puštanje leka u promet”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić , rad odbranjen 26.03.2012.

**8. Kandidat:** Stanojević Milena

**Naziv teme:** „Validacija procesa u proizvodnji polučvrstih farmaceutskih oblika”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 02.04.2012.

**9. Kandidat:** Stojilković Snežana

**Naziv teme:** „Nove smernice i pristup u validaciji procesa u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 10.04.2012.

**10. Kandidat:** Rajnović Nataša

**Naziv teme:** „Proizvodnja sterilnih lekova:kritični parametri i značaj varijacija”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 10.04.2012.

**11. Kandidat:** Petrić Aleksandra

**Naziv teme:** „Strategije pripreme za inspekciju američke Agencije za hranu i lekove(FDA)u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 07.05.2012.

**12. Kandidat:** Savić Katarina

**Naziv teme:** „Uporedna analiza pH vrednosti vodenih disperzija tableta različitih proizvođača”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 07.05.2012.

**13. Kandidat:** Savić Zvezdana

**Naziv teme:** „Uporedno ispitivanje brzine rastvaranja amlodipin besilata iz tableta i procena opravdanosti zahteva za izostavljanja in vivo studije bioekvivalentnosti”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 22.05.2012.

**14. Kandidat:** Jelić Vesna

**Naziv teme:** „Primena „single – pot” granulatora u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 22.05.2012.

**15. Kandidat:** Milujtinović Radmila

**Naziv teme:** „Značaj standardizacije u proizvodnji biocidnih proizvoda”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 11.06.2012.

**16. Kandidat:** Stefanova Bosilka

**Naziv teme:** „Razvoj formulacije film tableta sa visoko doziranom lekovitom supstancom”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 11.06.2012.

**17. Kandidat:** Duđik Kristina

**Naziv teme:** „Prikaz savremenih trendova u razvoju pakovanja u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 11.06.2012.

**18. Kandidat:** Žutić Branislav

**Naziv teme:** „Pregled registracione dokumentacije koja se odnosi na proizvodnju i kvalitet vakcina za primenu u veterini poreklom iz Evropske unije i Sjedinjenih Američkih Država”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 22.06.2012.

**19. Kandidat:** Jovanović Maja

**Naziv teme:** „Unapređenje kvaliteta proizvodnje u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 29.06.2012.

**20. Kandidat:** Vujisić Milena

**Naziv teme:** „Priprema dokumentacije za transfer tehnologije proizvodnog procesa u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.06.2012.

**21. Kandidat:** Andrić Irena

**Naziv teme:** „Kontrola mikrobiološke kontaminacije u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 29.06.2012.

**22. Kandidat:** Ilić Ljubiša

**Naziv teme:** „Sprovodenje studija stabilnosti kao preduslov za dobijanje dozvole za proizvodnju”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 29.06.2012.

**23. Kandidat:** Međo Slavka

**Naziv teme:** „Hemijski i biološki indikatori i njihova primena u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.06.2012.

**24. Kandidat:** Lazić Miroslav

**Naziv teme:** „Zakonski propisi za promet veterinarskih lekova u Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 29.06.2012.

**25. Kandidat:** Aleksić Ljiljana

**Naziv teme:** „Karakteristike materijala značajne za izradu čvrstih farmaceutskih oblika”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Parojević, rad odbranjen 30.06.2012.

**26. Kandidat:** Sefčik Dušan

**Naziv teme:** „Razumevanje i predviđanje roka trajanja farmaceutskog proizvoda”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 30.06.2012.

**27. Kandidat:** Cupać Tamara

**Naziv teme:** „CTD format registracionog dosijea kao zajednički zahtev u registracionim postupcima u Evropskoj uniji i Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 20.09.2012.

**28. Kandidat:** Solarov Smiljana

**Naziv teme:** „Opšti pristup razvoju proizvoda u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 20.09.2012.

**29. Kandidat:** Radaković Zoran

**Naziv teme:** „Kvalifikacija opreme u proizvodnji veterinarskih lekova”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 21.09.2012.

**30. Kandidat:** Božović Jasmina

**Naziv teme:** „Operaciona kvalifikacija sistema za proizvodnju i distribuciju prečišćene vode”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 24.09.2012.

**31. Kandidat:** Pavlović Ksenija

**Naziv teme:** „Pakovanje i označavanje lekova u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 24.09.2012.

**32. Kandidat:** Milin Tamara

**Naziv teme:** „Evaluacija rezultata ispitivanja stabilnosti lekova“,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 28.09.2012.

**33. Kandidat:** Nikolovski Nenad

**Naziv teme:** „Farmaceutsko – tehnološki aspekti vакcina za primenu u veterinarskoj medicini”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 28.09.2012.

**34. Kandidat:** Mlinko Slobodan

**Naziv teme:** „Proizvodnja praškova za veterinarsku primenu”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 28.09.2012.

**35. Kandidat:** Raić-Ivošević Vesna

**Naziv teme:** „Postupak registracije veterinarskih lekova”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 28.09.2012.

**36. Kandidat:** Đorđević Ivana

**Naziv teme:** „Formulacija oralnih disperzibilnih farmaceutskih oblika”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 01.10.2012.

**37. Kandidat:** Predojević Tijana

**Naziv teme:** „Formulacija gastrorestentivnih farmaceutskih oblika”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 01.10.2012.

**38. Kandidat:** Zdravković Aleksandra

**Naziv teme:** „Proizvodnja tvrdih kapsula u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 12.10.2012.

**39. Kandidat:** Čolić Olivera

**Naziv teme:** „Odstupanje od standarda kvaliteta lekova: pregled regulatornih procedura u slučaju otkrića”,

**Mentor:** Prof. dr Jelena Paroјčić, rad odbranjen 23.10.2012.

**40. Kandidat:** Pejović Dušica

**Naziv teme:** „Procena iskoristljivosti opreme u farmaceutskoj industriji”,

**Mentor:** Prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 19.11.2012.

**41. Kandidat:** Đurić Dragana

**Naziv teme:** „Upravljanje rizicima u procesu pakovanja čvrstih farmaceutskih oblika”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 07.12.2012.

**42. Kandidat:** Ignjatović Jadranka

**Naziv teme:** „Pregled regulative Evropske unije u oblasti lekova za upotrebu u veterinarskoj medicini”,

**Mentor:** Prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 07.12.2012.

## **2. Modul Farmaceutski menadžment i marketing**

**1. Kandidat:** Vujasinović Jovana

**Naziv teme:** „Mogućnosti za razvoj farmaceutske prakse u Srbiji u oblasti promocije zdravlja i savetovanje”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.01.2012.

**2. Kandidat:** Ljubišić Danijela

**Naziv teme:** „Razvoj farmaceutske prakse u promociji zdravlja i prevencije osteoporoze”,

**Mentor:** Prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.01.2012.

**3. Kandidat:** Bašić Vesna

**Naziv teme:** „Predstavljanje modela organizacije biznisa u oblasti lekovitog bilja”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 01.02.2012.

**4. Kandidat:** Talijan Sanja

**Naziv teme:** „Ispitivanje stavova stručne i opšte javnosti o biljnim i tradicionalnim biljnim lekovima i njihova regulativa”,

**Mentor:** Prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 14.02.2012.

**5. Kandidat:** Buvač Marina

**Naziv teme:** „Strategija unapređenja mentalnog zdravlja stare populacije u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.02.2012.

**6. Kandidat:** Ševo Milan

**Naziv teme:** „Ispitivanje upravljanja vremenom u apotekarskim organizacijama”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.02.2012.

**7. Kandidat:** Tešić Trivić Silvija

**Naziv teme:** „Potencijal tržišta Srbije za plasman lekova za lečenje hemofilije”,

**Mentor:** Prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 15.05.2012.

**8. Kandidat:** Petrović Milena

**Naziv teme:** „Analiza razvoja apotekarstva u Srbiji u poslednje dve decenije”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 15.05.2012.

**9. Kandidat:** Divac Ivan

**Naziv teme:** „Ispitivanje kvaliteta komunikacije u farmaceutskoj praksi raškog okruga”,

**Mentor:** Prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 25.05.2012.

**10. Kandidat:** Milić Stojanović Biljana

**Naziv teme:** „Upotreba antibiotika i strategija za racionalnu upotrebu”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 25.05.2012.

**11. Kandidat:** Branković Dragana

**Naziv teme:** „Ispitivanje stavova i uverenja farmaceuta i lekara o profesionalnoj praksi sa pacijentima Zaječarskog okruga”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 12.06.2012.

**12. Kandidat:** Merdović Marija

**Naziv teme:** „Ispitivanje stavova i uverenje farmaceuta i lekara o profesionalnoj praksi sa pacijentima Borskog okruga”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 21.06.2012.

**13. Kandidat:** Turnić Violeta

**Naziv teme:** „Javne nabavke medicinskih sredstava i iskustva u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 06.07.2012.

**14. Kandidat:** Bukvić Dragana

**Naziv teme:** „Planiranje proizvodnje lekova i indikatori performansi za održivo poslovanje”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 11.07.2012.

**15. Kandidat:** Andrić Aleksandar

**Naziv teme:** „Upravljanje farmaceutskim otpadom u veledrogerijama”,

**Mentor:** Prof. dr Mirjana Đukić, rad odbranjen 12.07.2012.

**16. Kandidat:** Odalović Marina

**Naziv teme:** „Stavovi, znanja i iskustva farmaceuta o upotrebi lekova u trudnoći”

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 13.07.2012.

**17. Kandidat:** Arsić Jasmina

**Naziv teme:** „Strateški razvoj Apoteke Vranje u kontekstu održivog razvoja lokalne zajednice”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 13.07.2012.

**18. Kandidat:** Harangozo Dragan

**Naziv teme:** „Analiza korišćenja interneta i aktivnost na profesionalnim socijalnim mrežama stručne javnosti u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 20.09.2012.

**19. Kandidat:** Savić Nenad

**Naziv teme:** „Profil internet korisnika informacija o zdravlju i samomedikaciji u Srbiji ”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 20.09.2012.

**20. Kandidat:** Rakić Milan

**Naziv teme:** „Ispitivanje propisivanja varfarina, informisanost i stavovi pacijenata o terapiji u populaciji Topličkog okruga”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 20.09.2012.

**21. Kandidat:** Urošević Jasna

**Naziv teme:** „Razvoj farmaceutskih uslova na primeru savetovanja pacijenata sa dijabetesom”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 20.09.2012.

**22. Kandidat:** Đokić Tatjana

**Naziv teme:** „Analiza sistema vigilance medicinskih sredstava i iskustva u stomatološkoj praksi u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 26.09.2012.

**23. Kandidat:** Farkaš Vlatka

**Naziv teme:** „Analiza potrošnje lekova i uticaj liste lekova na dostupnost lekova pacijentima regiona Novi Sad”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 26.09.2012.

**24. Kandidat:** Koščević Vesna

**Naziv teme:** „Kritičko razmatranje kliničkih vodiča, propisivačke prakse i prakse izdavanja NSAIL”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 26.09.2012.

**25. Kandidat:** Zlatković-Guberinić Snežana

**Naziv teme:** „Istraživanje upotrebe duvana u populaciji žena grada Niša i uloga farmaceuta u kampanji odvikavanja”,

**Mentor:** Doc. dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 27.09.2012.

**26. Kandidat:** Ignjatović Maja

**Naziv teme:** „Validacija upitnika za merenje procesa izdavanje leka na recept u proceni kvaliteta i performansi apotekarske prakse”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.09.2012.

**27. Kandidat:** Kolar Kojičić Sanda

**Naziv teme:** „Unapređenje kvaliteta rada apoteke „Šabac“ primenom internog benčmarkinga”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 27.09.2012.

**28. Kandidat:** Jeremić Milija

**Naziv teme:** „Analiza prometa i distribucije i predlog strategije za unapređenje prodaje proizvoda „Lifeline”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 28.09.2012.

**29. Kandidat:** Suljagić Selma

**Naziv teme:** „Uloga menadžmenta farmaceutske kompanije u motivaciji i podsticaju zaposlenih”,

**Mentor:** Doc. dr Valentina Marinković, rad odbranjen 28.09.2012.

**29. Kandidat:** Bubić Dalibor

**Naziv teme:** „Analiza prometa i unapređenja tržišne pozicije kardiovaskularnih lijekova kompanije Bosnalijek”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 28.09.2012.

**30. Kandidat:** Ćirović Nada

**Naziv teme:** „Značaj ishrane u prevenciji osteoporoze i kampanja za promociju zdravlja”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 03.10.2012.

**31. Kandidat:** Vukov Stevan

**Naziv teme:** „Ilegalno tržište lekova u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 03.10.2012.

### **3. Modul Farmakoeconomija i farmaceutska legislativa**

**1. Kandidat:** Jankovski Marko

**Naziv teme:** „Legislativni i prektični aspekti upravljanja medicinskim otpadom u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 12.02.2012.

**2. Kandidat:** Milovanović Dragana

**Naziv teme:** „Analiza potrošnje i troškova terapije lekovima za lečenje peptičkog ulkusa i gastroezofagusnog refluksa u vojnoj apoteci Novi Beograd”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 12.02.2012.

**3. Kandidat:** Čupić Sandra

**Naziv teme:** „Farmakoekonomska analiza struktura i prometa medicinskih sredstava koja se izdaju na teret RFZO u Apoteci Subotica od 2008. do 2010. godine”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 12.02.2012.

**4. Kandidat:** Petrić Marina

**Naziv teme:** „Analiza upotrebe resursa i troškova zdravstvene zaštite žena tokom trudnoće i porođaja u Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 12.02.2012.

**Kandidat:** Matić Tanja

**Naziv teme:** „Analiza sistema farmakovigilance u Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.02.2012.

**5. Kandidat:** Lazović Aleksandra

**Naziv teme:** „Javna nabavka i ABC analiza antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu u vojnozdravstvenim ustanovama”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.02.2012.

**6. Kandidat:** Matijević Ivana

**Naziv teme:** „Uporedna analiza regulative za klinička ispitivanja lekova u Srbiji i zemljama Evropske unije”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.02.2012.

**7. Kandidat:** Milovanović Tatjana

**Naziv teme:** „Analiza zakonskih propisa koji uređuju proizvodnju i promet psihoaktivnih kontrolisanih supstanci”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.02.2012.

**8. Kandidat:** Petrović Branko

**Naziv teme:** „Analiza odnosa troškova i efektivnosti različitih tipova porođaja u GAK „Narodni front”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.06.2012.

**9. Kandidat:** Grubiša Nataša

**Naziv teme:** „Procedura dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u zemljama jugoistočne Evrope: harmonizacija sa propisima Evropske Unije”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 11.06.2012.

**10. Kandidat:** Kuridža Slavica

**Naziv teme:** „Analiza potrošnje lijekova koji se izdaju na teret fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, u periodu 2009-2011.godine”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.06.2012.

**11. Kandidat:** Brdar-Kesić Svjetlana

**Naziv teme:** „ABC analiza potrošnje lijekova u bolničkoj apoteci Opšte bolnice Prijedor”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.06.2012.

**12. Kandidat:** Bukumirić Bojan

**Naziv teme:** „Propisivanje, izdavanje i analiza potrošnje neregistrovanih lekova koji se finansiraju iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u Republici Srbiji ”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.06.2012.

**13. Kandidat:** Jelenković Branka

**Naziv teme:** „Analiza postupka i rezultata sprovođenja testa razumljivosti uputstva za lek na primenu Ideos tableta za žvakanje”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.06.2012.

**14. Kandidat:** Fekete Andrea

**Naziv teme:** „Propisivačka praksa i analiza troškova lekova u terapiji arterijske hipertenzije u Novom Sadu tokom 2011.”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 20.06.2012.

**15. Kandidat:** Despotović-Ljubojević Sanja

**Naziv teme:** „Analiza zaliha distributivnog centra „Nova Pazova” veleprodaja lekova „Šumadijalek”,  
**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 23.09.2012.

**16. Kandidat:** Džiknić Tijana

**Naziv teme:** „Analiza efektivnosti terapije hipertenzije kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom u Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 23.09.2012.

**17. Kandidat:** Vuković Vesna

**Naziv teme:** „Dostupnost i potrošnja antidepresiva na listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 23.10.2012.

**18. Kandidat:** Mitrović Ivana

**Naziv teme:** „Vakcinoprofilaksa: specifičnost vakcine kao vrste lekova”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 22.09.2012.

**19. Kandidat:** Nenadić Marija

**Naziv teme:** „Komparativna analiza formiranja liste lekova u republici Srbiji i referentnim zemljama”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 22.09.2012.

**20. Kandidat:** Tadić Vesna

**Naziv teme:** „Analiza potrošnje ACE inhibitora primenom ABC analize u apotekama Republike Srpske”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 22.09.2012.

**21. Kandidat:** Belić Tatjana

**Naziv teme:** „Implementacija standarda serije ISO 9000 i uspešnost veleprodaja u postupcima javnih nabavki”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 23.09.2012.

**21. Kandidat:** Bogićević Ivan

**Naziv teme:** „Troškovi hemodijalize u Republici Srbiji”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 23.09.2012.

**22. Kandidat:** Mitić Snežana

**Naziv teme:** „Analiza odnosa troškova i efekata stentova obloženih lekovima u odnosu na klasične metalne stentove u lečenju ishemijske bolesti srca ”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 22.09.2012.

**23. Kandidat:** Šarac Olivera

**Naziv teme:** „Primena ABC analize i koeficijenta obrta zaliha u planiranju racionalnog snabdevanja lijekovima ZU Apoteka „B Pharm OZ „Banja Luka”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrova, rad odbranjen 22.09.2012.

**24. Kandidat:** Lugonja Dragana

**Naziv teme:** „Analiza potrošnje antibiotika za različite starosne grupe u Apoteci „Beograd”,

**Mentor:** Doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 28.09.2012.

**25. Kandidat:** Gajić Ana

**Naziv teme:** „Farmakoekonomska analiza terapije glaukoma u 11 evropskih zemalja”,

**Mentor:** Doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 28.09.2012.

**26. Kandidat:** Mladenović Marina

**Naziv teme:** „Troškovi logističkih aktivnosti u poslovanju preduzeća za promet farmaceutskih proizvoda na veliko i njihova uloga u politici cena proizvoda”,

**Mentor:** Doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 28.09.2012.

**27. Kandidat:** Pecalj Nada

**Naziv teme:** „Potrošnja insulina za lečenje dijabetes mellitusa u okviru sredstava RFZO sa posebnim osvrtom na utrošak insulinских analoga”,

**Mentor:** Prof. dr Guenka Petrović , rad odbranjen 24.11.2012.

**28. Kandidat:** Vasković Milica

**Naziv teme:** „ABC analiza nenarkotičkog analgetika u ZU Viva B Plus”,

**Mentor:** Doc. dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 28.09.2012.

## **Specijalističke akademske studije – Farmacija 2**

### **Modul Kozmetologija**

**1. Kandidat:** Pljakić Aneta

**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi za negu i zaštitu dečije kože sa ekcemom”,

**Mentor:** Prof.dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 06.11.2012.

**2. Kandidat:** Đuričić Snježana

**Naziv teme:** „Savremeni pristupi tretiranju kože zahvaćene celulitom”,

**Mentor:** Prof. dr Jela Milić, rad odbranjen 21.11.2012.

**3. Kandidat:** Kovačić Hristina

**Naziv teme:** „Kozmetički aktivne supstance u pastama za zube”,

**Mentor:** Prof. dr Marija Primorac, rad odbranjen 26.12.2012.

**4. Kandidat:** Zečević Nataša

**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi za pranje i čišćenje kože sa atopijskim dermatitisom”,

**Mentor:** Prof. dr Snežana Savić, rad odbranjen 28.12.2012.

## **2. Modul Farmaceutska zdravstvena zaštita**

47 kandidata je završilo specijalističke akademske studije odbranom slučaja iz prakse kod mentora Prof. dr Branislave Miljković.

1. Mihajlica Nebojša	24. Šimig Mariana
2. Sekuloć Biljana	25. Glišić Višnja
3. Savić Dragana	26. Glavčić Ivana
4. Popović Branka	27. Santrač Snežana
5. Begović Jasminka	28. Đekić Jelena
6. Arandelović Andelija	29. Lončar Sanja
7. Stošić Sanja	30. Balać Ljubica
8. Dašić Željka	31. Drobac Vesna
9. Topić Valentina	32. Maksimović Sanja
10. Golub Ivana	33. Gligorić Slađana
11. Jović Tijana	34. Nedić Nataša
12. Janjić Želimir	35. Rakić Panić Marija
13. Ječmenica Milica	36. Pantelić Dragana
14. Matić Zagorka	37. Ilić Aleksandra
15. Čkonjović Marija	38. Ilić Miloš
16. Manić Dragana	39. Nenadović Jelena
17. Jovanović Marija	40. Udovičić Sanja
18. Okuka Ljubica	41. Popović Jovana
19. Manigodić Andelka	42. Jovanović Ema
20. Jovanović Danijela	43. Pavlović Ana
21. Savićević Mirjana	44. Bogdanović Danijela
22. Šaponjić Jelena	45. Rankić Jelena
23. Šuljan Tamara	46. Radovanović Vesna
	47. Stanković Nataša

## PRIMARIJUSI

1. Marija Jovović, specijalista kontrole i ispitivanja lekova
2. Tatjana Vodnik, specijalista medicinske biohemije
3. Predrag Vukomanović, specijalista toksikološke hemije
4. Anđelka Spasić, specijalista toksikološke hemije