

UDK 615 (497.11)

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

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 64

Broj 4

Beograd, 2014.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

4/2014

ARHIV ZA FARMACIJU

2014, Vol 64, N^o 4

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi – Review articles

- Sonja Vučen, Nataša Bubić-Pajić, Snežana Savić, Gordana Vuleta 295
Mikroigle – fizički pojačivači (trans)dermalne isporuke lijekova
Microneedles – physical enhancers for (trans)dermal drug delivery

Stručni radovi – Professional papers

- Jelena Petrović, Vesna Pešić, Dejana Popović, Bosiljka Plećaš 322
Uloga magnezijuma u depresiji?
Role of magnesium in depression?
- Marija Jovović 335
Procena stabilnosti za tečne sterilne lekove izradjene
u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke
Estimation of stability of hospital liquid steril pharmaceutical preparations
- Ljiljana Đekić, Sanja Živković, Marija Primorac 349
Farmaceutsko-tehnološki aspekt i mogućnosti primene transdermalnih
flastera u pedijatriji
Pharmaceutical technological aspect and possibility of using
transdermal patches in paediatric population

Prilozi – Contributions

- Izveštaj sa VI kongresa farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem 375
- Izveštaji sesija 379
- Plenarni predavači 397

Mikroigle – fizički pojačivači (trans)dermalne isporuke lijekova

Sonja Vučen¹, Nataša Bubić Pajić^{2*}, Snežana Savić³, Gordana Vuleta³

¹ School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland

² Univeritet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet – studijski program Farmacijia, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Save Mrkalja 14, Banja Luka

³ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, Beograd

* Adresa autora za korespondenciju: e-mail: natasa.bubic@mf-bl.rs.ba

Kratak sadržaj

Efikasnost terapijskih sistema za (trans)dermalnu isporuku lijekova je u znatnoj mjeri umanjena zbog otežanog prolaska lijekova u/kroz kožu. Nedavno je pokazano da je upotrebom igala mikronskih veličina moguće povećati permeabilnost kože i znatno poboljšati (trans)dermalnu isporuku, naročito u slučaju makromolekula. Primjenom dostignuća mikroelektronske industrije, od različitih materijala su proizvedene mikroigle različitih veličina i oblika. S obzirom na svoje mikronske veličine (prečnika obično oko 1 µm i dužine 50-900 µm), ovakve igle ne dopiru do nervnih završetaka u dermisu, čime obezbjeđuju bezbolnu primjenu, što se smatra njihovom osnovnom prednošću u odnosu na potkožne igle. Nastale pore u koži su nekoliko puta veće od dimenzija molekula, te je omogućen transport makromolekula, kao i supramolekularnih kompleksa i nano/mikročestica. Dosadašnje *in vivo* studije su pokazale uspješnu (trans)dermalnu isporuku oligonukleotida, insulina i drugih lijekova primjenom mikroigala, kao i indukciju imunskog odgovora proteinskim i DNK vakcinama. Brojni radovi sprovedeni u ovoj oblasti istraživanja doveli su i do pojave na tržištu prvih sistema za (trans)dermalnu isporuku lijekova zasnovanih na tehnologiji mikroigala.

Ključne riječi: (trans)dermalna isporuka lijeka,
mikroigle, fizički pojačivači perkutane penetracije,
materijali za mikroigle

Uvod

U situacijama kada uzimanje lijekova peroralnim putem nije primjenljivo zbog loše resorpcije ili enzimske degradacije lijeka u gastrointestinalnom traktu, najčešća alternativa je primjena lijeka pomoću potkožne igle što je praćeno bolom [1]. Pristup koji je prihvatljiviji za pacijente i koji omogućava kontrolisano oslobađanje lijeka u toku vremena predstavlja primjena flastera na kožu [2,3]. Međutim, transdermalni način primjene je bitno ograničen zbog nemogućnosti većine lijekova da prođu kroz spoljašnji sloj kože, *stratum corneum* (SC) [1].

Kako bi se savladala barijerna funkcija SC, ostvarilo kontrolisano oslobađanje lijeka, te poboljšala efikasnost i selektivnost postojećih formulacija za (trans)dermalnu primjenu, u poslednjih nekoliko decenija su intenzivno proučavane različite fizičke i hemijske metode, kao i primjena terapijskih sistema za isporuku lijekova (eng. *drug delivery systems*). Mogući načini optimizacije intradermalne/transdermalne isporuke lijeka uključuju modifikaciju interakcija između vehikuluma i lijeka, primjenu nosača ljekovitih supstanci, modifikovanje svojstava SC-a, premošćivanje ili otklanjanje SC, kao i primjenu različitih fizičkih metoda [4-9].

Iako se pristupi, kao što su upotreba hemijskih pojačivača penetracije, jontoforeze i elektroporacije, ultrazvuka ili fotoakustičnih efekata, značajno razlikuju po mehanizmu, zajedničko im je to što svi imaju za cilj narušavanje strukture SC, kako bi se obrazovale pore u koži za prolaz molekula. Vjeruje se da je veličina ovih pora nanometarskog reda što je dovoljno za prolazak malih molekula, i u nekim slučajevima makromolekula, ali da su dovoljno male da se spriječe klinički značajna oštećenja [10]. Uporedni prikaz efikasnosti pojedinih metoda za optimizaciju transporta lijeka u/kroz kožu predstavljen je u Tabeli I [9].

Tabela I Poređenje efikasnosti različitih pristupa za intradermalnu/transdermalnu isporuku lijeka [9]

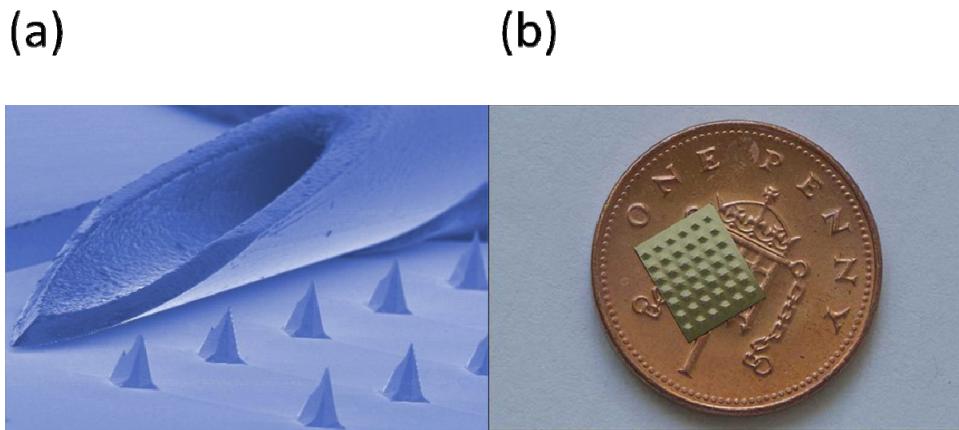
Table I Comparative efficacy of different approaches to drug delivery across the skin [9]

Metoda	Poboljšan transport lijeka	Odložena isporuka lijeka	Primjena bez bola i iritacije kože
Hipodermalna igla	+++	++	+
Hemijski ubrzivači penetracije	+	+++	++
Jontoforeza	++	+++	+++
Elektroporacija	++	+++	++
Sonoforeza	++	+++	+++
Mikroigle	++	+++	+++
Beziglični ubrzivaci	+++	+	+

Niska efikasnost +, Srednja efikasnost ++, Visoka efikasnost +++.

Alternativni pristup uključuje obrazovanje transportnih puteva mikrometarskih dimenzija upotrebom vrhova mikroskopskih igala (Slika 1). S obzirom da su nastale pore u koži veće od dimenzija molekula, omogućen je transport makromolekula, kao i supramolekularnih kompleksa i mikročestica. Uprkos njihovim relativno većim dimenzijama, u odnosu na veličinu lijekova, na kliničkoj skali ovi transportni putevi ostaju ipak mali. Smatra se da su pore mikronskih veličina u koži bezbjedne, jer su manje od otvora koji nastaju prilikom aplikacije potkožne igle, kao i od abrazija na koži koje nastanu u svakodnevnom životu [11-13].

Iako je koncept mikroigala predložen još sedamdesetih godina XX vijeka [14], eksperimenti su praktično započeti tek dvije decenije kasnije, kada je mikroelektronska industrija obezbijedila neophodne alate koji su potrebni za izradu ovako malih struktura. Pošto su prva ispitivanja na polju transdermalne isporuke lijekova započela 1998. godine [15], istraživački interes za ovo polje je naglo porastao, a najveći broj aktivnosti je bio usmjeren na razvoj novih tehnologija za izradu igala i razvoj mikroigala za primjenu u farmaciji [1]. Ovome u prilog ide i činjenica da je 1990. godine istraživanje naučne baze Pubmed pokazalo svega 295 radova koji su sadržavali termin „*transdermal*”, u poređenju sa preko 30000 naučnih radova, koliko ova baza sadrži danas prema referencama 4 i 16.

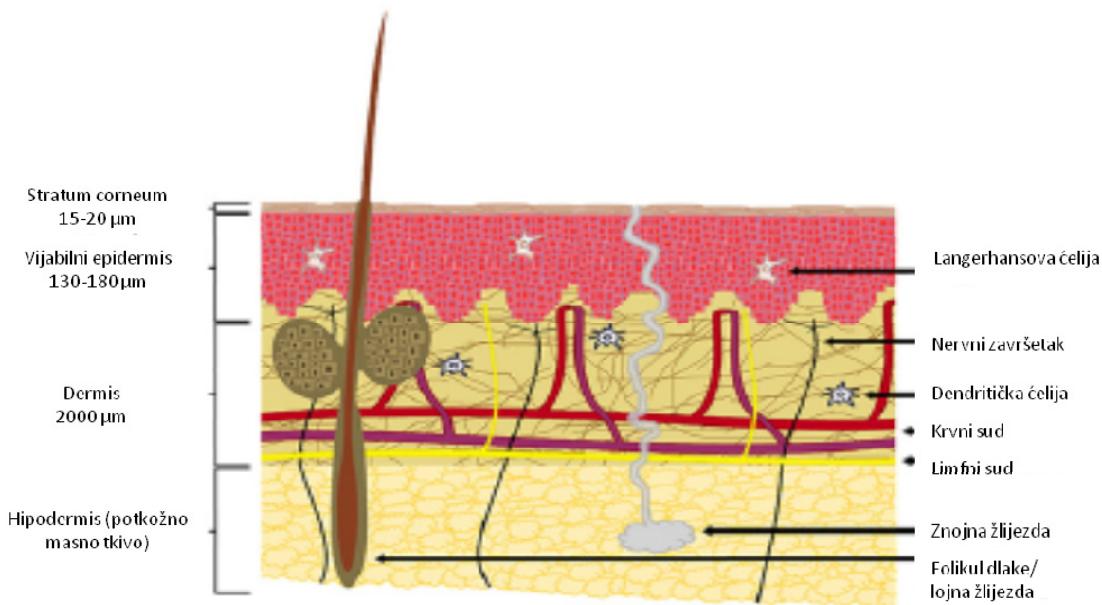


Slika 1. Prikaz mikroigala u poređenju sa hipodermalnom igлом (a) i kovanicom (b) [12,13]

Figure 1. Comparison of microneedles with a hypodermic needle (a) and a coin (b) [12,13]

Koža i implikacije za isporuku lijekova kroz kožu

Koža je najveći organ ljudskog tijela i ima ogroman značaj zbog toga što sprječava prekomjeran gubitak vode i omogućuje zaštitu od neželjenih spoljašnjih uticaja, kao što su patogeni. Zaštitna funkcija kože se zasniva na postojanju fizičke barijere (SC), debljine 15-20 µm, koja onemogućuje penetraciju stranih jedinjenja, uključujući i lijekove [17,18]. SC se sastoji od gusto pakovanih nevijabilnih ćelija – korneocita, ispunjenih keratinom i okruženih lipidnim matriksom. Lipidni matriks uglavnom čine ceramidi (50%), holesterol (25%) i slobodne masne kiseline. Zbog specifičnog oblika korneocita, SC se često opisuje kao struktura slična ciglama i cementu [19-23]. Ispod SC nalazi se vijabilni epidermis, čija debljina je oko 130-180 µm. Naredni sloj kože je dermis, debljine oko 2000 µm, koji sadrži nerve, krvne sudove, nociceptore, limfne sudove, folikule dlaka i znojne žlijezde (Slika 2) Najdublji sloj kože je hipodermis (*subcutis*) [24-26].



Slika 2. Prikaz mikroanatomije kože [27]

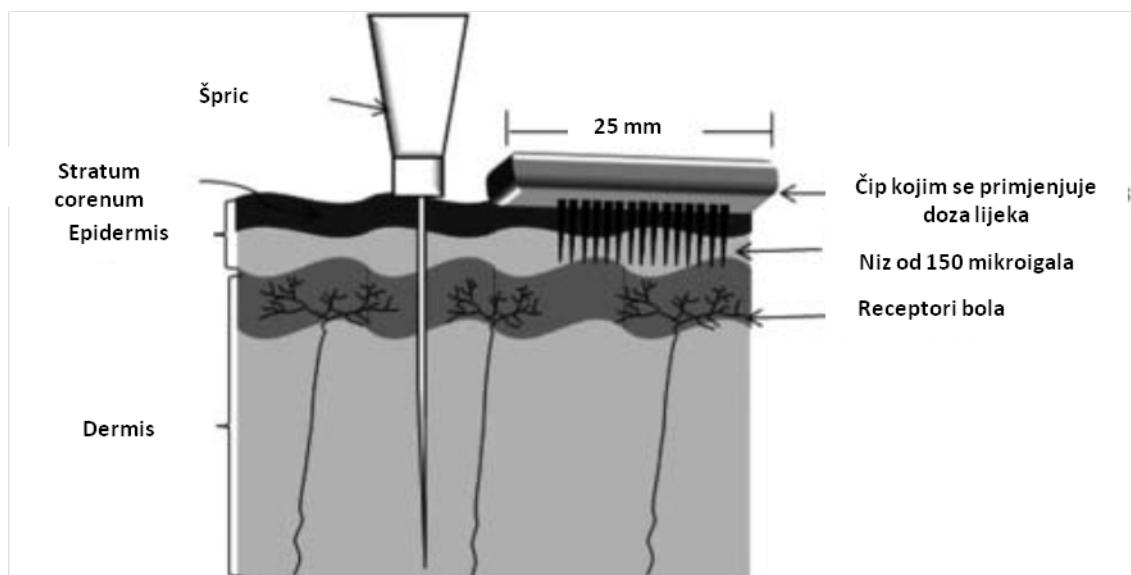
Figure 2. Representation of skin microanatomy [27]

Koža ima ogroman potencijal za neinvazivnu ili minimalno invazivnu isporuku lijekova. Prije svega, površina kože za primjenu lijekova je veoma velika i transdermalnim putem primjene se izbjegava metabolizam prvog prolaza kroz jetru. Osim toga, transdermalnom primjenom se mogu postići ravnotežne koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji, izbjegći fluktuacije koncentracije lijekova u krvi koje mogu

dovesti i do toksičnih efekata ili smanjiti efikasnost lijekova. Problemi prilikom gutanja lijekova i problemi u vezi sa resorpcijom i stabilnošću lijekova duž gastrointestinalnog trakta se mogu prevazići ovim putem primjene [10,25,28-31]. Takođe, zbog velikog broja imunskih ćelija, koža ima veliki potencijal kao mjesto za vakcinaciju [25,26,32]. Dakle, isporuka lijekova u sistemsku cirkulaciju preko kože ima brojne prednosti u odnosu na uzimanje lijekova peroralnim putem, i na bolom praćenu primjenu konvencionalnih injekcija [27].

Mikroigle – savremeni sistemi za isporuku lijekova

Mikroigle predstavljaju čvrste ili šuplje kanile (cjevčice) čija dužina iznosi 50-900 µm, a spoljašnji dijametar je uglavnom manji od 300 µm. Kako bi odgovorile različitim zahtjevima terapije, a u cilju optimizacije stepena ili mesta isporuke lijeka, mikroigle mogu biti različitog oblika, veličine i gustine po jedinici površine potporne ili adhezivne membrane [4,33]. Prvi eksperimentalni rad o mikroiglama objavio je Hashmi sa saradnicima 1995. godine [34], a Kaushik je 2001. godine dokazao da je primjena mikroigala na ljudima potpuno bezbolna, što je jedna od osnovnih prednosti mikroigala u poređenju sa potkožnim iglama [35]. Naime, mikroigle za transdermalnu primjenu su dizajnirane tako da, stvarajući pore mikronskih dimenzija u SC-u, penetriraju kroz epidermis do dubine 70-200 µm, pri čemu ne dopiru do nervnih završetaka u dermisu (Slika 3) [1,4,36,37].



Slika 3. Uporedni prikaz potkožne igle i niza mikroigala [1]

Figure 3. Comparison of a hypodermic needle and microneedle arrays [1]

Osim bezbolne primjene, mikroigle imaju i niz drugih prednosti u poređenju sa drugim metodama za isporuku lijekova kroz kožu (Tabela II). Za razliku od konvencionalnih transdermalnih flastera, mikroigle imaju mogućnost da potpomognu isporuku lijekova koji ne podliježu pasivnoj difuziji kroz SC i veličina lijeka ne predstavlja ograničavajući faktor za primjenu mikroigala. Zbog svih ostalih prednosti prikazanih u Tabeli II, mikroigle se smatraju mnogo naprednjim i efikasnijim sistemima za poboljšanje transdermalnog transporta ljekovitih supstanci [1,33,38,39]. Najvažniji nedostaci mikroigala su slabija preciznost doziranja u odnosu na potkožne igle i varijabilnost dubine penetracije, zavisne od individualnih razlika u debljini SC-a i drugih slojeva kože [9]. Osim toga, važno je napomenuti da koža ipak predstavlja barijeru za mikroigle, ali više u pogledu mehaničkih svojstava nego sa aspekta intercelularne ili hemijske strukture kože. Iako je struktura kože veoma fleksibilna, otpor penetraciji mikroigala ipak postoji, isto kao i prema svim drugim stranim objektima mikronskih dimenzija [4].

Tabela II Prednosti i nedostaci primjene mikroigala kao fizičkih pojačivača penetracije [1]

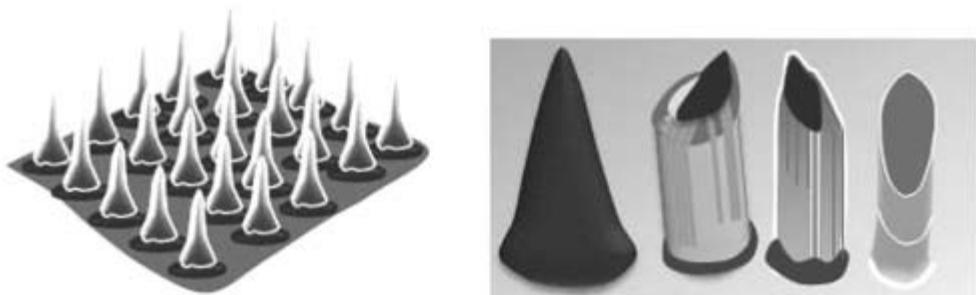
Table II Advantages and disadvantages of using microneedles as a physical penetration enhancers [1]

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> - Mehanizam isporuke nije zasnovan na difuziji kao kod drugih preparata za transdermalnu primjenu lijeka - Isporuka lijeka ili vakcine u epidermis, odakle lakše dospijeva na željeno mjesto - Red veličina mikroigala je mikronski (uglavnom prečnik iznosi 1 μm, a dužina 1 do 100 μm) - Mikroigle se proizvode od metala, silikona, silicijum-dioksida, polimera, stakla i drugih materijala; mogu se masovno proizvoditi od širokog spektra materijala, a da se pritom ispoštuju zahtjevi u vezi sa troškovima - Mikroigle mogu da budu dovoljno dugačke da prođu kroz SC, a dovoljno kratke da ne oštete nervne završetke - Korištenjem mikroigala smanjuje se mogućnost bola, infekcije i ozljede - Čvrste mikroigle mogu biti korištene kao „flaster” sa lijekom: ili da se pomoću njih probije kožu, pa lijek utrlja, ili da se igle oblože lijekom - Šuplje mikroigle se mogu koristiti sa vremenskim pumpama koje istiskuju lijek u određeno vrijeme 	<ul style="list-style-type: none"> - Može rezultovati lokalnom upalom, ako je data velika količina lijeka - Iritacija kože koja nastane zbog alergije ili preosjetljive kože - Mikroigle je teško aplicirati na kožu, medicinsko osoblje mora naučiti ispravan način primjene - Mikroigle su veoma male, mnogo manje od prečnika dlake, tako da se vrhovi mikroigala mogu slomiti i ostati ispod kože

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> - Veoma malene mikroigle omogućavaju preciznu primjenu lijeka u pojedinačne ćelije - U većem broju slučajeva pacijenti su zadovoljniji mikroiglama - Izbjegnuto je često doziranje - Korištenjem mikroigala se izbjegava metabolizam prvog prolaza - Mikroigle omogućavaju brz prođor lijeka u sistemsku cirkulaciju - Izbjegava se prolaz lijeka kroz GIT - Omogućena direktna kontrola davanja malih molekula, makromolekula, vakcina i nukleinskih kiselina u živi dio epiderma - Može biti tretirano relativno veliko područje - Odsustvo bola i krvarenja ih čini klinički prihvatljivijima (naročito kod vakcinacije djece i osoba koje se boje igala) - Ova tehnika je minimalno invazivna - Konstantna količina lijeka se može davati u dužem vremenskom periodu 	

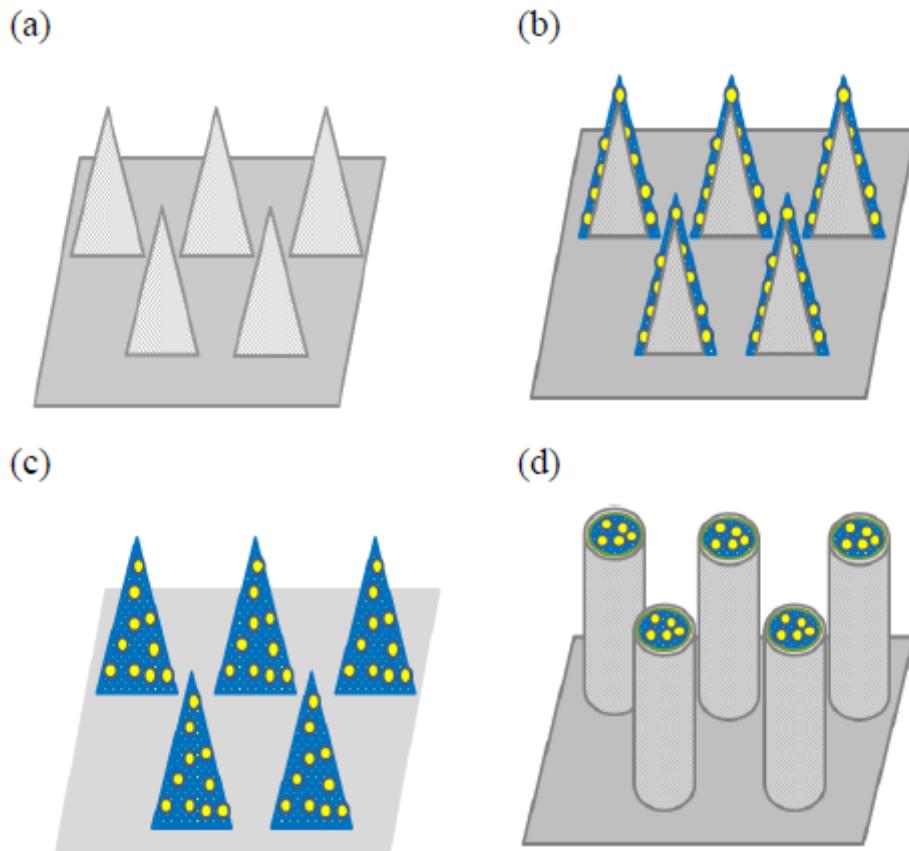
Vrste mikroigala i mehanizmi isporuke lijeka u/kroz kožu

Mikroigle koje se koriste za (trans)dermalnu isporuku lijekova se mogu uopšteno klasifikovati u dvije kategorije: čvrste i šuplje mikroigle (Slika 4) [1,11]. U kategoriji čvrstih mikroigala se razlikuju neobložene, obložene i rastvorljive mikroigle (Slika 5) [40]. Usvojena su četiri različita mehanizma kojim se lijekovi isporučuju iz osnovnih vrsta mikroigala (Slika 6). Ograničenja, prednosti i nedostaci svakog od ovih pristupa su prikazani u Tabeli III [27].



Slika 4. Različite vrste čvrstih i šupljih mikroigala [1]

Figure 4. Different solid and hollow microneedle designs [1]



Slika 5. Prikaz različitih tipova mikroigala: (a) neobložene mikroigle, (b) obložene mikroigle, (c) rastvorljive mikroigle, i (d) šuplje mikroigle [40]

Figure 5. Different types of microneedles used for transdermal drug delivery:

- (a) solid microneedles, (b) coated microneedles (c) dissolvable microneedles,
- (d) hollow microneedles [40]

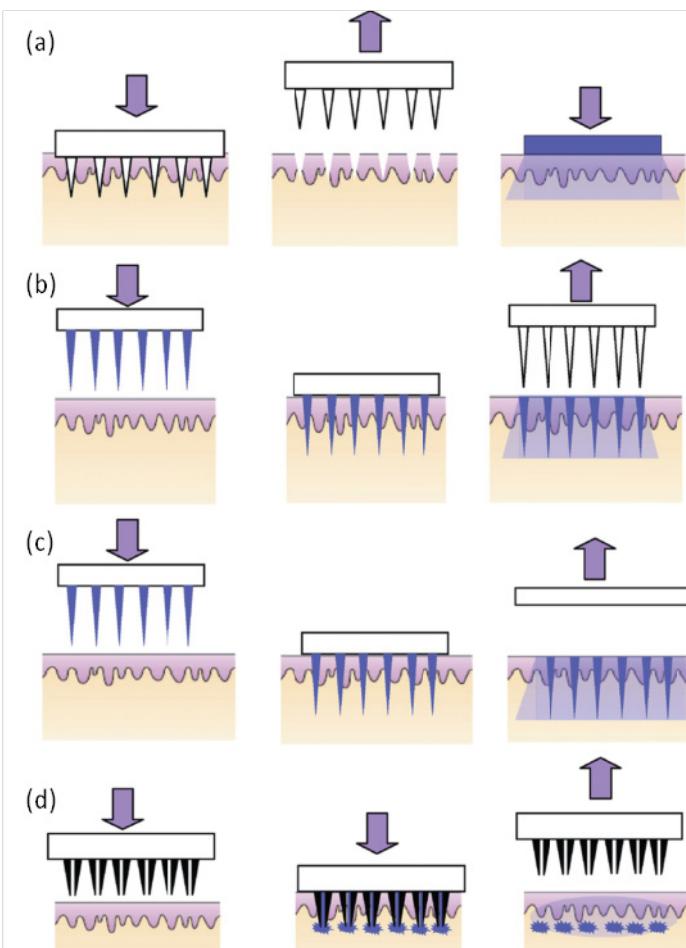
➤ Šuplje mikroigle

Lijekovi se iz šupljih mikroigala isporučuju kroz kožu mehanizmom „*poke and flow*“. Za razliku od čvrstih mikroigala, mikroigle koje sadrže otvor imaju mogućnost za transport lijekova kroz unutrašnjost dobro definisanih igala mehanizmom difuzije ili primjenom pritiska [10]. Dakle, važna prednost šupljih mikroigala u odnosu na čvrste je mogućnost olakšanog protoka tečnosti primjenom sile, što omogućava bržu isporuku lijeka [10,26,41,42]. Ovaj način transporta se postiže primjenom pritiska, što podrazumijeva kombinovanje aplikatora mikroigala sa špricom, pumpom ili gasom pod pritiskom [26,43-46]. Pored toga, moguće je i da se u mikroigle ugradi mikročip [47] ili

mikropumpa da bi se lijek usmjerojao ka ciljnou mjestu na kontrolisan način [48]. Drugi pristup se zasniva na kombinovanju rezervoara lijeka sa grijaćem, pri čemu se rastvor lijeka u kožu isporučuje mehanizmom širenja tečnosti ili formiranjem mjeđuhurića [49]. Takođe, isporuka lijeka se može ostvariti i pritiskanjem fleksibilnog rezervoara lijeka rukom, što dovodi do oslobođanja rastvora lijeka u kožu [50]. Prednost ovog sistema je u tome što se prilično lako proizvodi i relativno je jeftin [27].

Osim toga, prednost šupljih mikroigala je i to što se doza lijeka u tečnom preparatu može lakše kontrolisati kako bi se zadovoljile specifične potrebe pacijenata [51,52].

Protok tečnog sadržaja kroz šuplje mikroigle u kožu mora biti nizak (obično 10-100 $\mu\text{l}/\text{min}$) kako bi se izbjegao povratni pritisak od strane gustih tkiva kože. Povećanjem gustine mikroigala po jedinici površine potpornog sloja može se umanjiti ovaj efekat. Nedostatak šupljih mikroigala koje imaju otvor na vrhu je i taj što može doći do njihovog začepljenja nakon penetracije u kožu. Ovaj nedostatak se može prevazići formulacijom mikroigala koje imaju otvore sa strane [4,40].



Slika 6. Pristupi isporuke lijeka primjenom mikroigala različitog dizajna:

- (a) „*poke and patch*” pristup pomoću čvrstih mikroigala,
- (b) „*coat and poke*” pristup pomoću obloženih čvrstih mikroigala,
- (c) „*poke and release*” pristup pomoću rastvorljivih mikroigala,
- (d) „*poke and flow*” pristup pomoću šupljih mikroigala [9]

Figure 6. Approaches for drug delivery by different designs of microneedles:

- (a) ‘*poke and patch*’ using solid microneedles,
- (b) ‘*coat and poke*’ using coated solid microneedles,
- (c) ‘*poke and release*’ using dissolvable microneedles,
- (d) ‘*poke and flow*’ using hollow microneedles [9]

➤ Čvrste mikroigle

Čvrste mikroigle se uspješno koriste za isporuku proteina, peptida, oligonukleotida i nanočestica *in vitro* i *in vivo*. Razlikuju se tri mehanizma pomoću kojih se lijek isporučuje kroz kožu upotrebom ove vrste mikroigala: „*poke and patch*”, „*poke and release*” i „*coat and poke*” pristup (Tabela III) [27,53,54].

1. „*Poke and patch*”

Prve mikroigle koje su formulisane za transdermalnu isporuku lijekova su se zasnivale na pristupu „*poke and patch*” [55]. Ovaj mehanizam podrazumijeva aplikaciju mikroigala na kožu, nakon čega se mikroigle uklanjuju i na isto mjesto nanosi lijek u odgovarajućem farmaceutskom obliku koji potom difunduje kroz formirane mikrokanale [10,41,42,56]. Rezultati ispitivanja u *in vitro* uslovima su pokazali da se permeabilnost lijekova kroz kožu može povećati i do 4 puta [44,55,57,58]. Međutim, pasivni transport kroz mikrokanale ne dovodi uvijek do bolje biološke raspoloživosti lijekova. Kod ovog pristupa je veoma važno da mikropore ostanu otvorene tokom cijelog perioda aplikacije lijeka [53,59]. Naime, pokazano je da se mikropore zatvaraju brzo ukoliko se nakon njihovog obrazovanja i uklanjanja flastera na isto mjesto ne primjeni okluzivna traka [42,60]. *In vivo* studije rađene na koži miševa pokazale su da ove mikropore nakon postavljanja okluzivne trake mogu da ostanu otvorene najmanje 72 h [61]. Takođe, ukoliko se u formulaciju flastera uključi i diklofenak, pore mogu ostati otvorene i do 7 dana [62]. Međutim, povećavanjem perioda tokom kojeg su pore otvorene povećava se i rizik od infekcije. Kombinovanjem „*poke and patch*” pristupa sa jontoforezom može se povećati preuzimanje lijekova kroz kožu u odnosu na primjenu samih mikroigala ili samo jontoforeze. Nedostatak ove metode je što jontoforeza može izazvati iritaciju kože [54,61,63-66].

2. „*Poke and release*”

Drugi pristup primjene čvrstih mikroigala podrazumijeva korišćenje materijala za izradu koji služe kao depoi lijeka, što znači da nakon aplikacije mikroigle moraju ostati u određenom sloju kože dok se lijek ne oslobodi. Isporuka lijeka na ovaj način može se postići primjenom dviju vrsta mikroigala: poroznih, biodegradabilnih ili rastvorljivih. Međutim, formulisane su i hibridne mikroigle, koje predstavljaju kombinaciju čvrstih, nerastvorljivih silikonskih mikroigala sa biodegradabilnim vrhom ili elektroda od nerđajućeg čelika sa rastvorljivim vrhom [27,67,68].

Kod *poroznih mikroigala* apsorbovani rastvor lijeka unutar njihovih pora se oslobađa nakon aplikacije mikroigala u kožu. Mogu da se izrađuju od poroznih

materijala, kao što je porozni silikon. Međutim, porozne strukture su generalno mnogo osjetljivije na lomljenje tako da se porozne silikonske mikroigle mogu lako slomiti i ostati u koži nakon uklanjanja flastera sa mikroiglama. Pošto silikon nije biodegradabilan materijal, prednost se daje materijalima koji imaju ovo svojstvo [69-73].

Kod *rastvorljivih mikroigala* lijek se nalazi u matriksu izgrađenom isključivo od polimera i/ili šećera, a nakon aplikacije oslobođanje lijeka ili formulacije ljekovite supstance može trajati mjesecima, u zavisnosti od svojstava odabranog polimera [72]. Osim toga, u slučaju eventualnog lomljenja mikroigle u koži, ne postoji opasnost od infekcije i drugih komplikacija kao kod mikroigala izrađenih od neorganskog materijala. Prednost rastvorljivih mikroigala je i ta što nema skupog skladištenja biokontaminiranog, nedegradabilnog otpada [33,41,74,75]. Kao nedostaci rastvorljivih mikroigala se navode: upotreba organskih rastvarača i visokih temperatura prilikom izrade, što može da utiče na stabilnost lijekova proteinske grade; takođe ostaci organskih rastvarača mogu da dovedu do iritacije kože; ograničen kapacitet mikroigle za inkapsulaciju lijeka, osjetljivost na vlagu, smanjenje mehaničke jačine [74-78].

3. „Coat and poke”

Pristup „*coat and poke*” podrazumijeva nanošenje tečnog oblika ljekovite supstance u vidu filma ili obloge na površinu mikroigala (eng. *dip-coating*), pri čemu se lijek oslobađa tek u određenom sloju kože nakon penetracije mikroigala u kožu [9]. Čvrste mikroigle se mogu oblagati samo malim količinama lijeka s obzirom da deblji slojevi obloge dovode do smanjenja oštine igala. Kao posljedica toga dolazi do smanjene efikasnosti isporuke lijeka u kožu. Stoga su obložene mikroigle pogodne samo za veoma potentne lijekove kao što su vakcine [36,53,79-81].

Tabela III Karakteristike različitih mehanizama za isporuku lijekova upotrebo mikroigala [27]**Table III** Main features of the different approaches of drug delivery by microneedles [27]

Pristup	Faktori koji ograničavaju isporuku lijekova	Glavne prednosti	Glavni nedostaci
„poke and flow”	<ul style="list-style-type: none"> - Protok tečnosti kroz otvor mikroigle - Ukoliko se primjenjuje veći volumen javlja se otpor kože proticanju tečnosti 	<ul style="list-style-type: none"> - Brzina protoka lijeka se može regulisati (npr. upotrebom pumpe) - Moguće je isporučiti velike volumene tečne formulacije lijeka - Doziranje je precizno - Nije potrebna ili je minimalno potrebna reformulacija lijeka 	<ul style="list-style-type: none"> - Postoji rizik od začepljenja mikroigle - Narušena mehanička snaga mikroigle - Povećan je rizik od curenja kroz otvor igle - Može biti neophodna upotreba složenih naprava za aplikaciju
„poke and patch”	<ul style="list-style-type: none"> - Difuzija lijeka kroz mikropore zavisi od veličine i broja obrazovanih pora i koncentracije lijeka u flasteru 	<ul style="list-style-type: none"> - Tehnički se jednostavno primjenjuje - Ne zahtijeva upotrebu pumpe, nije potrebno oblaganje - Moguće je produženo oslobođanje lijeka 	<ul style="list-style-type: none"> - Mala frakcija primjenjenog lijeka može biti isporučena (pogodno samo za veoma potentne lijekove) - Primjena se obavlja u dva koraka - Doziranje nije precizno - Neophodna je reformulacija lijeka
„poke and release”	<ul style="list-style-type: none"> - Kod rastvorljivih mikroigala: brzina rastvaranja lijeka iz formulacije - Kod poroznih mikroigala: difuzija lijeka iz pora 	<ul style="list-style-type: none"> - Tokom procesa inkapsulacije/apsorpcije može doći do gubitka male količine lijeka - Nije potreban flaster ili pumpa za aplikaciju - Nema štetnog otpada (rastvorljive mikroigle) - Doziranje je precizno 	<ul style="list-style-type: none"> - Mehanička jačina je smanjena (povećana je lomljivost i dolazi do oštećenja geometrije mikroigle) - Pogodna za niske doze lijekova - Neophodna je reformulacija (rekonstitucija) lijeka
„coat and poke”	<ul style="list-style-type: none"> - Odvajanje obloge sa površine mikroigle, a u slučaju debljih obloga brzina rastvaranja lijeka iz obloge 	<ul style="list-style-type: none"> - Mehanička jačina je zadržana i nakon oblaganja - Nije potreban flaster ili pumpa za aplikaciju - Doziranje je precizno 	<ul style="list-style-type: none"> - Neophodna je efikasna metoda za oblaganje mikroigala - Pogodna za niske doze lijekova - Neophodna je reformulacija (rekonstitucija) lijeka - Oblaganjem se smanjuje oštRNA i sposobnost penetracije mikroigle

Izrada mikroigala

Izbor metode za izradu mikroigala je uslovijen želenim karakteristikama mikroigala. Do sada je razvijen veliki broj metoda za proizvodnju brojnih vrsta mikroigala izrađenih od različitih materijala, kao što su silikon, metali, degradabilni i nedegradabilni polimeri (Tabela IV). Prve mikroigle proizvedene za isporuku lijekova bile su izrađene od silikona metodom fotolitografije i dubokog graviranja, što podrazumijeva i primjenu mikroelektričnih mehaničkih sistema (MEMS) [28,55,82]. Mikroigle izrađene od silikona su oštire od mikroigala izrađenih od metala i polimera. Međutim, proces izrade je skup i postoji opasnost od lomljenja i zaostajanja silikona u koži [41,42,50,76].

Tabela IV Materijali za izradu mikroigala [9]

Table IV List of materials used for microneedle fabrication [9]

Materijali	Sintetski polimeri		Prirodni polimeri
	Biodegradabilni	Nebiodegradabilni	
Nerdajući čelik	PLA	PVA	CMC
Titanijum	PGA	Carbopol® 971 P-NF	Amilopektin
	PLGA	Gantrez® AN-139 (PMVE/MA kopolimer)	Termoplastični skrob
	Polikarbonati	Polieterimid	Dekstran, galaktoza, i hondroitin-sulfat
		PVP	Maltoza
		Silikon	
		Mezoporozni silikon	

PLA – polilaktid, PGA – poliglikolid, PLGA – polilaktid-ko-glikolid, PVP – polivinilpirolidon, PVA – polivinilacetat, PMVE/MA – metilvinileter/anhidrid maleinske kiseline, CMC – karboksimetilceluloza

Proces proizvodnje čvrstih i šupljih mikroigala, kao i kalupa za proizvodnju rastvorljivih mikroigala, pretežno se sastoji iz 3 faze: nanošenje (eng. *deposition*), kalupljenje (eng. *patterning*), i graviranje (eng. *etching*). Pod nanošenjem se podrazumijeva formiranje tankog filma debljine između nekoliko nanometara i 100 µm. Nakon toga se primjenom neke od litografskih metoda (fotolitografija, litografija elektronskim snopom, litografija mikroskopijom atomske sile, itd) na formirani film

prenose kalupi (kalupljenje). Naredni korak je urezivanje i formiranje dizajna na površini materijala primjenom jake kiseline ili kaustičnog sredstva (graviranje) [4,9].

Proces izrade rastvorljivih mikroigala se uglavnom sastoje iz nekoliko faza: priprema kalupa, potom izlivanje, ubrizgavanje ili utiskivanje rastvorenih ili otopljenih tečnih materijala (uglavnom polimeri prirodnog ili vještačkog porijekla), zatim sušenje i uklanjanje kalupa. Međutim, u toku izvođenja neke od ovih faza proizvodnje neophodna je primjena visokih temperatura ili organskih rastvarača, što može narušiti stabilnost lijekova, naročito peptida i proteina. Osim toga, da bi se obezbijedilo potpuno punjenje mikropora kalupa, u procesu proizvodnje se često koristi i povišen pritisak, centrifugiranje, vakuum ili kombinacija ovih procesa. Stoga se danas daje prednost blagim metodama proizvodnje rastvorljivih mikroigala [4,72,77,83].

Geometrija mikroigala

Da bi se lijek efikasno isporučio na ciljno mjesto, u kožu ili kroz kožu, i da bi se postigao odgovarajući terapijski odgovor, mikroigle treba da zadovolje zahtjeve u vezi sa geometrijom mikroigala, kao i načinom aplikacije.

Nekoliko faktora dovodi do otežane penetracije mikroigala u/kroz kožu. Među njima je posebno značajna elastična priroda kože, naročito prilikom aplikacije kratkih mikroigala tupog vrha. Nasuprot tome, kod primjene dužih i mikroigala izrađenih od mekših materijala dolazi do prelamanja mikroigle jer zbog robusnosti kože sila pritiska može da nadmaši sile istezanja mikroigle. Stoga je geometrija mikroigala kritičan faktor za uspješnu isporuku lijeka kroz kožu, imajući u vidu da utiče na mehaničku jačinu mikroigala, njihovu sposobnost da obrazuju pore u koži, na protok lijeka (u slučaju šupljih mikroigala), a samim tim i na količinu isporučenog lijeka. Pod geometrijom mikroigala se zapravo podrazumijeva njihova dužina, oblik, površina vrha, odnos širine i visine mikroigle (eng. *aspect ratio*), gustina po jedinici potporne membrane i međusobno rastojanje između mikroigala. Dosad su razvijene mikroigle različitih oblika, dužine i širine: cilindrične, pravougaone, piramidalne, konične, oktagonalne, četvorougaone. Pokazano je da se sila koja je potrebna za uspješnu penetraciju u kožu povećava sa povećanjem površine vrha mikroigle, odnosno dijametra vrha mikroigle. Takođe je pokazano i to da se primjenom oštrijih mikroigala postiže bolja penetracija lijekova kroz kožu u odnosu na mikroigle ravnih ivica i vrha. U slučaju polimernih mikroigala eksperimentalno je pokazano da je sila lomljenja direktno proporcionalna Young-ovom modulu materijala i prečniku baze mikroigle, a obrnuto proporcionalna njenoj dužini. Dakle, mehaničke osobine mikroigala, uslovljene metodom proizvodnje, dužinom igle i vrstom materijala od kojeg su izrađene, te su od kojih zavisi sposobnost mikroigala da podnesu silu pritiska prilikom aplikacije [4,28, 42,45,56,58,76,84-94].

U slučaju primjene čvrstih i šupljih mikroigala, manja gustina mikroigala po jedinici površine potporne membrane predstavlja prednost za njihovu penetraciju u

kožu, jer na ovaj način može doći do povlačenja dijela kože između samih igala. Takođe, velika gustina mikroigala je manje efikasna zbog nastanka efekta „kreveta od eksera”. Naime, ako se pojedinačne mikroigle nalaze na malom međusobnom rastojanju, pritisak upotrijebljen za njihovu aplikaciju se raspoređuje na veliki broj mikroigala i postaje nedovoljan za uspješnu penetraciju u kožu. Stoga dizajniranje mikroigala podrazumijeva nalaženje kompromisa i upotrebu uređaja ili naprava za primjenu mikroigala u kožu [26,40,56,86,88,90,91,95].

Važno je naglasiti da je zbog elastičnih osobina kože dubina penetracije mikroigala u kožu uglavnom manja od njihove dužine. Smatra se da je za dostavu lijekovite supstance u vijabilni epidermis dovoljna dužina mikroigle od 200 µm, dok se primjena dužih mikroigala preporučuje ukoliko je neophodno da se lijek oslobodi u dermisu [4,40,96].

Primjena mikroigala u isporuci lijekova u/kroz kožu

Oslobađanje lijeka u koži za postizanje lokalnog ili sistemskog efekata je izuzetno teško zbog efikasne barijere spoljnog sloja kože (SC) [29]. Do danas, samo 20 lijekova koji se primjenjuju u obliku transdermalnih flastera je odobreno od strane Američke agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration - FDA*). Svi imaju molekulsku masu manju od 400 DA, relativno su lipofilni i zahtijevaju primjenu niskih doza [97]. Pokazano je da se upotrebom mikroigala dramatično povećava broj jedinjenja koja se mogu primjenjivati preko kože, uključujući lijekove male molekulske mase, bioterapeutike, vakcine i druge lijekove (Tabela V) [1].

Tabela V Istraživanja upotrebe mikroigala za isporuku različitih lijekova kroz kožu [1]

Table V Research on uses of microneedles to administer different drugs through the skin [1]

Cilj istraživanja	Rezultat	Autori
<i>Insulin</i> Formulisanje i testiranje „flaster” sistema da bi se postigla prihvatljiva količina insulina data pacovima bolesnim od dijabetesa <i>in vivo</i> Proučiti intradermalnu isporuku insulina bijelim miševima koji boluju od diabetesa uzrokovanog streptozotocinom pomoću flastera sa redovima mikroigala	Predložena sprava predstavlja važan korak naprijed ka bezbolnoj i prihvaćenoj isporuci makromolekularnih lijekova, kao što su insulin i vakcine. Isporuka insulina je rezultovala smanjenjem nivoa glukoze u plazmi nezavisno od mjesta davanja lijeka. Ovo proučavanje je otvorilo mogućnost da se isporuka insulina može kontrolisati i da zahtijeva minimalnu obuku	Roxhed i sar. [52] Nordquist i sar. [98]
Ispitati isporuku insulina pomoću mikroigala bezdlakim miševima koji imaju dijabetes uzrokovan streptozotocinom	Uz pomoć metalnih punih mikroigala je smanjen nivo šećera u krvi za 80%	Martanto i sar. [99]

Cilj istraživanja	Rezultat	Autori
<p><u>Fotosenzitivna sredstva</u> Uz pomoć silikonskih mikroigala povećati penetraciju alfa-levulinske kiseline, <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>, u kožu svinje</p>	Znatno je povećana transdermalna isporuka ALK koja je rastvorena sa biaodhezivnih mikroigala koje su sadržavale 19 mg ALK / cm ²	Donnelly i sar. [100]
<p><u>Antagonisti μ-opioidnih receptora</u> Proučiti transdermalnu isporuku naltreksona primjenom flastera na dobrovoljcima, sa i bez predtretmana kože sa mikroiglama</p>	Mikroigle i flaster naltrekson a su dobro prihvaćen sa blagim nuspojavama, bilo sistemskim bilo na mjestu davanja	Wermeling i sar. [101]
<p><u>Heparin</u> Ispitivanje <i>in vitro</i> transdermalne isporuke heparina male molekulske mase bezdlakim miševima tretiranim različitim pojačivačima penetracije</p>	SC je blokirao protok heparina, tako da je djelovanje mikroigala dramatično povećalo protok	Lanke i sar. [102]
<p><u>Vazodilatatori</u> Isporuka heksil nikotinata pomoću šupljih mikroigala na podlakticu čovjeka (dobrovoljac)</p>	Mikroigle poboljšavaju isporuku heksil nikotinata time što prolaze kroz SC i naročito su korisne u davanju lipofilnih lijekova koji sporo prolaze kroz SC u epiderm	Sivamani i sar. [103]
<p><u>Citotoksični lijekovi</u> Ispitivanje transdermalne jontoforetske isporuke metotreksata, samog ili u kombinaciji maltoznim mikroiglama <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> na bezdlakim miševima</p>	Kombinacijom metoda dobije se višestruko povećanje prolaska lijeka kroz kožu	Vemulapalli i sar. [104]
<p><u>Blokatori kalcijumovih kanala</u> Otkaracterisati pune mikroigle od maltoze i procijeniti njihovu mogućnost da povećaju transdermalnu isporuku nikardipin-hidrochlora <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> kroz kožu bezdlakih miševa</p>	Transport nikardipin-hidrochlora <i>in vitro</i> je značajno viši (protok 7.05 mg/cm ² h) u odnosu na kožu koja nije predtretirana (protok 1.72 mg/cm ² h), pojačana isporuka je pokazana i prilikom <i>in vivo</i> ispitivanja	Kolli i Banga [105]
<p><u>Indikatori (boje)</u> Razviti nove mikroigle za peptid i protein, koristeći kalcein kao model lijek</p>	Permeabilnost kože kod kalceina je najveća kada se kalcein gel nanosi simultano na kožu sa 500 µm dugim polikarbonatnim iglama	Oh i sar. [106]
<p>Ispitati mikroigle koje su dovoljno dugačke da premoste barijeru kože, ali i dovoljno kratke da ne dodiruju nerve</p>	Ove mikroigle se lako umetnu u kožu bez lomljenja i pokazalo se da povećavaju permeabilnost ljudske kože <i>in vitro</i> do čak četiri puta (kao model lijek korišćen kalcein)	Henry i sar. [55]
<p><u>Genska terapija i vakcinacija</u> Ispitati mogućnost proizvodnje silikonskih mikroigala koje bi pravile <i>ex vivo</i> kanale mikronske veličine kroz SC ljudske kože i kroz koje bi mogle prolaziti makromolekule DNK</p>	Potvrđen prenos DNK kroz kožu kroz kanale koje su stvorile mikroigle	Coulman i sar. [107]

Cilj istraživanja	Rezultat	Autori
Ispitati <i>in vitro</i> isporuku ljudskog imunoglobulina bezdlakim miševima uz pomoć mikroigala	Isporuka imunoglobulina se poveća sa povećanjem broja redova, gustine i dužine mikroigala	Li i sar. [108]
Ispitati korištenje mikroigala presvučenih kalcijum-fosfatom na većoj površini za efikasnu isporuku trehaloze	Mikroigle presvučene kalcijum-fosfatom i punjene trehalozom efikasno prodiru kroz SC i omogućavaju direktno unošenje bez irritiranja nerava u dubljem tkivu	Shirkhanzadeh i sar. [73]
Odrediti da li mikroigle sa silikonom mogu načiniti mikrokanale u ljudskoj koži dovoljne veličine da kroz njih prođe LPD genska terapija	Korištenjem mikroigala je značajno povećan protok polistiren nano-čestica, koji je korišten kao model za LPD kompleks	Chabri i sar. [57]
Ispitati korištenje posebno dizajniranih mikroigala da se ubrizga rezus makakuju četiri različite vakcine protiv antraksa, botulizma, stafilocoka i kuge, jedne uz druge ispod površine kože da bi se izbjegla inkompatibilnost miješanja vakcina	Metod vakcinacije može biti i proširen na veći broj antigena izbjegavajući fizičku i hemijsku inkompatibilnost uzrokovanu kombinovanjem više vakcina u jednom proizvodu	Morefield i sar. [109]
Ispitati novi metod transdermalne isporuke korištenjem metalnih mikroigala presvučenih umrtvijenim virusom gripe	Isporuka neaktivnog virusa gripe kroz kožu korištenjem metalnih mikroigala rezultovala je snažnim imunološkim odgovorom i pokazala se efikasnom kao i intramuskularna isporuka, koja je standardan način	Koutsonanos i sar. [110]

Prve podatke o mikroiglama su u stručnoj literaturi objavili 1995. godine Hashmi i saradnici [34], koji su graviranjem silikonskog materijala razvili mikroigle za intracelularnu isporuku molekula u *in vitro* uslovima. Henry i saradnici [55] su sproveli prve studije u cilju proučavanja uticaja mikroigala na transdermalnu primjenu lijekova. Radovi McAllister-a i saradnika [44] su pokazali da nakon tretmana kože mikroiglama, kroz kožu čovjeka u *ex vivo* uslovima mogu proći različita jedinjenja (insulin, albumin seruma goveda, nanočestice veličine 100 nm).

Deceniju nakon pojave prvih radova o mikroiglama, na tržištu su se pojavile prve komercijalne tehnologije za isporuku lijekova zasnovane na ovim sistemima kao što su Macroflux®, h-patch™, Microtrans™ i druge. Prvi ovakav sistem koji je dobio odobrenje za stavljanje u promet od strane Evropske komisije i Evropske agencije za lijekove (*European Medicines Agency – EMA*) je BD Soluvia™. Ovaj sistem se koristi za isporuku vakcine influence i sadrži šuplju mikroiglu dužine 1,5 mm (proizvođača

Becton Dickinson) koja omogućava direktni pristup imunskom sistemu jer se vakcina isporučuje precizno u dermis [111].

Zbog brojnih prednosti mikroigala, danas se intenzivno istražuju mogućnosti komercijalizacije ove tehnologije za isporuku lijekova. Najveći interes je usmjeren na ispitivanja isporuke vakcina. Takođe, u posljednje vrijeme se mnogo pažnje poklanja i proučavanju rastvorljivih mikroigala, s obzirom da je njihova proizvodnja jeftinija, biodegradabilne su i postoje mogućnost modifikovanog oslobođanja lijekova. Istraživanja se sprovode kako na nivou industrije tako i u okviru brojnih istraživačkih centara i akademskih grupa (Tehnološki institut u Georgia (SAD) i Massachusetts (SAD), Tyndall institut (Irska)). U Tabeli VI su prikazani proizvodi koji se trenutno nalaze na tržištu ili su u fazi kliničkih ili pretkliničkih ispitivanja [40,112-115].

Tabela VI. Sistemi mikroigala koji se trenutno nalaze na tržištu ili su u fazi kliničkih ili pretkliničkih ispitivanja [4]

Table VI. Microneedle-based systems currently available on market or being under clinical or preclinical studies [4]

Proizvodač	Tehnologija/proizvod
Apogee Technology	Pyraderm™
Corium	MicroCor™
DermaRoller	DermaRoller®
Elegraphy	Rastvorljive mikroigle
Kumetrix	Silikonske mikroigle
NanoPass Technologies	MicronJet šuplja igla MicroPyramid platform čvrstih mikroigala
TheraJect	TheraJectMAT i VaxMAT – rastvorljive mikroigle
Valeritas	Micro-Trans™
Zeopane	Šuplje mikroigle
Zosano Pharma	Macroflux®
3M	sMTS – čvrsti mikrostrukturirani transdermalni sistemi; hMTS - šuplji mikrostrukturirani transdermalni sistemi
Debiotech	Nanoject – šuplje mikroigle
Becton Dickinson	Soluvia™
TransDerm	Rastvorljive PVA mikroigle

Zaključak

Imajući u vidu da je neoštećena koža nepermeabilna za većinu lijekova, za uspješnu primjenu lijeka putem kože neophodna je upotreba nekog od pojačivača penetracije, bilo da se lijek isporučuje intradermalno ili transdermalno. Jedan od načina na koji je moguće to postići jeste obrazovanje mikropora u koži upotrebom mikroigala, koje predstavljaju noviji pristup u dizajniranju terapijskih sistema. Primjena mikroigala je bezbolna i manje invazivna u poređenju sa primjenom konvencionalnih hipodermalnih igala. Mikroigle se mogu uspješno koristiti za isporuku proteina i peptida, antibiotika, vakcina i ostalih lijekova, pa čak i hidrofilnih molekula koje kroz kožnu barijeru ne mogu proći pasivnom difuzijom. Prilikom isporuke lijekova na ciljno mjesto, upravo je primjenom mikroigala lako premostiti formulacijske izazove, kao što su veličina, nanelektrisanje, doza lijeka i pH vrijednost farmaceutskog oblika lijeka.

Literatura

1. Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-Gonzales MA, Molina-Trinidad E, Casas-Alancaster N, Revilla-Vázquez AL. Microneedles: A valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:964-77.
2. Bronaugh RL, Maibach HI. Percutaneous Absorption: Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology. New York, NY: Marcel Dekker; 1999.
3. Touitou E. Drug delivery across the skin. *Expert Opin Biol Ther.* 2002;2:723-33.
4. Vučen SR. Formulacija i karakterizacija rastvorljivih mikroigala za kontrolisanu transdermalnu primjenu ketoprofena inkapsuliranog u polimerne nanočestice [doktorska disertacija], Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, 2013.
5. Wischke C, Schwendeman SP. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. *Int J Pharm.* 2008;364(2):298-327.
6. Lemoine D, Francois C, Kedzierewicz F, Preat V, Hoffman M, Maincent P. Stability study of nanoparticles of poly(ϵ -caprolactone), poly (D,L-lactide) and poly (D,L-lactide-co-glycolide). *Biomaterials.* 1996;17(22):2191-97.
7. Ignjatović N, Liu C, Czernuszka J, Uskoković D. Micro- and nano-injectable composite biomaterials containing calcium phosphate coated with poly (D,L-lactide-co-glycolide). *Acta Biomaterialia.* 2007;3(6):927-35.
8. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: Current and future prospects. *Drug Delivery.* 2006;13(3):175-87.

9. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: An emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(1):11-29.
10. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev.* 2004;56:581-87.
11. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of Dermatology*, Blackwell Science, London, 1998.
12. <http://www.imageslides.com/Technology/gallery/10161-Photos-A-new-system-for-painless-shots#2> (poslednji pristup 25.6.2014. godine)
13. <http://www.imageslides.com/Technology/gallery/10161-Photos-A-new-system-for-painless-shots#4> (poslednji pristup 25.6.2014. godine)
14. Gerstel MS, Place VA. Drug delivery device. US Patent No. 3,964,482,1976.
15. Banga AK. New technologies to allow transdermal delivery of therapeutic proteins and small water-soluble drugs. *Am J Drug Deliv.* 2006;4:221-30.
16. Morrow D, McCarron P, Woolfson A, Donnelly R. Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery. *The Open Drug Delivery Journal.* 2007;1:36-59.
17. Huzil JT, Sivaloganathan S, Kohandel M, Foldvari M. Drug delivery through the skin: molecular simulations of barrier lipids to design more effective noninvasive dermal and transdermal delivery systems for small molecules, biologics, and cosmetics. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2011, doi: 10.1002/wnan.147.
18. Bouwstra JA, Ponec M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758:2080-95.
19. Rim JE, Pinsky PM, van Osdol WW. Using the method of homogenization to calculate the effective diffusivity of the stratum corneum with permeable corneocytes. *J Biomech.* 2008;41(4):788-96.
20. Brotchie A, Grieser F, Ashokkumar M. Characterization of acoustic cavitation bubbles in different sound fields. *J Phys Chem B.* 2010;114(34):11010-16.
21. Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(5):675-711.
22. Madison KC. Barrier function of the skin: 'La Raison d'Etre' of the epidermis. *Investig Dermatol.* 2003;121(2):231-41.
23. Polat BE, Blankschtein D, Langer R. Low-frequency sonophoresis: application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(12):1415-32.
24. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2012;12(4):390-9.
25. Marieb EN. *Human Anatomy & Physiology*. Dayl Fox, 2004.
26. Bal SM, Ding Z, Riet EV, Jiskoot W, Bouwstra J. Advances in transcutaneous vaccine delivery: do all ways lead to Rome? *J Control Release.* 2010;148(3):266-82.
27. Van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *J Control Release.* 2012;161:645-55.

28. McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles for gene and drug delivery. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000;02:289–313.
29. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261–8.
30. Tanner T, Marks R. Delivering drugs by the transdermal route: review and comment. *Skin Res Technol.* 2008;14 (3):249–60.
31. Ball AM, Smith KM. Optimizing transdermal drug therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65 (14):1337–46.
32. Warger T, Schild H, Rechtsteiner G. Initiation of adaptive immune responses by transcutaneous immunization. *Immunol Lett.* 2007;109 (7):13–20.
33. McGrath M. Design and characterization of microneedles for percutaneous vaccine delivery [PhD Thesis], University College Cork; 2011.
34. Hashmi S, Ling P, Hashmi G, Reed M, Gaugler R, Trimmer W. Genetic transformation of nematodes using arrays of micromechanical piercing structures. *Biotechniques.* 1995;19(5):766-70.
35. Kaushik S, Hord AH, Denson DD, McAllister DV, Smitra S, Allen MG, et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth Analg.* 2001;92(2):502-4.
36. Xie Y, Xu B, Gao Y. Controlled transdermal delivery of model drug compounds by mems microneedle array. *Nanomed Nanotech Biol Med.* 2005;1(2):184-90.
37. Shawgo RS, Richards Grayson AC, Li Y, Cima MJ. BioMEMS for drug delivery. *Curr Opin Solid State Mater Sci.* 2002;6(4):329-34.
38. Paleco R, Vučen SR, Crean AM, Moore A, Scalia S. Enhancement of the in vitro penetration of quercetin through pig skin by combined microneedles and lipid microparticles. *Int J Pharm.* 2014;472(1-2):206-13.
39. Vučen SR, Vuleta G, Crean AM, Moore AC, Ignjatović N, Uskoković D. Improved percutaneous delivery of ketoprofen using combined application of nanocarriers and silicon microneedles. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(10):1451-62.
40. Banga AK. Transdermal and intradermal delivery of therapeutic agents: Application of physical technologies. Boca Raton, Fl: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2011.
41. Prausnitz MR, Gill HS, Park J-H. Modified Release Drug Delivery, Vol. 2nd ed, Healthcare, New York, 2008, p. 295–309.
42. Banga AK. Microporation applications for enhancing drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(4):343–54.
43. Martanto W, Moore JS, Kashlan O, Kamath R, Wang PM, O'Neal JM, et al. Microinfusion using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2006;23(1):104–13.
44. McAllister DV, Wang PM, Davis SP, Park J-H, Canatella PJ, Allen MG, et al. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2003;100(24):13755–60.
45. Wang PM, Cornwell M, Hill J, Prausnitz MR. Precise microinjection into skin using hollow microneedles. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1080–7.

46. Chandrasekaran S, Frazier AB. Mechanical characterization of surface micromachined hollow metallic microneedles. IEEE The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2003. MEMS-03 Kyoto, 2002, pp. 363–6.
47. Paik S-J, Byun S, Lim J-M, Park Y, Lee A, Chung S, et al. In-plane single-crystal-silicon microneedles for minimally invasive microfluid systems. *Sens Actuators A Phys*; 2004;276–84.
48. Cui Q, Liu C, Zha XF. Study on a piezoelectric micropump for the controlled drug delivery system. *Microfluid Nanofluid*. 2007;3:377–90.
49. Reed ML, Lye W-K. Microsystems for drug and gene delivery. *Proc IEEE*. 2004;92(1):56–75.
50. Stoeber B, Liepmann D. Design, fabrication and testing of a MEMS syringe. Presented at the Solid-State Sensor, Actuator and Microsystems Workshop, Hilton Head, SC, 2002, 2002.
51. Davis SP, Martanto W, Allen MG, Prausnitz MR. Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005;52:909–15.
52. Roxhed N, Samel B, Nordquist L, Griss P, Stemme G. Painless drug delivery through microneedle-based transdermal patches featuring active infusion. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008;55(3):1063–71.
53. Matriano JA, Cormier M, Johnson J, Young WA, Buttery M, Nyam K, et al. Macroflux microprojection array patch technology: a new and efficient approach for intracutaneous immunization. *Pharm Res*. 2002;19:63–70.
54. Lin W, Cormier M, Samiee A, Griffin A, Johnson B, Teng CL, et al. Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology. *Pharm Res*. 2001;18:1789–93.
55. Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci*. 1998;87(8):922–5.
56. Sivamani R, Liepmann D, Maibach H. Microneedles and transdermal applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(1):19–25.
57. Chabri F, Bouris K, Jones T, Barrow D, Hann A, Allender C, et al. Microfabricated silicon microneedles for nonviral cutaneous gene delivery. *Br J Dermatol*. 2004;150:869–77.
58. Verbaan FJ, Bal SM, van den Berg DJ, Groenink WHH, Verpoorten H, Lütge R, et al. Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatoed skin. *J Control Release*. 2007;117:238–45.
59. Kalluri H, Kolli CS, Banga AK. Characterization of microchannels created by metal microneedles: formation and closure. *AAPS J*. 2011;13(3):473–81.
60. Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. *J Control Release*. 2011;154:148–155.
61. Kalluri H, Banga AK. Formation and closure of microchannels in skin following microporation. *Pharm Res*. 2011; 28:82–94.
62. Banks SL, Paudel KS, Brogden NK, Loftin CD, Stinchcomb AL. Diclofenac enables prolonged delivery of naltrexone through microneedle-treated skin. *Pharm Res*. 2011;28(5):1211–9.

63. Chen H, Zhu H, Zheng J, Mou D, Wan J, Zhang J, et al. Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin. *J Control Release*. 2009;139:63–72.
64. Wu XM, Todo H, Sugibayashi K. Enhancement of skin permeation of high molecular compounds by a combination of microneedle pretreatment and iontophoresis. *J Control Release*. 2007;118:189–95.
65. Badkar AV, Smith AM, Eppstein JA, Banga AK. Transdermal delivery of interferon alpha-2B using microporation and iontophoresis in hairless rats. *Pharm Res*. 2007;24(7):1389–95.
66. Katikaneni S, Badkar A, Nema S, Banga AK. Molecular charge mediated transport of a 13 kD protein across microporated skin. *Int J Pharm*. 2009;378:93–100.
67. Chen B, Wei J, Tay FEH, Wong YT, Iliescu C. Silicon microneedle array with biodegradable tips for transdermal drug delivery. *Microsyst Technol*. 2007;14(7):1015–9.
68. Lee K, Kim JD, Lee CY, Her S, Jung H. A high-capacity, hybrid electromicroneedle for in-situ cutaneous gene transfer. *Biomaterials*. 2011;32(30):7705–10.
69. Scholten D, Stumber M, Laermer F, Feyh A. Manufacturing method for a porous microneedle array and corresponding porous microneedle array and corresponding substrate composite. United States Patent Application 20110137254 (2011).
70. Allen MG, Prausnitz MR, McAllister DV, Cros FPM. Microneedle devices and methods of manufacture and use thereof. US 2010/0312191 A1 (2010).
71. Ji J, Tay FEH, Miao J, Iliescu C. Microfabricated microneedle with porous tip for drug delivery. *J Micromech Microeng*. 2006;16(5):958–64.
72. Park J-H, Choi S-O, Kamath R, Yoon Y-K, Allen MR, Prausnitz MR. Polymer particle-based micromolding to fabricate novel microstructures. *Biomed Microdevices*. 2007;9: 223–34.
73. Shirkhanzadeh M. Microneedles coated with porous calcium phosphate ceramics: effective vehicles for transdermal delivery of solid trehalosea. *J Mater Sci Mater Med*. 2005;16(1):37–45.
74. Migalska K, Morrow DJ, Garland MJ, Thakur R, Woolfson AD, Donnelly RF. Laser-engineered dissolving microneedle arrays for transdermal macromolecular drug delivery. *Pharm Res*. 2011;28:1919–30.
75. Lee JW, Park J-H, Prausnitz MR. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery. *Biomaterials*. 2008;29:2113–24.
76. Park J-H, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer microneedles for controlled release drug delivery. *Pharm Res*. 2006;23(5):1008–19.
77. Chu LY, Choi S-O, Prausnitz MR. Fabrication of dissolving polymer microneedles for controlled drug encapsulation and delivery: bubble and pedestal microneedle designs. *J Pharm Sci*. 2010;99(10):4228–38.
78. Bal SM, Caussin J, Pavel S, Bouwstra JA. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *J Control Release*. 2008;35:193–202.
79. Cormier M, Johnson B, Ameri M, Nyam K, Libiran L, Zhang DD, et al. Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system. *J Control Release*. 2004;97:503–11.

80. Widera G, Johnson J, Kim L, Libiran L, Nyam K, Daddona PE, et al. Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system. *Vaccine*. 2006;24:1653–64.
81. Chen X, Prow TW, Crichton ML, Jenkins DWK, Roberts MS, Frazer IH, et al. Dry-coated microprojection array patches for targeted delivery of immunotherapeutics to the skin. *J Control Release*. 2009;139():212–20.
82. Smart WH, Subramanian K. The use of silicon microfabrication technology in painless blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(4): 549–59.
83. Hong X, Wei L, Wu F, Wu Z, Chen L, Liu Z, et al. Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:945-52.
84. Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int J Pharm*. 2008;364(2):227-36.
85. Park J-H, Allen MG, Prausnitz MR. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2005;104(1):51-66.
86. Verbaan FJ, Bal SM, van den Berg DJ, Dijksman JA, van Hecke M, Verpoorten H, et al. Improved piercing of microneedle arrays in dermatomed human skin by an impact insertion method. *J Control Release*. 2008;128(1):80-8.
87. Fukushima K, Ise A, Morita H, Hasegawa R, Ito Y, Sugioka N, et al. Two-layered dissolving microneedles for percutaneous delivery of peptide/protein drugs in rats. *Pharm Res*. 2011;28(1):7-21.
88. Haq MI, Smith E, John DN, Kalavala M, Edwards C, Anstey A, et al. Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation. *Biomed Microdevices*. 2009;11(1):35–47.
89. Donnelly RF, Singh TRR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug Delivery*. 2010;17(4):187-207.
90. Bodhale DW, Nisar A, Afzulpurkar N. Structural and microfluidic analysis of hollow side-open polymeric microneedles for transdermal drug delivery applications. *Microfluid Nanofluid*. 2010;8(3):373-92.
91. Teo AL, Shearwood C, Ng KC, Lu J, Moochhala S. Transdermal microneedles for drug delivery applications. *Mater Sci Eng B*. 2006;132(1-2):151-4.
92. Davis SP, Landis BJ, Adams ZH, Allen MG, Prausnitz MR. Insertion of microneedles into skin: Measurement and prediction of insertion force and needle fracture force. *J Biomech*. 2004;37(8):1155-1163.
93. Teo MA, Shearwood C, Ng KC, Lu J, Moochhala S. In vitro and in vivo characterization of MEMS microneedles. *Biomed Microdevices*. 2005;7(1):47-52.
94. McGrath MG, Vucen S, Vrdoljak A, Kelly A, O'Mahony C, Crean AM, et al. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: effect of microneedle composition on skin penetration. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;86(2):200-11.

95. Lüttege R, Berenschot EJW, de Boer MJ, Alpeter DM, Vrouwe EX, van den Berg A, et al. Integrated lithographic molding for microneedle-based devices. *J Microelectromech Sys*. 2007;16(4):872-84.
96. Jin CY, Han MH, Lee SS, Choi YH. Mass producible and biocompatible microneedle patch and functional verification of its usefulness for transdermal drug delivery. *Biomed Microdevices*. 2009;11(6):1195-1203.
97. Choy YB, Prausnitz MR. The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharm Res*. 2011;28(5):943-8.
98. Nordquist L, Roxhed N, Griss P, Stemme G. Novel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control: an initial comparison with subcutaneous administration. *Pharm Research*. 2007;24(7):1381-8.
99. Martanto W, Davis SP, Holiday NR, Wang J, Gill HS, Prausnitz MR. Transdermal delivery of insulin using microneedles *in vivo*. *Pharm Res*. 2004;2(6):1:947-52.
100. Donnelly RF, Morrow DI, McCarron PA, Woolfson AD, Morrissey A, Juzenas P, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: Potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Rel*. 2008;129(3):154-62.
101. Wermeling DP, Banks SL, Hudson DA, Gill HS, Gupta J, Prausnitz MR, et al. Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(6):2058-63.
102. Lanke SSS, Kolli CS, Stroma JG, Banga AK. Enhanced transdermal delivery of low molecular weight heparin by barrier perturbation. *Int J Pharm*. 2009;365(1-2):26-33.
103. Sivamani RK, Stoeber B, Liepmann D, Maibach HI. Microneedle penetration and injection past the stratum corneum in humans. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(3):156-9.
104. Vemulapalli V, Yang Y, Friden PM, Banga AK. Synergistic effect of iontophoresis and soluble microneedles for transdermal delivery of methotrexate. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60(1):27-33.
105. Kolli CS, Banga AK. Characterization of solid maltose microneedles and their use for transdermal delivery. *Pharm Res*. 2008;25(1):104-13.
106. Oh JH, Park HH, Do KY, Han M, Hyun DH, Kim CH, et al. Influence of the delivery systems using a microneedle array on the permeation of a hydrophilic molecule, calcein. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;69(3):1040-5.
107. Coulman SA, Barrow D, Anstey A, Gataley C, Morrissey A, Wilke N, et al. Minimally invasive cutaneous delivery of macromolecules and plasmid DNA via microneedles. *Curr Drug Deliv*. 2006;3(1):65-75.
108. Li G, Badkar A, Nema S, Kolli CS, Banga AK. In vitro transdermal delivery of therapeutic antibodies using maltose microneedles. *Int J Pharm*. 2009;368(1-2):109-15.
109. Morefield GL, Tammarieillo RF, Purcell BK, Worsham PL, Chapman J, Smith LA, et al. An alternative approach to combination vaccines: intradermal administration of isolated components for control of anthrax, botulism, plague and staphylococcal toxic shock. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2008;6:1-11.

110. Koutsonanos DG, Martin MP, Zarnitsyn VG, Sullivan SP, Compans RW, Prausnitz MR, et al. Transdermal influenza immunization with vaccine-coated microneedle arrays. PLoS ONE. 2009;4(3):1-10.
111. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, Regolini P, Mikszta JA, Pettis R, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. Vaccine. 2007;25(52):8833-42.
112. Chien YW, Lambert HJ. U.S. Patent No.3, March 23, 1976, 946.
113. Chien YW, Andeson J, Kim S. Recent advances in drug delivery system, Eds. Plenum Press, New York and London, 1984.
114. Barry BW. Dermatological formulations percutaneous absorption, Marcel Dekker, NewYork, 1983.
115. Mortazawi SA, Reza A. An investigation into the effect of various penetration enhancers on percutaneous absorption of piroxicam. Iranian J Pharm Res. 2003;2:135-40.

Microneedles – physical enhancers for (trans)dermal drug delivery

Sonja Vučen¹, Nataša Bubić Pajić^{2*}, Snežana Savić³, Gordana Vuleta³

¹ School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland

² University of Banja Luka – Faculty of Medicine – Pharmacy Department, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Save Mrkalja 14, Banja Luka

³ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, Belgrade

* Corresponding author: e-mail: natasa.bubic@mf-bl.rs.ba

Summary

The efficiency of(trans)dermal drug delivery has been severely reduced by the inability of most drugs to penetrate the skin at therapeutically useful rates. Recently, the use of micron-scale needles has been shown to increase skin permeability and significantly improve (trans)dermal drug delivery, particularly for macromolecules. Using the tools of the microelectronics industry and different materials, microneedles of various sizes and shapes have been fabricated. Due to their micron size (less than 300 µm in diameter and 50-900 µm in length), these needles do not reach the nerve endings in the dermis, providing a painless application, which is considered as their main advantage over hypodermic needles. Pathways created using microneedles are orders of magnitude bigger than molecular dimensions and, therefore, should readily permit transport of macromolecules, as well as possibly supramolecular complexes and microparticles. Recently, *in vivo* studies have demonstrated a successful delivery of oligonucleotides, insulin, and many other drugs using a microneedles, as well as induction of the immune response from protein and DNA vaccines. Numerous studies conducted in this research field have led to launching the first microneedle-based (trans)dermal drug delivery systems on the market.

Keywords: (trans)dermal drug delivery, microneedles, physical percutaneous penetration enhancers, materials for microneedle fabrication

Uloga magnezijuma u depresiji?

Jelena Petrović, Vesna Pešić*, Dejana Popović, Bosiljka Plećaš

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju,
Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Vesna Pešić, vepesic@pharmacy.bg.ac.rs +381 11 3951 354

Kratak sadržaj

Magnezijum ima značajnu fiziološku ulogu u humanom organizmu i neophodan je za mnoge procese, uključujući: transmembransko kretanje jona, aktivnost neurona, oslobađanje neurotransmitera, regulaciju adenilat ciklaze i vezivanje pojedinih hormona za receptore. U centralnom nervnom sistemu magnezijum blokira aktivnost NMDA receptora, a deficit magnezijuma dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora, što za posledicu može imati oštećenja neurona i neurološke disfunkcije i u krajnjoj liniji, može se manifestovati razvojem velike depresije. Brojna pretklinička i klinička ispitivanja potvrđuju da magnezijum utiče na nekoliko sistema uključenih u razvoj depresije. Sa druge strane, oko 40% pacijenata pokazuje rezistenciju na tretman standardnim antidepresivima, kojima se pripisuju i brojni neprijatni neželjeni efekti. Iako je prvi pozitivan učinak magnezijuma kod pacijenata koji pate od agitirane depresije prikazan još 1921, nažalost, samo mali broj studija koje govore u prilog efikasnosti magnezijuma u tretmanu depresije je publikovan tokom proteklih decenija, uključujući jedno randomizovano kliničko ispitivanje koje je pokazalo podjednaku efikasnost magnezijuma i imipramina kod starijih depresivnih pacijenata koji boluju od dijabetesa. Iako je neophodno sprovesti veći broj kliničkih ispitivanja i proširiti ovo polje istraživanja u cilju potvrđivanja njegove efikasnosti, usled svoje bezbednosti, magnezijum bi se potencijalno mogao uvesti kao dodatni tretman u lečenju depresije rezistentne na terapiju.

Ključne reči: magnezijum, depresija, NMDA receptori

Uvod

Depresija je najučestaliji psihijatrijski poremećaj. Predviđa se da će do 2020. godine unipolarna depresija, posle ishemische bolesti srca, postati drugi vodeći uzrok opterećenja zdravstvenih sistema u svetu, a prvi u zemljama u razvoju (1-3). Pacijentima koji se obrate za profesionalnu pomoć uglavnom se propisuju selektivni inhibitori preuzimanja serotoninina, inhibitori monoaminoooksidaze, triciklični antidepresivi i psihijatrijski tretmani.

Međutim, klinička efikasnost antidepresiva koji su trenutno u upotrebi nije zadovoljavajuća. Pored toga, mnogi standardni antidepresivi imaju širok spektar neželjenih efekata.

Sa druge strane, brojne studije, odnosno ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, ali i na ljudima, ukazuju na postojanje veze između depresije i niskog nivoa magnezijuma u organizmu. Smatra se da deficit magnezijuma, ali i poremećaj odnosa nivoa kalcijuma i magnezijuma u krvi mogu imati ulogu u patofiziologiji nastanka poremećaja raspoloženja (4).

Cilj ovog rada je da se na osnovu literaturnih podataka kritički analizira uloga magnezijuma u patofiziologiji depresije i razmotri njegova eventualna primena u terapijske svrhe.

Magnezijum i njegova uloga u organizmu

Magnezijum je koesencijalni element tj. neophodan je za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma. U sastav humanog organizma ulazi 24-30 g magnezijuma. U serumu se magnezijum nalazi u ionizovanom obliku (62%), vezan za proteine (33%), u najvećoj meri za albumin, i gradi komplekse s anjonima poput citrata i fosfata (5%) (5). U ćelijama je zastupljen u dva oblika: slobodnom i vezanom, pri čemu je 90% magnezijuma u ćeliji vezano za organski matriks. Intraćelijska koncentracija slobodne frakcije magnezijuma direktno utiče na biološke funkcije eukariotskih ćelija (6), dok u vezanoj formi ima ulogu kofaktora u više od 300 metaboličkih reakcija, uključujući sintezu proteina, nukleinskih kiselina i sve reakcije u kojima se stvara i iskorišćava adenozin trifosfat (ATP). Takođe, magnezijum je nezamenljiv u sledećim procesima: u vezivanju pojedinih hormona za njihove receptore, regulaciji kalcijumovih kanala vezanih za inozitol-1,4,5-trifosfat (IP_3), NMDA i rijanodinske receptore, transmembranskom kretanju jona i regulaciji aktivnosti adenilat ciklaze, mišićnim kontrakcijama, aktivnosti neurona, kontroli vazomotornog tonusa, ekscitabilnosti srčanog mišića i u oslobađanju neurotransmitera (7). Pored toga, u mnogim fiziološkim procesima magnezijum ispoljava efekte antagonistike kalcijuma.

Poseban značaj magnezijum ima u očuvanju homeostaze nervnog sistema. Glavni mehanizam kojim magnezijum ostvaruje svoje efekte u centralnom nervnom sistemu

(CNS) zasniva se na interakciji sa glutamatergičkim neurotransmiterskim sistemom, odnosno blokadi NMDA receptora (8, 9).

Magnezijum i ishrana

Dugo se verovalo da ishrana nema nikakav uticaj na strukturu i funkcije mozga, uključujući kognitivni, afektivni i intelektualni razvoj. Međutim, danas se pouzdano zna da magnezijum ima važnu ulogu u glavnim metaboličkim reakcijama oksido-redukcije i u regulaciji protoka jona u mozgu.

Postoje brojne studije koje pokazuju da je u mnogim zemljama zapadne Evrope unos magnezijuma neadekvatan, naročito kod pacijenata sa depresijom. U 19. veku prosečan dnevni unos magnezijuma iznosio je 450 mg, u 20. veku se smanjio na 250 mg. Tome je u velikoj meri, pored drugih razloga, doprinela prerada žitarica, hemijski procesi u kojima se uklanaju metali tokom obrade namirnica i potpuno odsustvo minerala u vodi za piće dobijenoj postupcima destilacije i reverzne osmoze (10-12).

Prema zvaničnim preporukama koje daje Američka agencija za hranu i lekove (eng. FDA, Food and Drug Administration) dnevni unos magnezijuma za muškarce treba da iznosi 420 mg, a za žene 320 mg.

Magnezijum i funkcija neurona

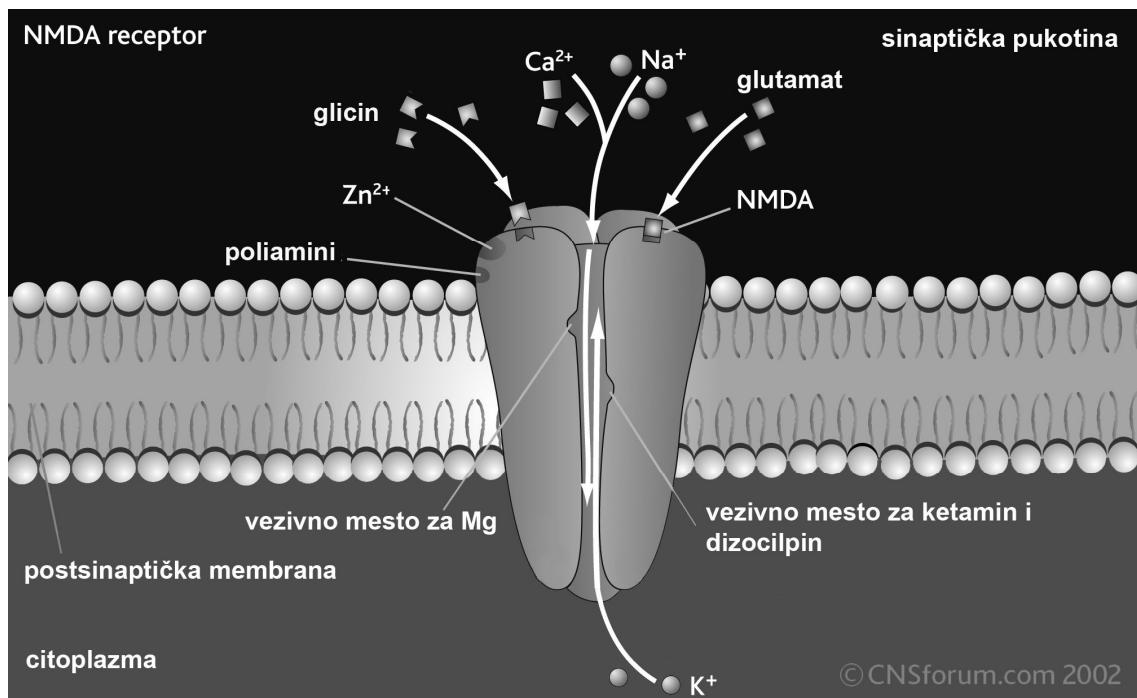
Meltzer i Auer su davne 1905. godine prvi pokazali da je efekat magnezijuma na nervne ćelije isključivo inhibitornog karaktera (13). Danas se zna da za pravilno funkcionisanje nervnog sistema magnezijum ima veliki značaj: smanjuje ekscitabilnost neurona i neuromišićnu transmisiju regulacijom transmembranskog kretanja jona natrijuma i kalijuma, a na nivou nervno-mišićne sinapse vrši presinaptičku inhibiciju oslobađanja acetilholina (7). Snižena koncentracija ovog jona u odnosu na fiziološku, u neuronima ozbiljno remeti kognitivne procese, raspoloženje, negativno se odražava na pamćenje i ponašanje (13). Shodno tome, istraživanja sprovedena na glodarima su pokazala da povećanje koncentracije magnezijuma u mozgu ima povoljan efekat na učenje i pamćenje (14).

NMDA receptori i magnezijum

Glutaminska kiselina je glavni ekscitatorni neurotransmiter CNS-a i prisutna je u čak 75% sinapsi u mozgu. Efekti glutaminske kiseline, koji se ostvaruju preko NMDA receptora, značajni su za većinu moždanih funkcija. Ovi receptori imaju ulogu u dugoročnim adaptivnim i patološkim promenama u mozgu. Njihova aktivnost je važna za procese učenja, dugotrajnog pamćenja i pojavu depresije i posebno su značajni kao potencijalno ciljno mesto za nove vidove terapije (15).

NMDA receptori su jonotropni receptori (ligand-zavisni jonski kanali) i njihova aktivacija omogućava ulazak jona kalcijuma i natrijuma u ćeliju, a izlazak jona kalijuma. Magnezijum lako blokira NMDA receptore i blokada pokazuje izraženu voltažnu zavisnost. Tako pri fiziološkim koncentracijama magnezijuma, blokada nastaje kada je ćelijska membrana normalno polarisana i prestaje pri depolarizaciji (13, 16).

Na Slici 1. prikazana je struktura NMDA receptora i označena su mesta za koja se vezuju fiziološki agonisti (glutamat i glicin) i antagonist (magnezijum), modulatorna mesta preko kojih deluju cink i poliamini, kao i mesto antagonističkog dejstva lekova (ketamina) i supstanci koje su u fazi ispitivanja (dizocilpin).



Slika 1. Struktura NMDA receptora i njihovi ligandi.

Figure 1. NMDA receptors- structure and their ligands.

U fiziološkim uslovima NMDA receptori propuštaju u neurone onu količinu kalcijumovih jona koja je neophodna za pravilno funkcionisanje ćelije. Međutim, kad su prekomerno aktivirani, ovi receptori povećavaju influks kalcijuma u ćeliju i on raste do nivoa koji dovodi do dostizanja toksičnih koncentracija reaktivnih kiseoničnih vrsta i azot(II)-oksida (13, 16).

Pokazano je da ketamin, lek koji deluje preko NMDA receptora, nakon akutne primene kod pacijenata sa depresijom koji ne reaguju na standardne antidepresive,

ispoljava antidepresivni efekat koji brzo nastupa. Predloženi mehanizam delovanja ketamina uključuje blokadu NMDA receptora na GABA-ergičkim interneuronima. Posledično dolazi do dezinhicije glutamatergičkih neurona i oslobođanja glutamata koji deluje ekscitatorno preko α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) i kainatnih receptora. Aktivacija AMPA receptora stimuliše ekspresiju i oslobođanje neurotrofnog faktora poreklom iz mozga (eng. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) (17).

Kada postoji deficit magnezijuma u organizmu, dolazi do potenciranja efekata glutamata i povećava se rizik za razvoj neurodegenerativnih oboljenja (13). Deficit magnezijuma u organizmu može nastati zbog smanjenog unosa (na primer kod malnutricije), poremećaja u njegovojo apsorpciji ili zbog povećanog gubitka putem bubrega (na primer kod dijabetičara, alkoholičara, tokom primene diuretika, aminoglikozida, fluorohinolona, digoksina...) (18). Takođe, u stanjima akutnog stresa povećana je ekskrecija magnezijuma (17). Sa druge strane, kalcijum i glutamat su u današnje vreme ubičajeni aditivi u proizvodnji namirnica, uprkos tome što je poznato da njihov povećan unos može dovesti do pogoršanja simptoma kod afektivnih poremećaja (13).

Povezanost magnezijuma i depresije

Američko udruženje psihijatara je objavilo Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5) i u njemu se velika (unipolarna) depresija definiše kao stanje koje karakterišu gubitak interesovanja ili zadovoljstva u gotovo svim aktivnostima (anhedonija), iritabilnost, nizak nivo samopoštovanja, značajne promene u telesnoj masi ili apetitu, promene u spavanju (insomnija ili hipersomnija), zamor ili gubitak energije (anergija), osećaj beskorisnosti ili krivice, smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije i povratne misli o smrti ili suicidu ili pokušaj suicida. Veliki depresivni poremećaj se dvostruko češće javlja kod žena u odnosu na muškarce (19).

U nekoliko studija je pokazano da se kod osoba koje boluju od depresije javlja značajan gubitak sinapsi u prefrontalnom korteksu. Prefrontalni korteks je regija mozga zadužena za kognitivne sposobnosti i kontrolu emocija, te stoga postoji prepostavka da gubitak sinapsi u ovom delu mozga može biti uzrok smanjenih kognitivnih sposobnosti i nemogućnosti uspostavljanja kontrole nad emocijama. Smatra se da bi nova strategija u terapiji depresije u budućnosti mogla biti usmerena ka stimulaciji sinaptogeneze u prefrontalnom korteksu (20).

Klinički podaci ukazuju da su osobe kod kojih je prisutan deficit magnezijuma u organizmu podložnije afektivnim poremećajima (21).

Ispitivanje povezanosti unosa magnezijuma i depresije i anksioznosti, u kome je učestvovalo 5708 osoba (godina starosti 46-49 ili 70-74) u okviru Hordaland Health Study u zapadnoj Norveškoj, pokazalo je značajnu obrnutu korelaciju između standardnog unosa magnezijuma (prilagođenog energetskim potrebama) i mere depresivnog ponašanja (standardizovano merenje) (10).

U drugoj studiji, koja je uključila veći broj ispitanika, 12 939 diplomaca Univerziteta u Španiji koji na početku studije nisu bolovali od depresije, nije pronađena veza između ukupnog unosa magnezijuma i incidence depresije. Međutim, treba istaći da su u studiji učestvovali mlade, zdrave osobe (godina starosti $37,6 \pm 11,7$ na početku studije) i da je incidenca pojave depresije u ovoj kohorti iznosila 5,7%, dok u svetskoj populaciji incidenca iznosi 17%. Nameće se pitanje reprezentativnosti uzorka, a postoji i drugo objašnjenje. Naime, deficit magnezijuma se češće javlja kod starijih osoba, pa se ne može isključiti mogućnost da je smanjen unos magnezijuma povezan sa razvojem depresije kod starijih osoba. Takođe, u ovoj studiji čak i u grupi sa najnižim unosom magnezijuma, unos magnezijuma nije bio mnogo nizak (srednja vrednost >250 mg/dan) (22).

Literaturni podaci ukazuju da je koncentracija magnezijuma u cerebrospinalnoj tečnosti snižena kod pacijenata sa suicidalnim ponašanjem. Nasuprot tome, nivo magnezijuma u serumu/plazmi nije adekvatan pokazatelj prisustva depresivnog poremećaja, jer su u različitim studijama dobijeni različiti rezultati (17). Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, nivo magnezijuma u serumu/plazmi kod osoba koje boluju od depresije može biti povećan, snižen ili nepromenjen (13,23-26). Grupa istraživača smatra da je koncentracija magnezijuma u mozgu mnogo bolji indikator od koncentracije magnezijuma u serumu/plazmi (13). Verovatno je fosforna magnetno-rezonantna spektroskopija (Phosphorus magnetic resonance spectroscopy) trenutno najbolja metoda za *in vivo* procenu nivoa magnezijuma u mozgu kod ljudi (metodom se meri koncentracija slobodne frakcije magnezijuma u ćeliji) (27).

Rezultati jedne studije su pokazali značajno sniženu koncentraciju magnezijuma u hipokampusu žrtava samoubistva, u poređenju sa kontrolnom grupom koju su činile osobe čija je smrt nastupila iznenada. Pored toga, magnezijum je imao smanjenu sposobnost da inhibira funkciju NMDA receptora u hipokampusu žrtava samoubistva, tako da postoji mogućnost da se kod ovih osoba javila hipersenzitivnost NMDA receptora u hipokampusu. Depresija je jedan od najčešćih uzroka samoubistva i neizostavno je pitanje kakve se promene u koncentraciji magnezijuma i strukturi i funkciji NMDA receptora u hipokampusujavljaju kod ljudi koji boluju od depresije (28)?

Poslednjih 50 godina osnovu za standardnu terapiju depresije predstavlja monoaminski pristup (monoaminski neurotransmiter), uključujući primenu selektivnih inhibitora preuzimanja serotoninina i inhibitora preuzimanja serotoninina i noradrenalina.

Međutim, lekovi koji se trenutno primenjuju u terapiji depresije imaju brojna ograničenja. Pored neželjenih dejstava ovih lekova (poput insomnije, agitacije, sedacije, posturalne hipotenzije, poremećaja seksualne funkcije...) njihovu primenu karakteriše i odloženo delovanje (obično 2-4 nedelje) i kod približno 40 % bolesnika kojima je propisana antidepresivna terapija javlja se relaps. Javila se potreba za drugačijim pristupom, a rezultati relativno novijih istraživanja ukazuju na povezanost glutamatergičke transmisije sa razvojem depresije, odgovorom organizma na stres, ali i sa homeostazom magnezijuma u organizmu (20).

Ispitivanja sprovedena na životinjama, u modelu deplecije magnezijuma (model obuhvata smanjen unos magnezijuma putem ishrane), pokazala su da deficit ovog koesencijalnog elementa dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora i posledično pojave simptoma depresije, anksioznosti, neuroendokrinih promena, uključujući povišen nivo kortizola, poremećaja spavanja i povišenog nivoa markera inflamacije (29).

Terapijski potencijal magnezijuma u depresiji bazira se delom na istraživanjima koja su pokazala da jon magnezijuma utiče na limbički sistem i osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (eng. hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA), odnosno na sve elemente ovog sistema (30).

Ispitivanja u *in vitro* uslovima su pokazala da dodavanje magnezijum-hlorida u medijum za ćelijsku kulturu inhibira glutamatom stimulisano oslobođanje CRF (eng. corticotropin-releasing factor, oslobođajući faktor za kortikotropin) (31). Osim toga, pokazan je i direktni uticaj magnezijuma na funkciju transportnog P-glikoproteina, na nivou krvno-moždane barijere. Ovaj protein najverovatnije reguliše promet kortikosteroida na nivou krvno-moždane barijere (30).

Antidepresivni efekat magnezijuma zavisi i od njegove interakcije sa serotonergičkim receptorima. U *in vitro* uslovima magnezijum interferira sa vezivanjem serotonina za receptore, ovaj koesencijalni element je kofaktor za triptofan hidroksilazu (enzim uključen u biosintezu serotonina) i direktno povećava serotonergičku transmisiju preko 5-HT1A serotoninskih receptora (13).

U studiji sprovedenoj na životinjama, pri kombinovanoj primeni soli magnezijuma i antidepresiva (primenjivani su fluoksetin, imipramin, bupropion i citalopram), uočen je njihov sinergistički efekat. U cilju praćenja antidepresivnog efekta primenjen je test forsiranog plivanja (engl. Forced swim test-FST) (32-34). Pored toga, primena niže doze magnezijuma od efektivne u kombinaciji sa subterapijskom dozom imipramina, dovela je do ispoljavanja antidepresivnog efekta u FST-u (33). Ovi rezultati upućuju na mogućnost primene nižih doza antidepresiva u kombinaciji sa magnezijumom, u cilju izbegavanja neželjenih efekata antidepresiva koji pokazuju doznu-zavisnost (21).

Treba spomenuti da je u jednom istraživanju, pri hroničnoj primeni magnezijum-hlorida kod pacova, primećen razvoj tolerancije na antidepresivni efekat magnezijuma (33). Ista grupa istraživača je dobila oprečne rezultate u eksperimentima u kojima su koristili miševe (35).

Primena magnezijuma kod depresivnih poremećaja

Jedna od prvih studija, u kojoj je ispitivan efekat magnezijuma kod pacijenata obolelih od depresije udružene sa anksioznošću, radena je 1921. kada je učestvovalo ukupno 50 ispitanika. Magnezijum-sulfat, koji je primenjivan suputano, u više od 90% slučajeva je imao pozitivan učinak, naime pokazano je njegovo sedativno dejstvo (istraživači navode da su se pacijenti opustili i utonuli u san, u trajanju od 4 do 6 sati) (36).

Opisano je nekoliko slučajeva velike depresije kod kojih je terapija magnezijumom u obliku magnezijum-glicinata ili magnezijum-taurinata, za vrlo kratko vreme (manje od 7 dana) dovela do remisije. Terapija je primenjivana oralno i to 125-300 mg magnezijuma uz svaki obrok i pred spavanje, uz restrikciju unosa kalcijuma i glutamata (24).

Prema dosadašnjim saznanjima, najbolji dokaz o efikasnosti i bezbednosti primene magnezijuma u lečenju depresije pruža nam jedna relativno novija randomizovana klinička studija. U studiji je procenjivan učinak magnezijum-hlorida u terapiji novodijagnostikovane depresije kod starijih pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 sa pratećom hipomagnezijemijom. Učestvovala su 23 pacijenta, koji su randomizovanom podelom raspoređeni u dve grupe. Jedna grupa je oralno primala magnezijum-hlorid, odnosno 450 mg magnezijuma, a druga grupa 50 mg imipramina na dan, tokom 12 nedelja. Na kraju studije pokazano je da se skor depresije nije razlikovao između grupa pacijenata tretiranih imipraminom i pacijenata tretiranih magnezijumom. Magnezijum-hlorid je bio podjednako efikasan kao i imipramin (jedan od najefikasnijih antidepresiva) u lečenju starijih osoba koje pate od depresije udružene sa dijabetesom tip 2 i hipomagnezijemijom (37).

Jedinjenja magnezijuma koja imaju zadovoljavajuću biološku raspoloživost, te se stoga razmatra njihova primena, jesu: magnezijumove soli hlorida, sulfata, citrata, glicinata, laktata, malata, oksalata, sukcinata i tartarata. Međutim, magnezijum-glutamat u velikoj meri pogoršava depresiju, verovatno usled neurotoksičnosti glutamata (24).

Dijetetska vlakna utiču na intestinalnu apsorpciju magnezijuma. Inulin, prebiotik koji selektivno podstiče rast i aktivnost probiotika (bifidobakterije, laktobacili) je važan za apsorpciju magnezijuma iz debelog creva. Ispitivanja su potvrdila da istovremena primena inulina skoro dvostruko povećava apsorpciju magnezijuma i pri tome prevenira dijareju (13). Treba istaći da je dijareja najčešći neželjeni efekat koji se javlja nakon

primene visokih doza magnezijuma. Takođe, dijareja se može izbeći parenteralnom primenom magnezijumovih soli (38).

Murck i saradnici smatraju da prethodno navedena jedinjenja magnezijuma nisu dovoljno efikasna, u smislu povećavanja koncentracije magnezijuma u mozgu. Nakon obimnih istraživanja sprovedenih na glodarima, ističu da je magnezijum-L-treonat jedinjenje koje ima odgovarajuću bioraspoloživost i njegovu primenu prati porast koncentracije magnezijuma u mozgu. Takođe, pokazano je da porast koncentracije magnezijuma u mozgu smanjuje anksioznost, jedan od glavnih simptoma depresivnog poremećaja (20). Navedena grupa istraživača je pokazala da nakon primene magnezijum-L-treona dolazi do pojačane transmisije posredstvom NMDA receptora i povećanja sinaptičke plastičnosti u prefrontalnom korteksu i hipokampusu. Povećana sinaptogeneza i sinaptička plastičnost u prefrontalnom korteksu i hipokampusu korelira sa poboljšanjem učenja i pamćenja kod pacova (20,39).

Zaključak

Lekovi koji se trenutno primenjuju u terapiji depresije ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, jer čak 40% pacijenata ne reaguje na terapiju. Pored toga, ovi lekovi imaju širok spektar neželjenih efekata, što neminovno nameće potrebu za iznalaženjem novih terapijskih pristupa.

Sa druge strane, poznato je da magnezijum utiče na signalne puteve koji imaju ulogu u razvoju depresivnog poremećaja. Magnezijum je fiziološki antagonista NMDA receptora i interferira sa serotonergičkom, noradrenergičkom i dopaminergičkom transmisijom. Takođe, neizostavan je njegov inhibitorni uticaj na HPA osovini, čija prekomerna aktivacija dovodi do funkcionalnog, a kasnije i morfološkog oštećenja hipokampa, što za posledicu ima poremećaj u obradi informacija u frontalnom korteksu i može se manifestovati simptomima depresije.

Uprkos dokazima koji upućuju na antidepresivni efekat magnezijuma, mali broj kliničkih studija je sproveden da bi se u ovom trenutku moglo govoriti o njegovoj primeni u lečenju depresije.

Terapijska primena magnezijuma je relativno bezbedna, ali je neophodno sprovesti dodatne kliničke studije (prednost dati randomizovanom kontrolisanom ispitivanju), sa većim brojem ispitanika u cilju potvrde efikasnosti i mogućnosti njegovog korišćenja kao dodatnog terapijskog sredstva u lečenju depresije.

Literatura

1. WHO. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: WHO, 2001.
2. Janković S. Učestalost i rasprostranjenost depresije u svetu i Srbiji. Acta Clinica 2005;5(3):34-41.
3. Janković S., Atanasković-Marković Z., Bjegović V., Janković S. i sar. Depresija, Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003:109-113.
4. Samardžić J., Savić K., Baltezarević D., Matunović R., Obradović M., Jančić J., Obradović D. I. Anksiolitički i antidepresivni efekat magnezijuma na pacove i njegov uticaj na opšte bihevioralne parametre, Veterinarski glasnik 2011; 65 (5-6): 323-332.
5. Elin R. J. Assessment of Mg status, Clin Chem 1987; 33 (11): 1965-70.
6. Chaigne-Delalande B., Li F. Y., O'Connor G. M., Lukacs M. J., Jiang P., Zheng L. et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D, Science 2013; 341 (6142): 186-191.
7. Fawcett W. J., Haxby E. J., Male D. A. Magnesium: physiology and pharmacology, Br J Anaesth 1999; 83 (2): 302-320.
8. Siwek M., Wróbel A., Dudek D., Nowak G., Zieba A. The role of copper and magnesium in the pathogenesis and treatment of affective disorders. Psychiatr Pol 2005; 39 (5): 911-920.
9. Decollogne S., Tomas A., Lecerf C., Adamowicz E., Seman M. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801, Pharmacol Biochem Behav. 1997; 58: 261-8.
10. Jacka F. N., Overland S., Stewart R., Tell G. S., Bjelland I., Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study, *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43:45–52.
11. Heart gains from whole grains, *Harv Heart Lett*. 2002;13:2-4.
12. Seelig MS, Rosanoff A. The magnesium factor. New York, NY: Avery Publishing Group; 2003;p. 5.
13. Eby III A. G., Eby L. K. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis, Med Hypotheses 2010; 74 (4): 649-660.
14. Slutsky I., Abumaria N., Wu L. J., Huang C., Zhang L., Li B., Zhao X., Govindarajan A., Zhao M. G., Zhuo M., Tonegawa S., Liu G. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium, Neuron 2010; 65 (2): 165-177.
15. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. The glutamate receptor ion channels, Pharmacol Rev 1999; 51 (1): 7-61.
16. Mark L. P., Prost R. W., Ulmer J. L., Smith M. M., Daniels D. L., Strottman J. M., Brown W. D., Hacein-Bey L. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging, AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22 (10): 1813-1824.
17. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back, J Psychiatr Res. 2013; 47(7): 955-965.

18. Held K., Antonijevic I. A., Kunzel H., Uhr M., Wetter T. C., Golly I. C., Steiger A., Murck H. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans, *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 (4):135-143.
19. Nestler J. E., Barrot M., DiLeone J. R., Eisch J. A., Gold J. S., Monteggia M. L. Neurobiology of depression, *Neuron* 2002; 34: 13–25.
20. Zarate C., Duman R. S., Liu G., Sartori S., Quiroz J., Murck H. New paradigms for treatment-resistant depression, *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1292: 21-31.
21. Mlyniec K., Davies C. L., de Aguero Sanchez I. G., Pytka K., Budziszewska B., Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I *Pharmacol Rep.* 2014; 66 (4):534-544.
22. Derom M. L., Martínez-González M. A., Sayón-Orea Mdel C., Bes-Rastrollo M., Beunza J. J., Sánchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. *J Nutr.* 2012; 142: 1053-9.
23. Camardese G., De Risio L., Pizi G., Mattioli B., Buccelletti F., Serrani R., Leone B., Sgambato A., Bria P., Janiri L. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients, *Nutr Neurosci.* 2012; 15 (2):78-84.
24. Eby III A. G., Eby L. K. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006; 67: 362–370.
25. Imada Y., Yoshioka S., Ueda T., Katayama S., Kuno Y., Kawahara R. Relationships between serum magnesium levels and clinical background factors in patients with mood disorders, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 56 (5):509-14.
26. Cubała W. J., Landowski J., Szyszko M., Czarnowski W. Magnesium in drug-naïve patients with a short-duration, first episode of major depressive disorder: impact on psychopathological features. *Magnes Res.* 2013; 26:192-8.
27. Iotti S., Malucelli E. In vivo assessment of Mg²⁺ in human brain and skeletal muscle by ³¹P-MRS, *Magnes Res* 2008; 21(3):157-62.
28. Sowa-Kućma M., Szewczyk B., Sadlik K., Piekoszewski W., Treła F., Opoka W., Połeszak E., Pilc A., Nowak G. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims, *J Affect Disord* 2013; 151 (3):924-31.
29. Singewald N., Sinner C., Hetzenauer A., Sartori S. B., Murck H. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and Hypericum perforatum extract, *Neuropharmacology* 2004; 47(8):1189-97.
30. Murck H. Magnesium and affective disorders, *Nutr Neurosci.* 2002; 5: 375-389.
31. Cratty M. S., Birkle D. L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons, *Peptides* 1999; 20(1):93-100.
32. Cardoso C. C., Lobato K. R., Binfare R. W., Ferreira P. K., Rosa A. O., Santos A. R., Rodrigues A. L., Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(2):235-42.
33. Połeszak E., Właź P., Szewczyk B., Kedzierska E., Wyska E., Librowski T., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., Pilc A., Nowak G. Enhancement of antidepressant-like activity by joint administration

- of imipramine and magnesium in the forced swim test: Behavioral and pharmacokinetic studies in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81(3):524-9.
- 34. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. *J Neural Transm.* 2007; 114(9):1129-34.
 - 35. Poleszak E., Szewczyk B., Kedzierska E., Wlaz P., Pilc A., Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78(1):7-12.
 - 36. Weston PG. Magnesium as a sedative. *Am J Psychiatry.* 1921–22; 1: 637–638.
 - 37. Barragan-Rodriguez L., Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res*, 2008; 21: 218-223.
 - 38. Serefko A., Szopa A., Wlaz P., Nowak G., Radziwon-Zaleska M., Skalski M., Poleszak E. Magnesium in depression, *Pharmacol Rep.* 2013; 65(3): 547-54.
 - 39. Slutsky I., Sadeghpour S., Li B., Liu G. Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca²⁺ flux during uncorrelated activity. *Neuron* 2004; 44(5):835-49.

Role of magnesium in depression?

Jelena Petrović, Vesna Pešić*, Dejana Popović, Bosiljka Plećaš

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Physiology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Corresponding author: Vesna Pešić, vepesic@pharmacy.bg.ac.rs, +381 11 3951 354

Summary

Magnesium has a fundamental role in human body and it is necessary for many processes such as: transmembrane ion flux, neuronal activity, neurotransmitter release, regulation of adenylate cyclase and hormone receptor binding. In the central nervous system magnesium blocks the activity of NMDA receptors and magnesium-deficiency leads to NMDA receptors overactivity, possibly causing neuronal injury and neurological dysfunction, which consequently may manifest as major depression. Numerous pre-clinical and clinical studies confirmed that magnesium influences several systems associated with development of depression. On the other hand, standard antidepressants are ineffective in 40% of cases, and have some unpleasant side-effects. Even though the first positive effect of magnesium in patients with agitated depression was reported in 1921, unfortunately, only small number of studies that favor magnesium's effectiveness in treating depression was published in past decades, including one randomized clinical trial in which magnesium was as effective as imipramine in depressed elderly patients that suffered from diabetes. Even though much more clinical research is needed to extend this important line of research and to confirm its efficacy, due to its safety magnesium preparations could be considered as a potential addition for treatment resistant depression cases.

Key words: magnesium, depression, NMDA receptors

Procena stabilnosti za tečne sterilne lekove izrađene u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke

Marija Jovović *

Klinički centar Srbije, Služba za farmaceutsku delatnost i snabdevanje, Laboratorija za ispitivanje lekova, Višegradska 26, Beograd 11000

Autor za prepisku: Jovović Marija; tel:011/366 38 35; e-mail: mj0602@gmail.com

Kratak sadržaj

Da bi se obezbedio kvalitetan, bezbedan i terapijski efikasan lek izrađen u uslovima bolničke apoteke, mora se obezbediti njegova stabilnost u toku roka upotrebe. Za potvrdu stabilnosti leka izrađenog u uslovima bolničke apoteke potrebno je uraditi *studije stabilnosti* na osnovu odgovarajućeg protokola. Rezultati urađenih *studija stabilnosti* moraju biti tačni i pouzdani i mora se dati dovoljno informacija o stabilnosti leka izrađenog u uslovima bolničke apoteke. U ovom radu biće opisani osnovni uzroci nestabilnosti izrađenih lekova, i opisan primer protokola za ispitivanje stabilnosti takvih lekova. Kao primer biće prikazana *studija stabilnosti* sterilnog koncentrovanog rastvora natrijum-hlorida čiji je sadržaj jona Na^+ $1,71 \text{ molL}^{-1}$ i jona $\text{Cl}^- 1,71 \text{ molL}^{-1}$. *Studija stabilnosti* je izvedena na tri uzastopne serije izrađenog leka i na osnovu rezultata je izведен zaključak da je izrađeni lek stabilan u toku predloženog roka upotrebe.

Ključne reči: stabilnost lekova izrađenih u uslovima bolnice, protokol stabilnosti, studija slučaja

Uvod

Izrada tečnih sterilnih lekova u bolničkim uslovima predstavlja značajan segment snabdevanja lekovima stacionarnih zdravstvenih ustanova, jer ispunjava terapijske, bezbednosne i ekonomске zahteve. Izrada injekcija, infuzija u bolničkoj apoteci je značajna s terapijskog aspekta, a takođe sa aspekta racionalizacije troškova.

Od izrade lekova u uslovima bolničke apoteke očekuje se da odgovori na terapijske zahteve koje ne pokriva farmaceutska industrija. To su lekovi koji se koriste u oftalmologiji, pedijatriji, dermatologiji, alergologiji, kao i lekovi koji se koriste za potrebe kliničke prakse, u biomedicinskim istraživanjima u okviru bolnice koja poseduje galensku laboratoriju za izradu lekova, itd.

Farmaceuti koji izrađuju galenske i magistralne lekove u okviru bolnice moraju obezbediti stabilnost izrađenih lekova, tj. izrađeni lekovi moraju zadržati sve svoje karakteristike tokom perioda čuvanja, kao i do trenutka primene [1].

Da bi se to osiguralo, moraju biti izvedene *studije stabilnosti* za izrađene lekove u bolničkim uslovima. Ove *studije stabilnosti* se sa jedne strane oslanjaju na metodologiju *studija stabilnosti* koje se izvode u industriji, a koje se sprovode u skladu sa smernicama Internacionalne konferencije za harmonizaciju (*International Conference on Harmonization – ICH Q1A(R2) 2003*), a sa druge strane se moraju prilagođavati realnosti kliničke prakse [2].

Kada je u pitanju pravilna primena lekova izrađenih u uslovima galenske laboratorije bolničke apoteke, stabilnost je od presudnog značaja jer utiče na sigurnost i efikasnost primene terapije.

Izrađeni lek smatra se stabilnim kada u toku određenog vremenskog perioda, nema promene njegovih osnovnih osobina, nema izmena u odnosu na definisani specifikaciju [3].

Osnovni tipovi nestabilnosti lekova

1. Hemijska nestabilnost:

- a) Hidroliza – na primer, najčešće aciditet ili alkalitet rastvora mogu pokrenuti ovaj proces, pa praćenje pH vrednosti rastvora može biti jedan od pokazateљa stabilnosti [4].
- b) Oksidacija/redukcija – veliki broj aktivnih farmaceutskih supstanci ima funkcionalne grupe koje mogu da podležu procesima oksidacije ili redukcije pri čemu je oksidacija češći proces. Proces oksidacije može se izbeći u toku izrade injekcija i infuzija, prilikom njihovog punjenja u staklenu ambalažu, zamenom vazduha inertnim gasom (obično azotom), zatim podešavanjem pH

vrednosti rastvora, stabilizacijom puferima ili dodavanjem agenasa za helatizaciju (npr. natrijum-etilendiaminotetraacetat). Koji će pristup od ovih biti prihvaćen, zavisi od hemijske strukture molekula farmaceutski aktivne supstance u izrađenom leku [4].

- c) Fotoliza – obično se može izbeći korišćenjem odgovarajuće ambalaže koja će izrađeni lek zaštititi od svetlosti [5].
- d) Racemizacija i epimerizacija – racemizacija je proces koji se može javiti kod supstanci koje imaju hiralni centar u svojoj strukturi, pri čemu ta promena najčešće dovodi do smanjenja aktivnosti. S druge strane, proces epimerizacije je takođe zastupljen i veoma često pod uticajem promene pH vrednosti (na primer kod tetraciklina gde epimerizacija dna u položaju 4 dovodi do nastajanja inaktivnog i toksičnog epimera) [4].

2. Fizičke nestabilnosti i inkompatibilije:

- a) Rizik od precipitacije – precipitacija aktivne komponente u rastvoru može se desiti u svakom trenutku. Razlozi mogu biti različiti, a rezultat je zasićenost vehikuluma što za posledicu ima precipitaciju. Za stabilizaciju dodaju se korastvarači ili se vrši razblaživanje rastvora. Takođe, na stepen precipitacije može uticati i pH vrednost rastvora pa se stabilizacija može vršiti izborom pufera u kome se postiže odgovarajuća rastvorljivost. Pored toga, aktivna supstanca može se prevesti u drugo jedinjenje koje ima drugačiju rastvorljivost. [2, 4].
- b) Rizik od sorpcije – izrađeni lekovi mogu da reaguju sa sastojcima pakovnog materijala, od kojeg je izrađen kontejner, preko fenomena sorpcije, a koji se najčešće razvija tokom perioda čuvanja. Osnovna dva tipa sorpcije su: adsorpcija i apsorpcija. Adsorpcija je označena kao penetriranje leka u pakovni materijal. Rezultat je interakcije funkcionalnih grupa aktivne komponente i površine materijala za pakovanje. Može se sprečiti tretiranjem površine staklenih kontejnera, čime se mogu sprečiti jonske interakcije, ali ne može sprečiti interakcije aktivne komponente hidrofobne prirode. Apsorpcija se mnogo teže razvija u funkciji vremena i teže ju je kontrolisati nego adsorpciju. Najčešće se dešava kod aktivne komponente lipofilne prirode kada dolaze u kontakt sa materijalima amorfne strukture (polivinil hlorid) [6].
- c) Rizici curenja – ambalaža vrlo često sadrži aditive, koji mogu migrirati u izrađeni lek. Oni mogu izazvati nestabilnost preparata, pa čak mogu biti i toksični. To se može izbeći pravilnim odabirom materijala od koga je izrađena ambalaža [6].
- d) Druge nestabilnosti i fizičke inkompatibilije.

- Građenje helata i kompleksiranje molekula aktivnih supstanci u prisustvu polivalentnih katjona su procesi koji se mogu desiti u farmaceutskom preparatu izrađenom u bolničkoj apoteci, a njihova pojava može uticati i na rastvorljivost. Kompleksiranje može nastati između ekscipijensa (konzervans) i lekovite supstance.
- Promena boje izrađenog leka je takođe znak nestabilnosti, ali je to u osnovi posledica hemijske reakcije ili degradacije jedne ili više komponenata.

3.Mikrobiološka nestabilnost:

Uzrok ove nestabilnosti su obično početna, slučajna kontaminacija ili kontaminacija tokom čuvanja, što ukazuje na to da je narušen integritet pakovanja. Kod izrade lekova u bolničkoj apoteci, naročito sterilnih lekova (injekcija i infuzija), pored fizičko-hemijske stabilnosti važno je uvek raditi i mikrobiološke studije stabilnosti [7].

Faktori koji utiču na stabilnost preparata

1. pH vrednost– optimalna pH vrednost značajna je za rastvaranje i stabilnost, a samim tim i za biološku raspoloživost aktivne supstance. Ako postoje velike promene u pH vrednostima, to može izazvati degradacione procese u preparatu [8].
2. Surfaktanti – različite vrste surfaktanata, koriste se u farmaceutskim preparatima za poboljšanje rastvorljivosti lekovite supstance i stabilizaciju preparata, za zaštitu aktivne komponente od hidrolize i na taj način sprečavaju degradaciju preparata, ali imaju i negativne efekte jer se mogu nagraditi micle i smanjiti bioraspoloživost aktivne komponente [4].
3. Temperatura – jedan od najvažnijih faktora za stabilnost farmaceutskih preparata i zato je bitno navesti rezultate *studija stabilnosti* za određene temperature [1].
4. Kiseonik i svetlost – prisustvo kiseonika i uticaj svetlosti mogu biti kritični faktori za stabilnost lekovitih supstanci velike molekulske mase. Obično pravilan odabir primarne i sekundarne ambalaže obezbeđuje da ne dođe do infiltracije kiseonika, kao i dejstva svetlosti kod fotosenzitivnih aktivnih komponenti [4].
5. Kontejneri, unutrašnje pakovanje i materijali za izradu kontejnera – primarno pakovanje, odnosno sastav primarne ambalaže i njegov zatvarač, elementi su koji utiču na stabilnost gotovog leka. Kod sterilnih farmaceutskih oblika (injekcije i infuzije) kao jedan od elemenata pakovanja koriste se gumeni zapušaći koji imaju kompleksnu kombinaciju velikog broja sastojaka kao što

su: elastinomer (hlorbutil, brombutil), sredstvo za vulkanizaciju, ostale komponente (plastifikatori, antioksidansi, akceleratori, punioci, pigmenti, aktivatori, itd) [9]. Kao materijali za izradu kontejnera za parenteralne preparate mogu se koristiti:

- Staklo: otporno je na fizičke i hemijske promene. Stakleni kontejneri za farmaceutsku upotrebu su proizvodi od stakla namenjeni da budu u direktnom kontaktu sa farmaceutskim preparatima. Hemijska stabilnost staklenih kontejnera za farmaceutsku upotrebu izražava se pomoću hidrolitičke otpornosti. Stakleni kontejneri su klasifikovani prema svojoj hidrolitičkoj otpornosti. Za parenteralne preparate pogodni su stakleni kontejneri tipa I. Stakleni kontejneri tipa II su pogodni za kisele i neutralne vodene rastvore za parenteralnu primenu. Stakleni kontejneri tipa III su pogodni za nevodene preparate za parenteralnu primenu i praškove za parenteralnu primenu [9].
- Materijali na bazi polimera: kod korišćenja plastične ambalaže mora se obratiti pažnja na moguću pojavu adsorpcije/apsorpcije aktivnih i pomoćnih supstanci iz preparata, zatim na permeabilnost plastike za vlagu, kiseonik, ugljen-dioksid, kao i na razne aditive (antioksidansi, stabilizatori, plastifikatori, lubrikansi). Za izbor odgovarajućeg plastičnog kontejnera potrebno je poznavati punu proizvodnu formulu plastike, uključujući i sve materijale koji se dodaju tokom proizvodnje kontejnera [6, 9].
- Metali: ulaze u sastav materijala za izradu kontejnera za masti i kremove. U njihov sastav ulazi nekoliko različitih legura i aluminijum [6]. Metali mogu reagovati sa aktivnim komponentama, ili kontaminirati izrađene lekovite preparate. Preporuka je da se koriste kontejneri koji su sa unutrašnje strane obloženi internom oblogom npr. tankim slojem polimera [6].

Izrada protokola studija stabilnosti za lekove izrađene u uslovima bolničke apoteke

Kada se postavlja *studija stabilnosti* mora se napraviti protokol, koji će obezbediti da rezultati *studije stabilnosti* budu pouzdani i tačni.

Studija stabilnosti mora dokazati da svi parametri ispitivanja koji se određuju prema specifikaciji leka izrađenog u bolničkoj apoteci na početku i na kraju ispitivanja ispunjavaju zahteve specifikacije. U ovom radu biće navedeni osnovni elementi koje treba da sadrži protokol o stabilnosti i dat osnovni opis potrebnih podataka.

Podaci o leku izrađenom u uslovima bolničke apoteke na kome se sprovodi studija stabilnosti

Da bi se pristupilo izradi *protokola za studiju stabilnosti* leka izrađenog u uslovima bolničke apoteke, mora se poznavati ceo životni ciklus izrađenog leka. Počev

od osobina aktivne supstance i metoda ispitivanja, zatim preko razvoja formulacije, odabira kontaktne ambalaže pa do izrade i završnog ispitivanja izrađenog leka [10]. Potrebni su sledeći podaci:

- a) naziv izrađenog leka, farmaceutski oblik leka i tehnološki postupak izrade [11];
- b) podaci o aktivnoj supstanci izrađenog leka: proizvođač, dobavljač, veličina serije, pakovanje, serijski broj, specifikacija aktivne farmaceutske supstance, sertifikat analize aktivne farmaceutske supstance [10];
- c) osobine pomoćnih supstanci u izrađenom leku i podaci o njima;
- d) osobine i podaci o kontejnerima i materijalu za pakovanje u koji je pakovan izrađeni lek, (opis mora sadržati i podatke o zatvaračima, tj. o njihovoj prirodi i sastavu koji moraju biti jasno definisani)
- e) ukoliko postoji sekundarna ambalaža, dati osnovne podatke o njoj.

Broj testova

Studije stabilnosti treba sprovesti na tri uzastopne serije jednog izrađenog leka. U svakoj izradenoj seriji na kojoj se sprovodi *studija stabilnosti* moraju se testirati najmanje tri uzorka, da bi se obezbedio minimum od tri nezavisna merenja.

Uslovi čuvanja

1. Temperatura

Sobna temperatura – ukoliko je poznato da je aktivna supstanca stabilna u odnosu na promenu temperature, testiranje se izvodi na temperaturama bliskim 25 °C, te se ispitivanje izvodi na sobnoj temperaturi, uz redovno beleženje vrednosti za temperaturu. Na kraju *studije stabilnosti* zabeležiti temperturni opseg tokom studija. Ukoliko postoji mogućnost korišćenja klimatske komore, uzorke treba čuvati pod uslovima koje preporučuju ICH smernice $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ [2].

Temperature od 2 °C do 8 °C (frižider) – ukoliko literurni podaci preporučuju hlađenje ili navode da je aktivna komponenta termonestabilna ili, ako je dokazano da sprovedeno ispitivanje izvedeno na 25 °C pokazuje brzu degradaciju aktivne komponente, tada se *studija stabilnosti* mora izvesti na 5 °C.

2. Svetlost

Ukoliko postoje podaci da je aktivna komponenta osetljiva na svetlost, testovi se sprovode u odgovarajućem pakovanju (tamna boca, zamućena boca...) i pod odgovarajućim uslovima, zaštićeno od svetlosti. Ukoliko ne postoje literurni podaci o fotosenzitivnosti aktivne komponente preporučuje se primena ambijentalne svetlosti dan/noć [5].

Fotohemijska degradacija može se dogoditi za vreme izrade, čuvanja ili upotrebe farmaceutskog preparata. Najčešće se radi o primarnoj fotohemijskoj degradaciji koja se dešava kada se talasna dužina upadne svetlosti nalazi u opsegu talasne dužine apsorpcije aktivne komponente farmaceutskog preparata. Zbog toga se mora se voditi računa o uslovima izrade, čuvanja i transporta, u pogledu uticaja svetlosti, tokom izvođenja *studije stabilnosti* [2].

Trajanje studija stabilnosti

Za uobičajenu bolničku praksu preporučeno je raditi *studije stabilnosti* u realnom vremenu, uz ograničenje roka upotrebe na godinu dana, [1].

Tačke uzorkovanja/frekvencija uzorkovanja

Uzorkovanje na početno vreme (T0) je uobičajeno, jer služi kao polazna tačka. Izvodi se neposredno nakon izrade preparata.

Nakon toga, tačke uzorkovanja se računaju u zavisnosti od maksimalnog roka upotrebe za bolničke uslove. Preporučeno je najmanje 5 tačaka uzorkovanja između početne tačke T0 i maksimalnog roka trajanja [1, 2].

Ukoliko se očekuje da je izrađeni preparat nestabilan, treba povećati učestalost uzorkovanja. Ukoliko rezultati *studije stabilnosti* ukazuju na brze promene aktivne supstance u izrađenom preparatu, testiranje treba ponoviti sa kraćim rokom upotrebe i većom frekvencijom uzorkovanja, kao što je prikazano u Tabeli I.

Tabela I Učestalost uzorkovanja u funkciji trajanja *studije stabilnosti*

Table I Sampling frequencies proposed as function of *Stability study* durations

Početno vreme (T0)	Vreme uzorkovanja							Ukupno trajanje
0			6 h	12 h	24 h	72 h	5 d	7 d
0			24 h	48 h	7 d	15 d	22 d	30 d
0		24 h	75 h	7 d	15 d	30 d	2 m	3 m
0		24 h	7 d	15 d	30 d	2 m	3 m	6 m
0	24 h	7 d	30 d	2 m	3 m	6 m	9 m	12 m

h – sat, d – dan, m – mesec
h – hours, d – days, m – months

Zapremina uzorka

Zapremina koja će biti uzeta za analizu zavisi od pakovanja izrađenog leka, njegove upotrebe (pojedinačna doza, višedozno pakovanje) i količine koja je potrebna za analizu [10].

Vrste ispitivanja koje su potrebne

Najznačajnije je tokom *studije stabilnosti* pratiti sadržaj aktivne komponente i sadržaj degradacionih proizvoda. Ostale analize izvode se u zavisnosti od farmaceutskog oblika na kojem se sprovodi *studija stabilnosti* [9].

U slučaju sterilnih preparata fizičko-hemografska *studija stabilnosti* mora biti dopunjena mikrobiološkom studijom stabilnosti, odnosno ispitivanjem sterilnosti [11].

Primer iz prakse – studija slučaja

U ovom radu naveden je primer *ispitivanja stabilnosti* na izrađenom leku *Natrii chloride concentratum ad infudibila 10 %, 300 mL*, izrađenog u uslovima bolničke apoteke [12]. Hipertoni rastvor natrijum-hlorida predstavlja alternativni rastvor za lečenje hipovolemijskog šoka, koji povećanjem osmolalnosti plazme i stvaranjem visokog osmotskog gradijenta dovodi do povlačenja tečnosti iz intersticijuma i intraćelijskog prostora u intravaskularni [13]. Na ovaj način se povećava volumen u intravaskularnom prostoru za dva do četiri puta više od volumena infudovanog rastvora [13]. Njegov efekat je kratkotrajan zbog sledstvene redistribucije, a prednost je što se s malom količinom rastvora može postići brzo popravljanje hemodinamike [13]. Da bi se efekat davanja ovog rastvora produžio, obično se kombinuje sa nekim koloidnim rastvorima (Dextran i HES). Pored ovih povoljnih efekata postoje i njegovi negativni mogući efekti, kao što su hipernatrijemija, hiperhloremija, metabolička acitoza, hemoliza itd [14].

Za potrebe pacijenata u bolničkoj apoteci izrađuje se koncentrovani rastvor natrijum-hlorid 10 % za infuziju.

U Tabeli II prikazana je Specifikacija za farmaceutski preparat *Natrii chloride concentratum 10 %, 300 mL*.

Tabela II. Primer iz prakse: Specifikacija gotovog proizvoda koncentrovanog rastvora natrijum-hlorida

Table II. Example from the practice: Specification of the final product of sodium chloride concentrated solution

SPECIFIKACIJA GOTOVOG PROIZVODA

Naziv proizvoda: ***Natrii chloride concentratum 10%, 300 mL***

Koncentrovani rastvor natrijum hlorida

A: Opis proizvoda

R.br.	Opis	Napomena
1.	Proizvod Natrijum hlorid 10 % rastvor 300 mL, u boci za infuziju od 300 mL. Na^+ 1,71 mol L ⁻¹ , Cl^- 1,71 mol L ⁻¹ Osmotska vrednost 3,42 Osm L ⁻¹	
2.	Proizvodač Služba za farmaceutsku delatnost i snabdevanje KCS Odeljenje za izradu infuzionih i injekcionih rastvora – Sterilizacija Višegradska 26, Beograd, Srbija	

B: Uputstvo za uzorkovanje i ispitivanje/referenca

R.br.	Parametar	Opis/Referenca	Napomena
1.	Uputstvo za uzorkovanje	UP007	
2.	Referenca za ispitivanje	Interni propis prema, Ph. Eur. 6	

C: Kvalitativni i kvantitativni zahtevi

R.br.	Parametar	Opis/Granice	Metoda
1.	Osobine	Bistrar, bezbojan rastvor	Vizuelno
2.	Identifikacija - natrijuma - hlorida	pozitivna pozitivna	Ph. Eur. 6
3.	Sadržaj Natrijum hlorida	95,0 % - 105,0 % 95,0 – 105,0 g L ⁻¹ 1,62 – 1,79 mol L ⁻¹	Ph. Eur. 6
4.	pH vrednost	4,5 – 7,0	Ph. Eur. 6
5.	Ispitivanje ispravnosti punjenja	ne manje od 300 mL	Ph. Eur. 6
6.	Ispitivanje mehaničkih onečišćenja	čestice ispod granice vidljivosti	Ph. Eur. 6
7.	Sterilnost	sterilan	Ph. Eur. 6
8.	Bakterijski endotoksini	Ne više od 0,25 I.J. endotoksa /mL	Ph. Eur. 6

Za obezbeđenje kvaliteta leka izrađenog u uslovima bolničke apoteke urađena je studija stabilnosti za farmaceutski preparat Natrii chloride concentratum 10 %, 300 mL. Na osnovu rezultata ispitivanja stabilnosti potvrđen je rok upotrebe navedenog infuzionog rastvora.

U Tabeli III prikazani su rezultati studija stabilnosti Natrii chloride concentratum 10 %, 300 mL

Tabela III Validacija roka upotrebe Natrii chloridum concentrata 10 %, 300 mL

Table III Expiration date Natrii chloridum concentrata 10 %, 300 mL validation

Serija	Datum izrade	Rezultati	Datum rekontrole	Rezultati rekontrole
25112009	25. 11. 2009.	I uzorak 100,30 %; pH 5,59 II uzorak 100,19 %; pH 5,55 III uzorak 100,42 %; pH 5,56 Srednja vrednost: 100,31 %pH 5,57 Bakterijski endotoksini: odgovara Sterilnost : odgovara	26. 11. 2009. 24 h 02. 12. 2009. 7 d 25. 12. 2009. 1 m 25. 01. 2010. 2 m 26. 02. 2010. 3 m 26. 05. 2010. 6 m 25. 08. 2010. 9 m 26. 11. 2010. 12 m	I uzorak 100,33 %; pH 5,57 II uzorak 100,28 %; pH 5,58 III uzorak 100,31 %; pH 5,58 I uzorak 100,23 %; pH 5,60 II uzorak 100,24 %; pH 5,62 III uzorak 100,33 %; pH 5,54 I uzorak 100,38 %; pH 5,62 II uzorak 100,41 %; pH 5,71 III uzorak 100,53 %; pH 5,73 I uzorak 100,44 %; pH 5,88 II uzorak 100,90 %; pH 5,89 III uzorak 100,75 %; pH 5,71 I uzorak 100,40 %; pH 5,81 II uzorak 100,22 %; pH 5,79 III uzorak 100,31 %; pH 5,81 I uzorak 100,51 %; pH 5,85 II uzorak 100,23 %; pH 5,82 III uzorak 100,80 %; pH 5,79 I uzorak 100,47 %; pH 5,80 II uzorak 100,89 %; pH 5,78 III uzorak 100,22 %; pH 5,90 I uzorak 100,58 %; pH 5,89 II uzorak 100,92 %; pH 5,91 III uzorak 100,65 %; pH 5,72 Srednja vrednost: 100,47 % pH 5,74 Bakterijski endotoksini: odgovara Sterilnost : odgovara

Serija	Datum izrade	Rezultati	Datum rekontrole	Rezultati rekontrole
18122009	18. 12. 2009.	<p>I uzorak 99,95 %; pH 5,52 II uzorak 99,97 %; pH 5,56 III uzorak 100,34 %; pH 5,56</p> <p>Srednja vrednost: 100,08 % pH 5,55</p> <p>Bakterijski endotoksi: odgovara</p> <p>Sterilnost : odgovara</p>	21. 12. 2009. 28. 12. 2009. 18. 01. 2010. 19. 02. 2010. 19. 03. 2010. 18. 06. 2010. 20. 09. 2010. 20. 12. 2010.	I uzorak 99,99 %; pH 5,58 II uzorak 100,09 %; pH 5,53 III uzorak 100,31 %; pH 5,61 I uzorak 100,13 %; pH 5,59 II uzorak 99,89 %; pH 5,60 III uzorak 99,91 %; pH 5,53 I uzorak 99,98 %; pH 5,62 II uzorak 100,33 %; pH 5,59 III uzorak 100,21 %; pH 5,64 I uzorak 100,34 %; pH 5,65 II uzorak 100,44 %; pH 5,60 III uzorak 100,32 %; pH 5,67 I uzorak 100,30 %; pH 5,70 II uzorak 99,79 %; pH 5,58 III uzorak 100,23 %; pH 5,61 I uzorak 100,39 %; pH 5,66 II uzorak 100,51 %; pH 5,61 III uzorak 100,32 %; pH 5,75 I uzorak 99,89 %; pH 5,71 II uzorak 100,01 %; pH 5,73 III uzorak 100,13 %; pH 5,67 I uzorak 100,12 %; pH 5,66 II uzorak 99,87 %; pH 5,76 III uzorak 100,02 %; pH 5,79 <p>Srednja vrednost: 100,15 % pH 5,64</p> <p>Bakterijski endotoksi: odgovara</p> <p>Sterilnost : odgovara</p>

Serijski broj	Datum izrade	Rezultati	Datum rekontrole	Rezultati rekontrole
14012010	14. 01. 2010.	I uzorak 101,10 %; pH 5,92 II uzorak 101,03 %; pH 5,94 III uzorak 100,76 %; pH 5,88 Srednja vrednost: 100,96 % pH 5,91 Bakterijski endotoksini: odgovara Sterilnost : odgovara	15. 01. 2010. 25. 01. 2010. 15. 01. 2010. 15. 03. 2010. 16. 04. 2010. 16. 07. 2010. 15. 10. 2010. 17. 01. 2011.	I uzorak 101,28 %; pH 5,71 II uzorak 101,28 %; pH 5,78 III uzorak 100,91 %; pH 5,78 I uzorak 101,01 %; pH 5,78 II uzorak 101,18 %; pH 5,80 III uzorak 101,00 %; pH 5,81 I uzorak 100,98 %; pH 5,71 II uzorak 101,11 %; pH 5,81 III uzorak 101,03 %; pH 5,73 I uzorak 101,46 %; pH 5,89 II uzorak 101,29 %; pH 5,91 III uzorak 101,34 %; pH 5,72 I uzorak 100,34 %; pH 5,65 II uzorak 100,44 %; pH 5,60 III uzorak 100,32 %; pH 5,67 I uzorak 100,48 %; pH 5,71 II uzorak 101,51 %; pH 5,68 III uzorak 100,51 %; pH 5,61 I uzorak 101,47 %; pH 5,82 II uzorak 100,58 %; pH 5,62 III uzorak 101,67 %; pH 5,71 I uzorak 101,38 %; pH 5,63 II uzorak 101,39 %; pH 5,58 III uzorak 101,01 %; pH 5,79 Srednja vrednost: 101,04 % pH 5,73 Bakterijski endotoksini: odgovara Sterilnost : odgovara

Zaključak

U ovom radu opisan je pristup pri izvođenju *studija stabilnosti* za lekove izrađene u galenskoj laboratoriji bolničke apoteke. Uzimajući u obzir specifičnosti izrade i načina primene ovih lekova, predložen je protokol pogodan za praćenje stabilnosti, prikazan na primeru farmaceutskog preparata *Natrii chloride concentratum 10 %, 300 mL*, koji je izrađen u uslovima bolničke apoteke. Urađena je *studija stabilnosti* navednog preparata u toku predviđenog roka upotrebe i pokazano da je preparat stabilan 12 meseci. Na osnovu ispitivanja stabilnosti može se zaključiti da su *studije stabilnosti* od velike

važnosti u bolničkoj praksi i da daju značajne podatke o kvalitetu proizvedenog farmaceutskog preparata i o njegovom roku upotrebe.

Literatura

1. French Society of Clinical Pharmacy (SFPC). Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmosphere (GERPAC). Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations; 1st Edition-October 2013:9-17.
2. International Conference on Harmonisation. Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products (ICH, Q1A (R2); 2003.
3. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations, Geneva, 2002.
4. Trissel LA, Attwood D. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. The Cancer Bulletin. 1990; 42:393-398.
5. International Conference on Harmonisation. Photostability Testing of New Drug Substances and Products (ICH, Q1B); 1996.
6. European Medicine Agency (EMEA). Committee for medicinal products for human use (CHMP) 4359/03. Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP)205/04. Guideline on plastic immediate packing materials. London, 19 May 2005.
7. Oldham GB. Formulation and stability of cefuroxime eye-drops. Int J Pharm Pract. 1991; 1: 19-22.
8. Barberi Hoyob M, Watelet M, Merlin JL, Bleger C, Schroder B. Stability of newly-formulated 5 fluorouracil solutions. Bull Canc. 1995; 82(12): 1025-31.
9. European Pharmacopoeia 6th Edition, Strasborg: Council of Europe, 2007; 329-376, 707-741.
10. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova. Službeni glasnik RS br.10/2012.
11. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS 30/2010:16-17.
12. Formulae Magistralis et Reagentia. Savez farmaceutskih društava Jugoslavije, Beograd, 1979.
13. Bumbaširević V., i sar. Hemoragijski šok. Acta chirurgica Iugoslavica, 2007; 54(1):63-70.
14. Šoškić LJ., i sar. Efekat infuzije hipertono-hiperonkotskog rastvora na perfuziju tkiva tokom operacije abdominalne aorte. Vojnosanitetski pregled. 2007;64(10):685-689.,

Estimation of stability of hospital liquid steril pharmaceutical preparations

Jovovic Marija*

Clinical Center of Serbia, Pharmacy and Medical Supplies, Visegradska 26,
11000 Belgrade, Serbia

Coresponding author: e-mail: mj0602@gmail.com

Summary

Appropriate stability of medicines prepared in hospital conditions should be provided in order to ensure that medicines has suitable quality, safety and terapeutical efficiency. A stability study, based on a certain protocol, must be done for the medicine made in the pharmaceutical conditions to confirm its stability. The results of the study must be precise and reliable, and they must provide enough information on the stability of the product made in the pharmaceutical conditions. The elementary causes of medicine instability, as well as the description of the protocol for examining the stability of the medicines made in pharmaceutical conditions will be given in this research. A stability study of sterile concentrated solution of natrii chloridi, which contains $\text{Na}^+ 1,71 \text{ molL}^{-1}$ i $\text{Cl}^- 1,71 \text{ molL}^{-1}$.will be shown as an example. Stability study was perfomred on three consecutive batches of medicines and on the basis of the obtained results conclusion about drug stability was made.

Key words: Stability of medicines prepared in hospital conditions,
the protocol of stability, stability study.

Farmaceutsko-tehnološki aspekt i mogućnosti primene transdermalnih flastera u pedijatriji

Ljiljana Đekić*, Sanja Živković, Marija Primorac

* Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za Farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Primena lekova preko kože u cilju postizanja sistemskog delovanja je jednostavna i neinvazivna, što je za pedijatrijske pacijente pogodnija alternativa u poređenju sa uzimanjem *per os* i parenteralno. Korišćenjem transdermalnih flastera obezbeđuje se kontrolisano oslobođanje lekovite supstance uz smanjenje učestalosti primene i povećanje adherence pacijenata. Američka agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA) je 2006. godine odobrila upotrebu transdermalnog flastera sa metilfenidatom, koji je dizajniran za pedijatrijsku populaciju. Transdermalni flasteri sa opioidnim analgeticima (fentanil, buprenorfín), klonidinom, skopolaminom, tulobuterolom, estrogenima i nikotinom su razvijeni za primenu kod odraslih pacijenata, a registrovani su i za primenu kod dece određenog uzrasta i/ili su u literaturi opisane kliničke studije ili primeri iz prakse u kojima su korišćeni van upotrebnе licence (*off label drug use*) u pogledu uzrasta pacijenta, doze i/ili indikacije. Donošenjem *Uredbe Evropske zajednice (EC) 1901/2006 za medicinske proizvode za primenu u pedijatriji* i *Smernica za farmaceutski razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu (Guideline EMA/CHMP/QWP/805880/2012)*, ukazano je na neophodnost da se u razvoju transdermalnih flastera pažljivo razmotre: specifičnosti u pogledu razvijenosti i varijabilnosti barijerne funkcije kože, izbor pomoćnih supstanci uz sagledavanje njihovog potencijala za iritaciju ili senzibilizaciju kože, raspon količina lekovite supstance koja se oslobođi po jedinici vremena i površina sa koje se vrši oslobođanje lekovite supstance, odnosno, veličina transdermalnog flastera, koji bi trebalo da budu odgovarajući da se zadovolje individualne terapijske potrebe dece različitog uzrasta.

Ključne reči: transdermalna primena lekovitih supstanci; formulacija transdermalnih flastera; pedijatrijski pacijenti; Uredba Evropske zajednice (EC) 1901/2006; Smernice EMA/CHMP/QWP/805880/2012

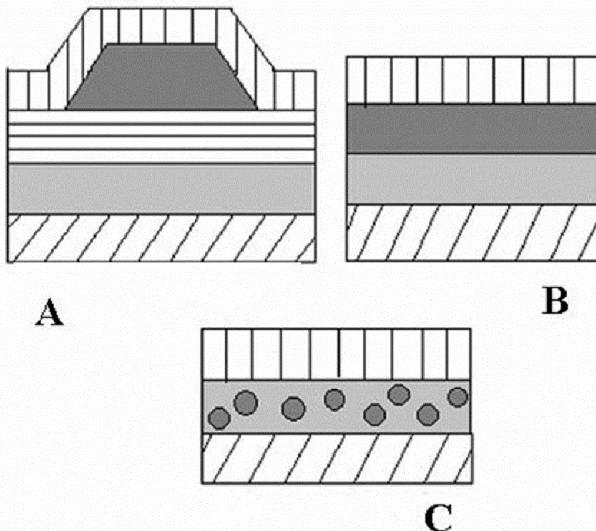
1. Uvod

Farmaceutski preparati za pedijatrijske pacijente se uobičajeno primenjuju *per os* ili parenteralno, međutim, drugi putevi primene, kao što su transdermalni, nazalni, bukalni, sublingvalni i rektalni, mogu imati različite prednosti [1-4]. Transdermalna primena je alternativni put kojim se mogu postići terapijske koncentracije lekovitih supstanci u sistemskoj cirkulaciji, pri čemu se izbegavaju interakcije leka sa gastrointestinalnim traktom (GIT) i eliminisanje uticaja hrane, pH i enzima na njegovu stabilnost i apsorpciju i metabolička degradacija u jetri. Novorođenčad, odojčad i deca mlađa od 5 godina ne mogu da gutaju čvrste farmaceutske oblike (tablete, kapsule), a često nije moguće injektovanje potrebnog volumena parenteralnog preparata, dok je primena lekova preko kože jednostavna i bezbolna. Pasivna transdermalna isporuka moguća je kod ograničenog broja lekovitih supstanci koje se primenjuju u niskim terapijskim dozama i imaju odgovarajuće fizičkohemiske osobine ($\text{Mr} < 500 \text{ Da}$, $\log P 3 - 5$) [5]. Količine lekovitih supstanci koje se mogu pasivnom difuzijom isporučiti preko kože su generalno niske, ali to ne predstavlja ograničenje kod pedijatrijske populacije, jer su terapijske doze za decu niže nego za odrasle pacijente. Transdermalni flasteri su farmaceutski oblici koji se primenjuju na neoštećenu kožu i isporučuju aktivnu supstancu u sistemsku cirkulaciju, konstantnom brzinom tokom više sati ili dana. Na ovaj način je omogućeno produženo održavanje terapijskog nivoa lekovite supstance u plazmi uz smanjenje učestalosti primene i neželjenih efekata, čime se postiže povećanje stepena adherence. Važne prednosti ovog farmaceutskog oblika, sa aspekta primene kod dece, su mogućnost relativno brzog prekida terapije uklanjanjem sa kože i eliminisanje problema koji su povezani sa rekonstituisanjem peroralnih i parenteralnih preparata, rasipanjem tokom primene ili neprijatnim ukusom [4, 6, 7]. Transdermalni flasteri sa metilfenidatom, fentanilom, hioscinom (skopolaminom), tulobuterolom i nikotinom registrovani su za tretman odgovarajućih indikacija kod odraslih pacijenata i za pedijatrijske pacijente određenog uzrasta. U stručnoj literaturi opisani su klinička istraživanja i/ili slučajevi iz prakse kada su primenjeni buprenorfinski estrojeni i klonidin u ovom farmaceutskom obliku kod dece. U ovom radu je predstavljen farmaceutsko-tehnološki aspekt ovih lekova i prikazane su mogućnosti njihove primene u pedijatriji, kao i specifičnosti u pogledu dizajna transdermalnih flastera i transdermalne isporuke lekovitih supstanci kod ove kategorije pacijenata.

2. Karakteristike transdermalnih flastera koji se mogu primenjivati u pedijatriji

Transdermalni flasteri su savitljivi farmaceutski preparati različitih veličina koji sadrže jednu ili više lekovitih supstanci i namenjeni su za primenu na neoštećenu kožu sa ciljem da lekovita/e supstanca/e dospe/ju u sistemsku cirkulaciju, nakon prolaska kroz kožnu barijeru. Imaju u svom sastavu spoljni (pokrovni) sloj, koji je nepropustljiv

za lekovitu/e supstancu/e i vodu i štiti preparat tokom nošenja, i zaštitni sloj koji se skida pre primene (lepljenja) flastera na kožu. Uobičajene pomoćne supstance u transdermalnim flasterima su: stabilizatori, solubilizatori i supstance koje modifikuju brzinu oslobađanja lekovite supstance ili poboljšavaju transdermalnu/perkutanu apsorpciju [8]. U zavisnosti od dizajna i mehanizma kojim se kontroliše oslobađanje aktivne supstance, razlikuju se dva osnovna tipa transdermalnih flastera: *matriksni tip i tip rezervoara sa membranom* ([Slika 1A-B](#)).



- Membrana koja kontroliše brzinu oslobađanja lekovite supstance**
- Zaštitni sloj**
- Potporni sloj**
- Rezervoar sa lekovitom supstancom**
- Adhezivni sloj**

Slika 1. Osnovni delovi transdermalnih flastera: matriksnog tipa (A), tipa rezervoara sa membranom (B) i tipa mikrorezervoara (C) [9].

Figure 1. The basic components of transdermal patches: a matrix-type (A), a reservoir type with a membrane (B), and a microreservoir type (C) [9].

Transdermalni flasteri matriksnog tipa mogu da budu u obliku jednoslojnog ili višeslojnog, čvrstog ili polučvrstog matriksa, čiji sastav i struktura određuju brzinu difuzije lekovite/ih supstance/i u kožu. Matriks može da sadrži adhezivne materije koje omogućuju lepljenje flastera za kožu. Kod transdermalnih flastera matriksnog tipa

lekovita supstanca je dispergovana u hidrofilnom ili lipofilnom polimeru ili adhezivu, koji kontroliše njeno oslobađanje. Transdermalni flasteri mogu da imaju rezervoar polučvrste konzistencije koji sa jedne strane ima poroznu membranu (npr. od celuloze ili silikonska membrana) koja kontroliše oslobađanje i difuziju lekovite supstance/i iz preparata. Membranski transdermalni flasteri mogu da imaju adhezivne materije na određenim delovima membrane, na celoj površini membrane ili samo na spoljnom omotaču oko ivice membrane [8].

Difuzija lekovite supstance oslobođene iz transdermalnih flastera odigrava se pasivno, u pravcu koncentracionog gradijenta, u skladu sa *Fick-ovim zakonom*:

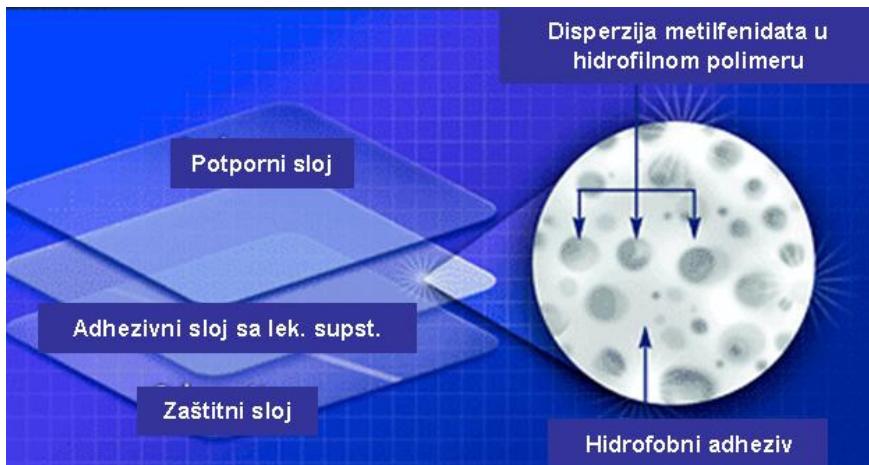
$$\frac{dM}{dt} = \frac{D\Delta C}{h}$$

gde je dM/dt brzina difuzije lekovite supstance kroz *stratum corneum* po jedinici njegove površine (fluks) u stanju ravnoteže, D je koeficijent difuzije ili difuzivnost molekula lekovite supstance, ΔC je koncentracioni gradijent kroz *stratum corneum*, odnosno razlika koncentracija u preparatu i u površinskom sloju kože, K predstavlja koeficijent raspodele lekovite supstance između kože i preparata, a h je debljina *stratum corneum*-a. Brzina oslobađanja lekovite supstance iz rezervoara zavisi od poroznosti, permeabilnosti i debljine membrane, i eventualno sastava i debljine sloja adheziva. Transdermalni flasteri matriksnog tipa su jednostavnijeg dizajna i obično su tanji od onih sa rezervoarom, pa su estetski prihvatljiviji, ali je izbor pomoćnih supstanci, pre svega adheziva, izuzetno komplikovan, budući da ovaj sloj mora da obezbedi kontrolisano oslobađanje lekovite supstance i prijanjanje za kožu. Noviji tip transdermalnih flastera, koji se u stručnoj literaturi opisuju kao „*mikrezervoari*”, sadrže lekovitu supstancu koja je rastvorena u matriksu hidrofilnog polimera (poliakrilati), koji se disperguje u pogodnom hidrofobnom polimeru (silikonski elastomeri) u vidu mikroskopskih kapljica ([Slika 1C](#)). Rastvorljivost aktivne supstance u hidrofobnom polimeru je znatno manja. Na ovaj način se postiže koncentracija presićenja lekovite supstance i obezbeđuje visok koncentracioni gradijent za difuziju u/kroz kožu. Brzina oslobađanja reguliše se odnosom udela hidrofilnog i hidrofobnog polimera i lekovite supstance [7, 9, 10].

Na svetskom tržištu trenutno je dostupan samo metilfenidat transdermalni flaster (*Daytrana®*, Noven Therapeutics, SAD) koji je dizajniran isključivo za pedijatrijsku primenu. Transdermalni flasteri sa fentanilom, hioscinom (skopolaminom), tulobuterolom i nikotinom su dizajnirani za upotrebu kod odraslih pacijenata, a registrovani su i za tretman odgovarajućih indikacija i kod pedijatrijskih pacijenata određenog uzrasta. U stručnoj literaturi su opisani slučajevi neautorizovane upotrebe transdermalnih flastera sa buprenorfinom, klonidinom i estradiolom [6, 11].

2.1. Metilfenidat transdermalni flaster

Razvoj transdermalnog flastera Daytrana® (Noven Therapeutics, SAD) bazira se na patentiranoj tehnologiji DOT Matrix®. To je flaster tipa mikrorezervoara ([Slika 2](#)).



Slika 2. Shematski prikaz strukture transdermalnog flastera Daytrana® i SEM mikrografija adhezivnog sloja sa lekovitom supstancom.

Figure 2. Schematic representation of the structure of a transdermal patch Daytrana® and a SEM micrograph of the adhesive layer with the drug substance.

Metilfenidat je rastvoren u matriksu akrilatnog adheziva, koji je dispergovan u silikonskom adhezivu, u kome je rastvorljivost aktivne supstance znatno manja [12, 13]. Dostupno je četiri Daytrana® flastera koji se razlikuju u pogledu nominalne brzine oslobađanja aktivne supstance (10 mg/9 h (1,1 mg/h), 15 mg/9 h (1,6 mg/h), 20 mg/9 h (2,2 mg/h) i 30 mg/9 h (3,3 mg/h)), odnosno, veličine (12,5 cm²; 18,75 cm²; 28,0 cm²; i 37,5 cm²). Zaštitni sloj je od poliestra obloženog fluoropolimerom, a spoljašnji potporni sloj je od poliestar/etilenvinilacetatnog laminata [14].

Ovaj transdermalni flaster je inicijalno odobren za terapiju hiperkinetskog sindroma sa poremećajem pažnje (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) kod dece uzrasta 6 - 12 godina, a od 2010. godine za terapiju ovog poremećaja i kod adolescenata uzrasta 13 - 17 godina [15]. Upotreba transdermalnog flastera sa metilfenidatom u pedijatriji još uvek nije razmatrana od strane Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency, EMA). Britanske nacionalne formule za decu (BNF for Children, BNFC) propisuju metilfenidat za tretman ADHD u obliku tableta, tableta sa produženim oslobađanjem i kapsula [3]. Terapija metilfenidatom prednjači u okviru farmakološkog tretmana ovog poremećaja, čija je prevalenca 5 – 10% kod dece i

2,4 – 5% kod adolescenata [3, 12, 16, 17]. Metilfenidat (Mr 233,31 g/mol; logP 1,47 – 2,25) je lekovita supstanca sa kratkim poluvremenom eliminacije ($t_{1/2}$ 1 – 3 h)¹. Flaster se primenjuje jednom dnevno na koži u predelu kuka i skida posle 9 h. Delovanje nastupa već posle 2 h od postavljanja flastera, a maksimalna koncentracija lekovite supstance u plazmi postiže se za 7 – 9 h. Upotreboom metilfenidat transdermalnog flastera postiže se održavanje terapijske koncentracije aktivne supstance u plazmi tokom 24 h, za razliku od preparata za peroralnu primenu, koji se moraju primenjivati više puta dnevno [13, 17].

2.2. Fentanil transdermalni flasteri

Fentanil (Mr 336,5 g/mol; logP 3,82 - 4,12; $t_{1/2}$ 7 h)² je potentan agonist μ opioidnih receptora. Sintetisan je 1960-tih godina kao alternativa morfinu, ali je od njega jači oko 80 puta [18]. Razvijen je veći broj terapijski ekvivalentnih transdermalnih flastera sa fentanilom tipa rezervoara i matriksa (Tabela I).

Tabela I Sastav fentanil transdermalnih flastera

Table I Composition of the fentanyl transdermal patches

Zaštićeno ime	Proizvodač	Brzina oslobadanja lekovite supstance ($\mu\text{g}/\text{h}$)	Tip transdermalnog flastera	Pomoćne supstance
Durogesic DTrans [®] ³	Janssen Pharmaceutica, Belgija	12; 25; 50; 75; 100	Matriks	Potporni sloj: polietilentetraftalat (PET)/etilenvinilacetat (EVA) kopolimer Adhezivni sloj: poliakrilat Zaštitni sloj: silikonizovani poliestar
Fentalis [®] Reservoir ⁴	Sandoz, Švajcarska	75	Rezervoar sa membranom	Okluzivni potporni sloj: PET/EVA kopolimer Rezervoar: etanol 96%, hidroksietilceluloza, voda, prečišćena Membrana: EVA kopolimer Adhezivni sloj: silikonski adheziv Zaštitni sloj: PET

¹ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00422>

² <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00813>

³ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17086>

⁴ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21735>

Zaštićeno ime	Proizvođač	Brzina oslobadanja lekovite supstance ($\mu\text{g}/\text{h}$)	Tip transdermalnog flastera	Pomoćne supstance
Fencino ^{® 5}	Dallas Burston Ashbourne, Velika Britanija	12; 25; 50; 75; 100	Matriks	Matriks: uljani ekstrakt Aloe vera (sojino ulje), kolofonijum, poli(2-etylheksilakrilat, vinilacetat) (50:50) Zaštitni sloj: PET, silikonizovani poliestar Poleđina flastera: PET
Victanyl ^{® 6}	Actavis, SAD	25	Matriks	Adhezivni sloj: poliakrilat Poleđina flastera: polipropilen Zaštitni sloj: silikonizovani PET
Osmanil ^{® 7}	Actavis, SAD	25	Matriks	Adhezivni sloj: poliakrilat Poleđina flastera: polipropilen Zaštitni sloj: silikonizovani PET
Mezolar ^{® 8}	Sandoz, Švajcarska	75	Matriks	Zaštitna folija: silikonizovani PET Adhezivni matriks: akrilvinilacetat kopolimer Zaštitni sloj: PET
Matrifen ^{® 9}	Takeda, Japan	12; 25; 50; 75; 100	Matriks sa membranom	Matriks: dipropilenglikol, hidroksipropilceluloza, dimetikon, silikonski adhezivi Membrana: EVA Poleđina flastera: PET Zaštitni sloj: poliestar obložen fluoropolimerom

Prvi fentanil transdermalni flaster Durogesic[®] (Alza Corporation, SAD) odobren je od strane FDA 1990. godine. Sadrži rezervoar sa rastvorom fentanila u etanolu koji je geliran hidroksietilcelulozom, iz koga se supstanca preko membrane oslobađa kontinuirano tokom 72 h brzinom koja iznosi od $25 - 100 \mu\text{g}/\text{h}$ kod flastera različitih veličina ($10 - 40 \text{ cm}^2$). Prekriva ga adhezivni sloj koji inicijalno ne sadrži aktivnu supstancu, a tokom lagerovanja deo supstance se iz rezervoara raspodeljuje i u ovaj sloj flastera i predstavlja inicijalnu dozu¹⁰.

⁵ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25007>

⁶ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21566>

⁷ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26763>

⁸ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28418>

⁹ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19278>

¹⁰ <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06687-13-001.pdf>

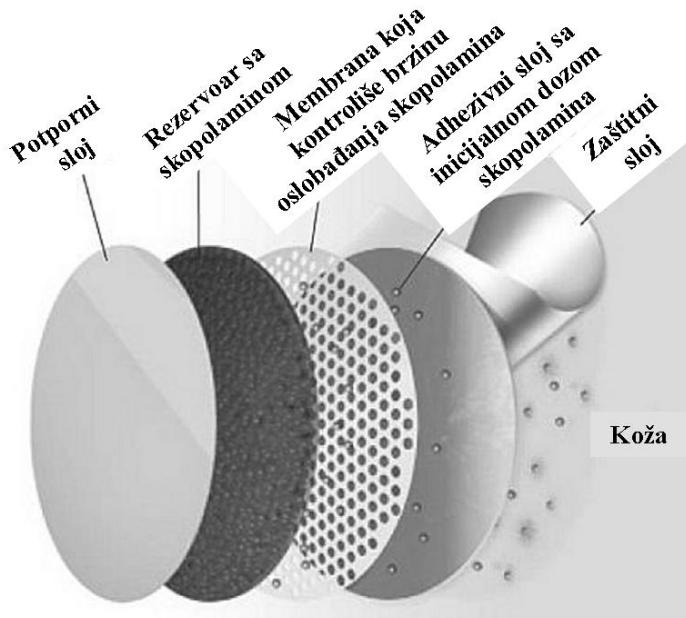
Većina fentanil transdermalnih flastera drugih proizvođača su tipa matriksa i sadrže polimerni matriks sa lekovitom supstancom, adheziv, potporni sloj i zaštitni film, a u nekim slučajevima, samo sloj adheziva sa lekovitom supstancom između potpornog sloja i zaštitne folije ([Tabela I](#)). Izbor adheziva značajno utiče na brzinu oslobođanja fentanila i na primer, opada prema sledećem redosledu: adhezivi od akrilata > silikonski adhezivi > poliizobutilen [19]. Matrifén® je transdermalni flaster tipa mikrorezervoara koji sadrži disperziju rastvora fentanila u dipropilenglikolu u silikonskom matriksu uz dodatak membrane od etilvinilacetata koja kontroliše brzinu oslobođanja lekovite supstance ([Tabela I](#)) [20]. Transdermalni flasteri matriksnog tipa su dizajnirani u širem rasponu doza, odnosno, mogu da sadrže fentanil i u nižim dozama, što je pogodno za prilagođavanje doziranja za pedijatriju.

Transdermalni flasteri sa fentanilom su indikovani za tretman hroničnog bola umerenog do jakog intenziteta, uključujući i bol uzrokovan malignom bolešću, kod odraslih, dece i adolescenata uzrasta 2 - 18 godina sa razvijenom tolerancijom na opioide. Farmakokinetički profil fentanila iz transdermalnih flastera kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata je sličan. Terapijska koncentracija se dostiže posle 12 - 24 h i odražava tokom 72 h [21, 22]. S druge strane, primenom fentanila u ovom farmaceutskom obliku nije moguće brzo titriranje doze, pa nisu pogodni za ublažavanje akutnog bola. BNFC navodi podatke o dnevnim peroralnim dozama morfina koje su terapijski ekvivalentne transdermalnim flasterima sa fentanilom određene jačine (npr. flaster koji isporučuje 12 µg/h fentanila je terapijski ekvivalentan *per os* primjenjenom morfinu u dnevnoj dozi od 45 mg, a flaster od 100 µg/h je ekvivalentan dnevnoj dozi morfina od 360 mg) [3]. Upotreba fentanil transdermalnih flastera kod pacijenata kod kojih prethodno nije razvijena tolerancija na opioide se ne preporučuje zbog rizika od fatalne respiratorne depresije, međutim, BNFC navodi ovu mogućnost u tretmanu bola jakog intenziteta kod adolescenata uzrasta 16 - 18 godina [3]. Proizvođači transdermalnih flastera sa fentanilom u uputstvu za lek navode detaljne informacije o pravilnom korišćenju i neophodne mere predostrožnosti koje bi trebalo da sprovode roditelji/staratelji, što je od izuzetnog značaja za bezbednost pedijatrijskih pacijenata, s obzirom na usku terapijsku širinu ovog leka.

2.3. Hioscin (skopolamin) transdermalni flaster

Hioscin (skopolamin) (Mr 303,35 g/mol; logP 0,89 – 1,4) ima kratko poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$ 4,5 h) i učestale sistemske neželjene efekte [23]. Ova aktivna supstanca je sastojak transdermalnog flastera Transderm Scop® (Novartis, Švajcarska) (u nekim zemljama je registrovan pod imenom Scopoderm® TTS). To je prvi preparat u ovom farmaceutskom obliku koji je FDA odobrila 1979. godine. Transderm Scop® je mali okrugao flaster površine 2,5 cm². Sadrži rezervoar sa 1,5 mg skopolamina i adhezivni sloj sa dodatnih 140 µg skopolamina, koji predstavlja incijalnu dozu potrebnu za

postizanje terapijske koncentracije u krvi. Iz flastera se tokom 72 h oslobodi 1,0 mg skopolamina. Flaster se sastoji od četiri sloja: 1) adhezivni sloj (lako mineralno ulje, poliizobutilen (1200000) i poliizobutilen (35000)) sa inicijalnom dozom skopolamina, koji prijanja uz kožu; 2) mikroporozna polipropilenska membrana koja kontroliše brzinu oslobođanja lekovite supstance iz rezervoara; 3) rezervoar sa dozom održavanja skopolamina i pomoćnim supstancama (lako mineralno ulje, poliizobutilen (1200000) i poliizobutilen (35000)); 4) potporni sloj od nepropustljivog aluminiziranog poliestra (Slika 3).



Slika 3. Shematski prikaz strukture skopolamin transdermalnog flastera Transderm Scop® (Scopoderm® TTS) (Novartis, Švajcarska) [24].

Figure 3. Schematic representation of the structure of a transdermal patch with scopolamine Transderm Scop® (Scopoderm® TTS) (Novartis, Switzerland) [24].

Flaster se lepiiza ušne školjke i incijalna doza se relativno brzo oslobođa. Na ovaj način je skraćeno vreme koje je potrebno za: uspostavljanje ravnoteže između supstance u rezervoaru i kože, permeaciju skopolamina u sistemsku cirkulaciju i dostizanje terapijskog nivoa. Postaurikularna regija je visoko prokrvljena i permeabilnost za skopolamin je gotovo dvostruko veća u poređenju sa kožom trupa, pa se skopolamin detektuje u plazmi posle 4 h, a maksimalna koncentracija se postiže posle približno 24 h. Po uklanjanju flastera nivo skopolamina u plazmi se eksponencijalno smanjuje, tako da poluvreme eliminacije iznosi približno 9,5 h [24, 25].

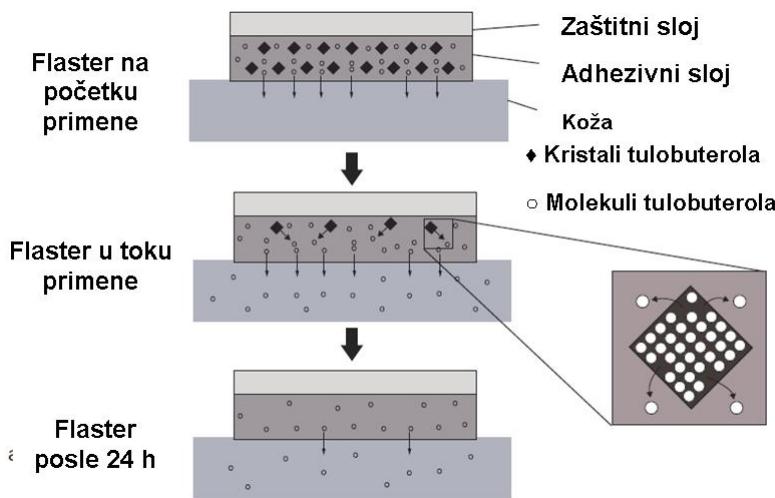
Autorizovana indikacija za primenu skopolamin transdermalnog flastera je prevencija mučnine, vrtoglavice i povraćanja kod kinetoza i tokom postoperativnog oporavka od anestezije, kod odraslih i kod dece starije od 10 godina¹¹. Primenom skopolamina u obliku transdermalnog flastera postiže se duže trajanje terapijskog efekta uz manje fluktuacije koncentracije u plazmi i nižim rizikom od neželjenih efekata, međutim, apsorpcija preko kože je znatno sporija nego posle *per os* primene, pa flaster mora da se primeni 5 - 6 h pre putovanja [26]. BNFC takođe propisuje upotrebu jednog transdermalnog flastera sa skopolaminom kod dece i adolescenata uzrasta 10 - 18 godina za prevenciju simptoma kinetoza, koji se, ukoliko je neophodno, može zameniti drugim flasterom posle 72 h. Kod oko trećine pacijenata posle hiruruških intervencija se javljaju mučnina i povraćanje [27]. Utvrđeno je da transdermalni flasteri skopolamina smanjuju učestalost ovih simptoma kod dece, ali im je efikasnost promenljiva, verovatno zbog različitog perioda između primene flastera i okončanja hirurške intervencije [28]. BNFC navodi i mogućnost neautorizovane primene skopolamin transdermalnog flastera za tretman ekscesivne respiratorne sekrecije kod dece u uzrastu od 1 meseca do 3 godine u dozi od 250 µg (odnosno, jednu četvrtinu flastera) svaka 72 h. Za istu indikaciju kod dece uzrasta 3 – 10 godina može da se primeni polovina flastera, a za uzrast 10 – 18 godina koristi se ceo transdermalni flaster. Kada se koristi deo flastera, u cilju prilagođavanja doziranja, on se seče makazama, vodeći računa da se ne ošteti membrana, ili se prekriva deo površine flastera, sa ciljem da se smanji površina preko koje se oslobođa aktivna supstanca koja je u kontaktu sa kožom. Ispitivanje kod 40 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 – 14 godina, pokazalo je da se primenom celog transdermalnog flastera sa skopolaminom smanjuje incidenca postoperativne nauzeje tokom prvih 48 h, ali se češće javlja suvoća usta tokom drugog i trećeg dana [28]. Horimoto i saradnici su opisali upotrebu ovog leka u grupi od 25-oro dece uzrasta 1 – 11 godina za prevenciju povraćanja posle operacije strabizma, pri čemu je korišćena ¼ flastera kod dece mlađe od 2 godine i ½ flastera kod starije dece [29]. U studiji koja je sprovedena kod grupe hospitalizovane dece i adolescenata (3 – 18 godina), zapaženo je da se hioscin izlučuje putem urina u relativno visokim koncentracijama i tokom duže od 2 dana posle uklanjanja transdermalnog flastera, što je ukazivalo na formiranje depoa u koži [26].

2.4. Tulobuterol transdermalni flaster

Transdermalni flaster sa β_2 agonistom tulobuterolom (Mr 227,73 g/mol; logP 3,15; $t_{1/2}$ 2 - 3 h) registrovan je u Japanu i Koreji (Hokunalin[®], Nitto Denko, Japan) i Kini (Amiaid[®], Nitto Denko, Japan), za tretman dispneje i sličnih simptoma opstrukcije

¹¹ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/13270>

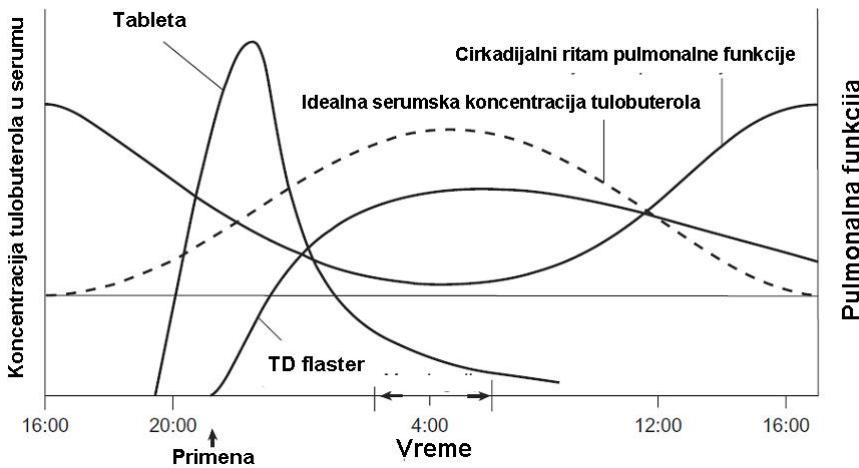
disajnih puteva u sklopu respiratornog distres sindroma, astme, akutnog i hroničnog bronhitisa i emfizema pluća. To je matriksni tip flastera sa kristalima tulobuterola suspendovanim u adhezivnom sloju. Deo supstance je rastvoren u adhezivu i u ravnoteži je sa suspendovanom frakcijom. U toku nošenja flastera održava se koncentracija rastvorene frakcije, pa se molekuli oslobođaju i permeiraju preko kože u sistemsku cirkulaciju konstantnom brzinom tokom 24 h ([Slika 4](#)) [30].



Slika 4. Shematski prikaz strukture transdermalnog flastera sa tulobuterolom [30].

Figure 4. Schematic representation of the structure of a tulobuterol transdermal patch [30].

Na ovaj način se obezbeđuje održavanje terapijske koncentracije tulobuterola u plazmi ujutru, nakon perioda spavanja, kada su simptomi astme najizraženiji, što se ne može postići primenom bronhodilatatora *per os* pred spavanje, jer se maksimalna koncentracija u plazmi dostiže već posle 3 h. Pored toga, učestali su neželjeni efekti (tremor, palpitacije), zbog brzog povećanja koncentracije lekovite supstance u plazmi, što nije slučaj kada se primenjuje transdermalni flaster, jer se koncentracija lekovite supstance u sistemskoj cirkulaciji povećava postepeno ([Slika 5](#)) [30].



Slika 5. Profil koncentracije tulobuterola u serumu posle primene u obliku transdermalnog flastera i tableta [30].

Figure 5. Tulobuterol serum concentration profiles after administration in the form of the transdermal patch or a tablet [30].

Transdermalni flasteri sa tulobuterolom se mogu primenjivati kod dece starije od 3 godine. Kod odraslih pacijenata koncentracija lekovite supstance u plazmi dostiže maksimum posle 8 – 12 h, pa se lek primenjuje uveče, pred spavanje, kako bi se jutarnji simptomi što bolje kontrolisali. Posle primene istog transdermalnog flastera ($200 \mu\text{g}/\text{h}$) sa tulobuterolom kod 6 dečaka uzrasta 4 - 13 godina, koji su hospitalizovani zbog akutnog napada astme, sa ranije dobro kontrolisanom astmom umerenog do teškog oblika, nivo leka u plazmi počeo je da raste 4 h nakon primene, a maksimalna koncentracija je dostignuta za 12 h. Koncentracija lekovite supstance se postepeno smanjivala nakon uklanjanja flastera. Zabeleženo je značajno povećanje maksimalnog protoka vazduha pri izdisaju u odnosu na kontrolnu grupu, 22 h nakon primene flastera, dok neželjeni efekti nisu uočeni [31].

2.5. Nikotin transdermalni flasteri

Prema istraživanjima koja su sprovedena 2009. godine u Engleskoj 15% petnaestogodišnjaka su aktivni pušači, a broj pušača se povećava kod starijih adolescenata [6]. U okviru supstitutivne terapije nikotinom za ublažavanje simptoma nikotinske apstinencije uključujući i jaku želju za cigarettama, kod odvikavanja od pušenja mogu se koristiti i transdermalni flasteri sa nikotinom različitih proizvođača (npr. NiQuitin® (GlaxoSmithKline, Velika Britanija); Nicorette® Invisipatch (LTS Lohmann Therapie – Systeme a.g., Nemačka); NicAssist® (Boots, Velika Britanija);

Nicotinell TTS® (Novartis Consumer Health, Švajcarska); Habitrol® (Novartis, Švajcarska); Nicoderm® (Johnson & Johnson Inc., SAD)). Nikotin je alkaloid male molekulske mase sa kratkim poluvremenom eliminacije (M_r 162,23 g/mol; logP 0,87 – 1,16; $t_{1/2}$ 1 - 2 h)¹², a primenom u obliku transdermalnih flastera terapijska koncentracija u plazmi se održava 16 – 24 h. Registrovani su flasteri sa nikotinom matriksnog tipa i sa rezervoarom sa membranom (Tabela II).

Tabela II Primeri nikotin transdermalnih flastera

Table II The examples of the nicotine transdermal patches

Karakteritike	NiQuitin® ¹³	Nicorette® Invisipatch ¹⁴
Brzina oslobođanja nikotina	7 mg/24h; 14mg/24h; 21 mg/24h	10 mg/16 h 15 mg/16h 25 mg/16 h
Delovi flastera i pomoćne supstance	Rezervoar sa lekovitom supstancom: etilen-vinilacetat, kopolimer Membrana koja kontroliše brzinu oslobođanja nikotina: polietilen Okluzivna podloga: polietilen/aluminijum/polietilen-terftalat/etilenvinil-acetat Kontaktni adheziv: poliizobutilen 1200000 i 35000 Zaštitni sloj: silikonizovani poliestar	Rastvor akrilatnog adheziva (Durotak 387-2051) Trigliceridi, srednje dužine lanaca Bazni butilovani metakrilat kopolimer Umrežena (kros)karmeloza-natrijum Kalijum-hidroksid Aluminijum-acetilacetonat Nosač i zaštita adheziva Nosač sloja koji sadrži nikotin

¹² <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00184>

¹³ <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/3591-2009-12.pdf>

¹⁴ <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-306-10-001.pdf>

Podaci o primeni nikotin transdermalnih flastera kod dece su kontradiktorni. Od 2005. godine na svetskom tržištu registrovani su transdermalni flasteri sa nikotinom koji se mogu primenjivati i kod pacijenata uzrasta 12 – 17 godina, a trajanje terapije je ograničeno na 12 nedelja (npr. NiQuitin®). Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 12 godina. Prema FDA, pacijenti mlađi od 18 godina bi trebalo, zbog nedostatka informacija za ovu starosnu grupu, da se posavetuju sa medicinskim radnikom nakon 3 nedelje lečenja. Neki proizvođači transdermalnih flastera sa nikotinom jasno navode da ih ne treba primenjivati kod osoba mlađih od 18 godina bez preporuke lekara, jer nema dovoljno podataka iz adekvatnih kliničkih studija niti kliničkog iskustva u lečenju ove starosne grupe. U dvostruko slepom kliničkom ispitivanju kod 100 adolescenata (13 – 19 godina) koji su pušili najmanje 10 cigareta dnevno tokom 6 meseci pokazano je da supstitucija nikotina putem transdermalnih flastera daje dobre rezultate u odvikavanju od pušenja [32]. Ipak, obim kliničkih ispitivanja još uvek nije dovoljan za izvođenje konačnih zaključaka i smatra se da postoje razlike u pogledu efikasnosti supstitucije nikotina transdermalnim putem kod adolescenata i odraslih [6].

2.6. Transdermalni flasteri sa estrogenima

BNFC navodi primenu estrogena za indukciju i pospešivanje razvoja sekundarnih polnih karakteristika kod devojčica u pubertetu [3]. Terapijske doze etinilestradiola se postepeno povećavaju do onih koje odgovaraju odraslim osobama, a nakon toga se primenjuju u kombinaciji sa niskim oralnim dozama progesterona. Hormonska supstitucionna terapija kod hipogonadizma devojčica je efikasna, ali je povezana sa varijabilnom biološkom raspoloživošću usled efekta prvog prolaza kroz GIT i rizikom od poremećaja funkcije jetre i povećanja koaguabilnosti krvi. Takođe, terapija mora biti primenjena u određenom uzrastu pacijenta, kako bi se izbegao spontani pubertet i negativan uticaj na konačnu telesnu visinu. Estradiol (Mr 272,38 g/mol; logP 4,01) ima relativno dugo poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$ 36 h)¹⁵, a primenom transdermalnog flastera može da se obezbedi održavanje terapijske koncentracije tokom 7 dana. Važna prednost transdermalnog puta primene estradiola je i mogućnost prilagođavanja doze primenom dela flastera matriksnog tipa, tako da se terapija može otpočeti dosta ranije koristeći veoma niske doze.

U najnovijoj stručnoj literaturi, kao što je APhA Paediatric and Neonatal Dosage Handbook (P&NDH) [33], ukazano je na mogućnost korišćenja transdermalnih flastera sa estradiolom (npr. Climara® (Schering, Nemačka), Evorel®, Alora®(Actavis, Irska), Estraderm® (Novartis International, Švajcarska), Menostar® (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Nemačka), Vivelle Dot® (Noven Pharmaceuticals, SAD)) za tretman

¹⁵ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00783>

ovog poremećaja, mada većina lekova iz ove grupe nisu registrovani za upotrebu kod dece. To su transdermalni flasteri tipa rezervoara ili matriksnog tipa [34]. Na primer, Climara® transdermalni flaster, koji je registrovan u Republici Srbiji, ima površinu 12,5 cm² i sadrži 3,8 mg estradiola (u obliku hemihidrata) iz kojeg se oslobađa 50 µg estradiola za 24 sata. To je ovalni flaster sa slojem matriksa od etiloleata, izopropilmiristata i glicerolmonolaurata, koji sadrži lekovitu supstancu i nanet je na potporni sloj od poliestra i adheziva (izooktilakrilat/akrilamid/vinil acetat kopolimer)¹⁶.

Iako uputstva za neke od flastera navode kao indikaciju podsticanje puberteta i ukazuju na rizike povezane sa dugotrajnom upotrebom visokih doza estrogena, ipak nema preciznih informacija o njihovoj bezbednosti i efikasnosti kod dece¹⁷. Istraživanje sprovedeno 2011. godine kod 128 tinejdžerki uzrasta $13,5 \pm 0,5$ godina sa *Turner*-ovim sindromom pokazuje značajni porast u korišćenju transdermalnih flastera za hormonsku supstitucionu terapiju od 2008. godine, u odnosu na oralni put primene, ali još uvek nema dovoljno podataka za donošenje konačnih stavova [35].

2.7. Buprenorfin transdermalni flasteri

Buprenorfin (Mr 467,64 g/mol; logP 4,98; t_{1/2} 2,2 h)¹⁸ je opioidni analgetik koji se upotrebljava u tretmanu hroničnog bola umerenog do jakog intenziteta. Transdermalni flasteri sa ovom lekovitom supstancom BuTrans^{®19} i Transtec^{®20} (Napp Pharmaceuticals Limited, Velika Britanija) su matriksnog tipa sa jednim slojem adheziva sa lekovitom supstancom i jednim slojem bez lekovite supstance, koji su razdvojeni membranom od polietilena (**Tabela III**).

BuTrans[®] isporučuje buprenorfin manjim brzinama (5 - 20 µg/h) tokom 7 dana, dok se iz flastera Transtec[®] supstanca oslobađa brzinom 35 - 70 µg/h tokom 96 h. Prema navodima iz sažetaka karakteristika ovih lekova njihova efikasnost i bezbednost za primenu kod pacijenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena i nisu namenjeni za primenu u pedijatriji. U BNFC je navedeno da se buprenorfin može primenjivati transdermalno isključivo u okviru palijativne nege [3]. U literaturi je opisan slučaj primene BuTrans[®] flastera 5 – 10 µg/h za supresiju bola kod četvoro dece uzrasta 3-10 godina sa hroničnim pseudoopstruktivnim sindromom [36]. Ruggiero i saradnici su kod 16 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 - 17 godina, sa kancerskim bolom, primenjivali transdermalni flaster buprenorfina na grudima, nadlaktici ili ramenu, svakog trećeg dana

¹⁶ <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpe/515-01-5897-10-001.pdf>

¹⁷ <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm135821.htm>

¹⁸ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00921>

¹⁹ <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16787>

²⁰ <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8864>

i uočeni su zadovoljavajuća terapijska efikasnost i dobra podnošljivost. Doza je titrirana korišćenjem flastera sa brzinom oslobađanja aktivne supstance od 8,75 µg/h do maksimalno 140 µg/h. Najmanje doze postignute su primenom ¼ ili ½ flastera od 35 µg/h [37].

Tabela III Karakteristike buprenorfin transdermalnih flastera

Table III Characteristics of buprenorphine transdermal patches

Karakteritike	BuTrans®	Transtec®
Brzina oslobađanja buprenorfina (µg/h)	5; 10; 20	35; 52,5; 70
Delovi flastera i pomoćne supstance	<p>Adhezivni matriks (sa aktivnom supstancom): oleiloleat, povidon K90,</p> <p>levulinska kiselina, poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etylheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi (DuroTak 387-2054)</p> <p>Adhezivni matriks (bez lekovite supstance): poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etylheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi (DuroTak 387-2054)</p> <p>Membrana između adhezivnih slojeva: PET</p> <p>Poledina flastera: PET</p> <p>Zaštitni sloj: silikonizovani PET</p>	

2.8. Klonidin transdermalni flaster

Glavna indikacija za primenu Catapress-TTS® (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Nemačka) transdermalnog flastera sa klonidinom (Mr 230,10 g/mol; logP 1,59; $t_{1/2}$ 6 - 20 h)²¹, centralnim α_2 -agonistom, je hipertenzija. To je transdermalni flaster sa rezervoarom koji sadrži rastvor aktivne supstance u vehikulumu od mineralnog ulja, poliizobutilena i koloidnog silicijum-dioksida. Brzinu oslobađanja klonidina iz rezervoara kontroliše mikroporozna membrana od polipropilena i ona iznosi 100 µg/dan (Catapres-TTS® -1), 200 µg/dan (Catapres-TTS® -2), ili 300 µg/dan

²¹ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00575>

(Catapres-TTS® -3), kontinuirano tokom 7 dana. Membrana je prekrivena adhezivnim slojem od mineralnog ulja, poliizobutilena i koloidnog silicijum-dioksida, koji takođe sadrži aktivnu supstancu. Potporni sloj je od kombinacije poliestra i aluminijumske folije, a zaštitini sloj je od poliestra. Molekuli klonidina iz adhezivnog sloja penetriraju u kožu, difuzijom u pravcu koncentracionog gradijenta. Nakon uspostavljanja ravnoteže, klonidin iz rezervoara difuzijom prolazi kroz membranu u adhezivni sloj, a istovremeno supstanca u koži permeira do dubljih slojeva, kapilara u potkožnom tkivu i sistemske cirkulacije. Terapijska koncentracija klonidina u plazmi postiže se posle 2-3 dana. Po uklanjanju flastera, terapijska koncentracija klonidina se održava još približno 8 h, a zatim se postepeno smanjuje tokom nekoliko dana [38, 39].

Bezbednost i efikasnost transdermalnih flastera klonidina kod pedijatrijskih pacijenata nisu ispitani u kontrolisanim kliničkim studijama [38]. BNFC ne predlaže primenu klonidina kod dece u ovom farmaceutskom obliku. U P&NDH [33] navodi se da se klonidin kod dece može primeniti transdermalno u terapiji ADHD, hipertenzije i neuropatskog bola, tek nakon što je postignuta odgovarajuća i nepromenjena koncentracija u plazmi posle peroralne primene. Primena u ovom obliku omogućava održavanje konzistentnog nivoa klonidina u sistemskoj cirkulaciji [39 - 41]. Opisan je slučaj devojčice uzrasta 11 godina sa hipertenzijom i pseudomembranoznim kolitisom, kod koje nije bila moguća primena lekova *per os*, ali je krvni pritisak uspešno kontrolisan transdermalno primjenjenim klonidinom u kombinaciji sa *i.v.* primenom enalaprilata [42]. Kod dece koja su lečena od hipertenzije, zapaženo je da i u slučajevima kada je došlo do slučajnog uklanjanja flastera tokom terapije, nije došlo do naglog povećanja krvnog pritiska, verovatno zbog formiranja depoa u koži [39]. Razmatrana je i transdermalna primena klonidina za ublažavanje simptoma obustave sedativa kod grupe od desetoro dece uzrasta od 2 godine do približno 9 godina. Transdermalni flasteri koji isporučuju klonidin brzinom 50 – 100 µg/dan, primjenjeni su 12 h pre prekida davanja *i.v.* infuzije sedativa. Tokom 7 dana nisu uočeni simptomi odvikavanja kod 8 visoko-rizičnih pacijenata, a zapaženi su kod dva pacijenta kod kojih klonidin nije primjenjen. Mada je broj ispitanih mali, dobijeni rezultati idu u prilog primeni klonidina za ovu indikaciju [43].

3. Specifičnosti dizajna i primene transdermalnih flastera kod pedijatrijskih pacijenata

Glavni ciljevi *Uredbe (EC) 1901/2006 o medicinskim proizvodima za pedijatrijsku upotrebu i njenih dopuna* (Regulation (EEC) No 1768/92; Directive 2001/20/EC; Directive 2001/83/EC; Regulation (EC) No 726/2004) [1] je da se obezbedi razvoj i dostupnost medicinskih proizvoda visokog kvaliteta koji su autorizovani za upotrebu kod dece, kao i da se upotpune informacije o njihovoj upotrebi kod pacijenata različitog uzrasta. U tom kontekstu, u okviru *Smernica za farmaceutski*

razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu EMA/CHMP/QWP/805880/2012 [44] navodi se da pri dizajniranju transdermalnih flastera treba razmotriti:

- brojne faktore koji mogu da utiču na barijernu funkciju kože, kao što su debljina epidermisa, hidratacija i perfuzija dermisa, odnos telesne mase i površine, okluzija, upala ili zagrevanje);
- izbor pomoćnih supstanci, naročito ukoliko imaju veći potencijal da izazovu iritaciju ili senzibilizaciju kože (npr. surfaktanti, neki adhezivi);
- oblik i veličinu transdermalnog flastera;
- raspon količina lekovite supstance koja se oslobođi po jedinici vremena, odnosno, površina sa koje se vrši oslobođanje lekovite supstance;
- mesto primene.

U razvoju transdermalnih flastera za pedijatrijske pacijente neophodno je uzeti u obzir anatomske i fiziološke specifičnosti kože dece u poređenju sa odraslim osobama, kao i razlike koje postoje među decom u zavisnosti od uzrasta. Prema *Vodiču EMA za klinička ispitivanja medicinskih proizvoda kod pedijatrijskih pacijenata (CMPM/ICH/2711/99)*, ova populacija obuhvata: prevremeno rođene bebe, novorođenčad (0-27 dana), odojčad i malu decu (1-23 meseca), decu (20-11 godina) i adolescente (2-16 ili 18 godina) [45]. Sa gledišta kožne barijere i transdermalne apsorpcije lekovitih supstanci, pedijatrijski pacijenti se mogu podeliti u dve grupe: 1) deca, uključujući i novorođenčad rođena u terminu, čija je koža funkcionalno slična koži odraslih, i 2) prevremeno rođena deca, čija je epidermalna barijera tanja i funkcionalno nedovoljno razvijena. Nedonoščad rođena u 25. gestacionoj nedelji sa veoma malom telesnom masom (< 0,75 kg), imaju izuzetno fragilnu kožu. Koža dece koja su rođena u 30 - 31. gestacionoj nedelji sa telesnom masom od 0,75 - 1,25 kg je otpornija, ali još uvek nedovoljno razvijena. Nedonoščad (bebe rođene pre 34. nedelje gestacije) imaju nepotpunu, nezrelu kožnu barijeru podložnu dehidrataciji i infekcijama. Iako se smatra da stratum corneum novorođenčadi relativno brzo, već posle mesec dana, dostiže status sličan odraslim osobama, pokazano je da je koncentracija sastojaka prirodnog vlažećeg faktora (Natural Moisturizing Factor, NMF) značajno niža, a da se transepidermalni gubitak vode (TEGV) i njena barijerna svojstva približavaju do nivoa koji je uobičajen kod odraslih, tek sa navršenom prvom godinom života [46]. Neka ispitivanja su pokazala korelaciju između barijerne zrelosti kože i postporodajne starosti (npr. zrelost kože odojčeta od 200 dana je procenjena na 40%, a posle 235 dana iznosi 75%) [47, 48]. Uzrast u kojem koža novorođenčadi stiče zrelost i funkcionalnost sličnu odraslima još uvek nije preciziran. Fluhr i saradnici su uočili da su vlažnost i prokrvljenost kože dece uzrasta 1 - 6 godina niži u poređenju sa njihovim roditeljima [49]. Nezrela koža je pogodnija za transdermalnu isporuku lekovitih supstanci, ali relativno brz funkcionalni razvoj kože, naročito tokom najranijeg životnog perioda, otežava razvoj farmaceutskih preparata za transdermalnu primenu kod ove populacije,

kod kojih bi njihove prednosti mogle biti izuzetno korisne. Pored toga, odnos ukupne površine tela i telesne mase u odojčadi i mlađe dece premašuju vrednosti u odnosu na odrasle (npr. koža prevremeno rođenih beba čini 13% ukupne telesne mase, a samo 3% telesne mase odraslog čoveka), dok je debljina epiderma i *stratum corneuma* kod dece manja [50]. Takođe, mora se uzeti u obzir da su farmakokinetički i farmakodinamički profili kod pedijatrijske populacije varijabilniji i mogu se znatno razlikovati u poređenju sa odraslim pacijentima. Zbog morfoloških i funkcionalnih razlika kože odraslih i dece, ispitivanja permeacije lekovitih supstanci *in vitro* na modelu ljudske kože i *in vivo* na životinjama, ne daju informacije koje su podjednako relevantne za pedijatrijsku populaciju. Pojedini autori kao alternativu predlažu korišćenje *in vitro* modela kože svinjskog uha sa delimično uklonjenim *stratum corneum*-om [51].

Proces perkutane apsorpcije aktivnih supstanci može biti poboljšan drugim faktorima koji nisu povezani sa sazrevanjem kožne barijere, kao što su okluzija i zagrevanje u toku kupanja/tuširanja. Mesto primene takođe može imati izuzetno veliki uticaj na terapijsku efikasnost i bezbednost transdermalnih flastera kod dece. Na primer, biološka raspoloživost metilfenidata iz transdermalnog flastera primjenjenog na koži lopatice je niža za oko 31% nego kada se primeni na područje kuka [12].

Kod pedijatrijskih pacijenata moraju se uzeti u obzir i učestala kožna oboljenja, kao što su atopijski dermatitis, infekcije i ihtioza, koja mogu umanjiti efikasnost *stratum corneuma* kao barijere i povećati transdermalnu isporuku lekova. U slučaju metilfenidata utvrđeno je da lepljenje transdermalnog flastera na kožu zahvaćenu inflamacijom skraćuje *lag* fazu (< 1 h) i t_{max} (4 h), a biološka raspoloživost se utrostručava [13].

Oblik i veličina transdermalnih flastera trebalo bi da budu prilagođeni telesnoj gradi deteta tako da ne ometaju svakodnevne aktivnosti. Kada je moguće, preporučuje se da mesto primene bude nedostupno (npr. gornji deo leđa) kako bi se sprečilo da dete samoinicijativno skine flaster sa kože, pritiska ga ili dodiruje tokom nošenja, naročito u slučaju lekovitih supstanci male terapijske širine, kao što su opioidni analgetici. Ukoliko to nije moguće, trebalo bi da proizvođač razmotri eventualne posledice od uklanjanja flastera pod ovim okolnostima [44].

Poželjno je da transdermalni flasteri budu dizajnirani u različitim veličinama i brzinama oslobađanja aktivne supstance, tako da mogu da se zadovolje terapijske potrebe pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta. Trenutno, većina transdermalnih flastera koji se koriste u pedijatriji, nisu autorizovani za ovu populaciju i nema dovoljno podataka u stručnoj literaturi, pa se vrši prilagođavanje doziranja od slučaja do slučaja izborom flastera odredene veličine, brzine oslobađanja aktivne supstance i vremena nošenja. U nekim slučajevima to se postiže kombinovanjem flastera različite veličine i brzine oslobađanja lekovite supstance. Opisani su i slučajevi prilagođavanja doze primenom dela flastera, mada uglavnom proizvođači ističu da ih ne treba seći, budući da

se narušavanjem integriteta flastera može poremetiti isporuka lekovite supstance i povećati rizik od neželjenih i toksičnih efekata, naročito kod flastera sa rezervoarom i membranom [52]. U Smernicama EMA/CHMP/QWP/805880/2012 se navodi da je u slučajevima kada su neophodne male doze leka, moguće odsecanje dela flastera matriksnog tipa, ukoliko su jasno označene podeone linije duž kojih se flaster seče, tako da se obezbedi prihvatljiva ujednačenost sadržaja lekovite supstance. Pored toga, u uputstvu za lek trebalo bi jasno da se navede da se flaster može seći na manje delove/doze i opiše na koji način se to može učiniti [44].

Kod pedijatrijskih pacijenata, naročito kod novorođenčadi i male dece, od izuzetnog značaja je edukacija staratelja o pravilnoj primeni transdermalnih flastera sa ciljem da se spreči oštećenje flastera i rizik od prekomerne apsorpcije lekovite supstance preko kože, kao i slučajno ili namerno skidanje flastera od strane deteta i eventualno gutanje flastera ili prenošenje na odraslu osobu ili drugo dete (npr. prilikom grljenja, tokom igre) [52]. Skidanje transdermalnih flastera je olakšano ukoliko koža nije prethodno očišćena od znoja, sebuma, farmaceutskih preparata ili kozmetičkih proizvoda. Kožu bi trebalo čistiti isključivo vodom, bez sapuna ili drugih sredstava za čišćenje, koja mogu iritirati ili izmeniti karakteristike kože. Koža mora biti potpuno suva pre primene flastera. Usled odlepljivanja ili otpadanja transdermalnog flastera, umanjena je isporuka lekova. Takođe, transdermalni flasteri koji se odlepaju pre propisanog vremena moraju se češće menjati, čime se povećavaju troškovi terapije. S druge strane, prekomerna adhezija flastera za kožu može da izaziva bol i iritaciju kože prilikom skidanja, što predstavlja veliki problem kod beba i male dece. Flaster ne sme da iritira ili senzibilise kožu, čak i u slučaju ponovljene primene. U slučajevima razvoja kontaktnog dermatitisa, urtikarije i/ili pruritusa, povećava se rizik od oštećenja flastera spontanim dodirivanjem ili češanjem, i povećanja apsorpcije [40-41, 53] ili prenošenja lekovite supstance u usta ili na oko [54], sa mogućnošću ispoljavanja toksičnih efekata. Potrebno je da se detaljno opiše pravilna primena i navedu podaci o bezbednom čuvanju i/ili mogućnostima korišćenja preostalog dela flastera [44], kao i o njihovom odlaganju posle skidanja sa kože (odmah se presaviju na pola tako da lepljive strane budu okrenute jedna prema drugoj, a potom se bezbedno uklone u skladu sa uputstvom za lek), budući da obično sadrže značajan deo aktivne supstance (npr. samo 36% metilfenidata se apsorbuje tokom 9 h iz Daytrana® flastera), pa može doći i do trovanja ukoliko ih deca progutaju [55]. Povodom niza slučajeva slučajnog izlaganja dece fentanilu iz transdermalnih flastera ili njihove nepravilne primene kod ove populacije, pri čemu su neki od njih imali fatalan ishod [55], Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) pri EMA, sproveo je analizu slučajeva zabeleženih u Evropskoj uniji i ukazao da je proziran izgled tj. nedovoljna uočljivost flastera sa fentanilom mogao da doprinese njihovoj pojavi. PRAC je preporučio da se u narednom periodu poboljša vidljivost

transdermalnih flastera sa fentanilom. U međuvremenu, regulatorne agencije u evropskim zemljama, uključujući i Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u saradnji sa nosiocima dozvola za fentanil transdermalne flastere koji se nalaze u prometu, sredinom 2014. godine, uputile su *Pismo zdravstvenim radnicima*²² u cilju podsećanja na *rizik od potencijalno životno ugrožavajućih slučajeva akcidentalnog izlaganja fentanilu iz transdermalnih flastera i naglašavanja važnosti jasnog informisanja pacijenata i negovatelja o riziku od slučajnog prenošenja flastera, slučajnog gutanja flastera i o potrebi odgovarajućeg odlaganja flastera.*

4. Zaključak

Transdermalni flasteri predstavljaju farmaceutski oblik koji se jednostavno primenjuje i pogodan je da se zadovolje specifične terapijske potrebe pedijatrijskih pacijenata uz manje remećenje dnevne rutine, što nije moguće postići drugim farmaceutskim oblicima i putevima primene (npr. Dytrana® transdermalni flaster obezbeđuje odgovarajući nivo metilfenidata u serumu, tokom celokupnog boravka u školi; tulobuterol transdermalni flaster je pogodan za hronoterapiju bronhijalne astme). Međutim, trenutno kod većine lekova u ovom obliku koji su autorizovani za primenu u pedijatriji još uvek nedostaju adekvatne kliničke studije na osnovu kojih bi se doneli konačni zaključci o njihovoј efikasnosti i bezbednosti. Pored toga, vrlo mali broj lekova u obliku transdermalnih flastera je dizajniran u skladu sa fiziološkim specifičnostima i terapijskim potrebama pedijatrijskih bolesnika. Primena lekova van upotrebnih licence u pogledu uzrasta i/ili doze povećava rizik od neželjenih dejstava. Donošenje odgovarajućih smernica za razvoj transdermalnih flastera za primenu u pedijatriji predstavlja važan doprinos povećanju kliničkog značaja pasivne transdermalne isporuke lekovitih supstanci za poboljšanje farmakoterapije kod ove grupe pacijenata. Pravilna primena transdermalnih flastera kod pedijatrijskih pacijenata, naročito kod novorođenčadi i male dece, je vrlo značajna sa aspekta njihove efikasnosti i bezbednosti. Neophodno je detaljno informisanje roditelja/staratelja o načinu primene transdermalnih flastera, kao i o potencijalnim rizicima tokom upotrebe i posle skidanja sa kože.

²² <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/06/Pismo-fentanil.pdf>

5. Literatura

1. Regulation (EC) No 1901/2006 Of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, Official Journal of the European Union L 378/1 - L 378/19.
2. Allen LV, Popovich NG. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins: 2005.
3. BNF for Children. London; BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd: 2011.
4. Subramony JA. Needle free parenteral drug delivery: Leveraging active transdermal technologies for pediatric use. *Int J Pharm.* 2013; 455: 14 – 8.
5. Watkinson AC. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials, *J Pharm Sci.* 2013; 102: 3082 – 8.
6. Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 73: 63 – 82.
7. Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin M, Giri TK, Saraf S, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release.* 2012; 164: 26 – 40.
8. Monograph 1011 Transdermal Patches. European Pharmacopoeia 8th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg, 2013.
9. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes.* 2014; 50: 70 – 84.
10. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 64: 1 – 8.
11. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008; 26: 1261 – 8.
12. Anderson VR, Scott LJ. Methylphenidate transdermal system - in attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Drugs.* 2006; 66: 1117 – 26.
13. Pierce D, Dixon CM, Wigal SB, McGough JJ. Pharmacokinetics of methylphenidate transdermal system (MTS): results from a laboratory classroom study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008; 18: 355 – 64.
14. Medication Guide Daytrana® (methylphenidate transdermal system). Miami; Noven Pharmaceuticals, Inc: 2013.
15. Patrick KS, Straughn AB, Perkins JS, Gonzalez MA. Evolution of stimulants to treat ADHD: transdermal methylphenidate. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24: 1 – 17.
16. Duong S, Chung K, Wigal SB. Metabolic, toxicological, and safety considerations for drugs used to treat ADHD, *Expert Opin Drug Metab.* 2012; 8: 543 – 52.

17. Elia J, Wilson Z, La Porta LS, Algon SA, Prowler ML, Cartwright ST, McKenna PA, Laracy S, Takeda T, Borgmann-Winter K. Methylphenidate transdermal system: clinical applications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4: 311 – 28.
18. Janssen PA. A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *Br J Anaesth.* 1962; 34: 260 – 8.
19. Roy SD, Gutierrez M, Flynn GL, Cleary GW. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J Pharm Sci.* 1996; 85: 491 – 5.
20. Marier JF, Lor M, Potvin D, Dimarco M, Morelli G, Saedder EA. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 642 – 53.
21. Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, Inturrisi CE, Lapin J, Palmer LN, Weinstein SM, Portenoy RK. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr.* 1999; 134: 319 – 23.
22. Lane MJ. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013; 84: 449 – 55.
23. Putcha L, Cintrón NM, Tsui J, Vanderploeg JM, Kramer WG. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of Scopolamine in Normal Subjects. *Pharmaceut Res.* 1989; 6(6): 481 – 5.
24. Pergolizzi JV Jr, Philip BK, Leslie JB, Taylor R Jr, Raffa RB. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth.* 2012; 24(4): 334 – 45.
25. Pergolizzi JV, Raffa R, Taylor R. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in adolescent patients: a review with emphasis on combination of fixed-dose ondansetron and transdermal scopolamine. *J Drug Deliv.* 2011; 2011: Article ID 426813 (doi:10.1155/2011/426813).
26. Nachum Z, Shupak A, Gordon CR. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness—clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 543 – 66.
27. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20: 709 – 22.
28. Doyle E, Byers G, McNicol LR, Morton NS. Prevention of postoperative nausea and vomiting with transdermal hyoscine in children using patient-controlled analgesia, *Br J Anaesth.* 1994; 72: 72 – 6.
29. Horimoto Y, Tomie H, Hanzawa K, Nishida Y. Scopolamine patch reduces postoperative emesis in pediatric-patients following strabismus surgery. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 441 – 4.
30. Ichikawa T, Sugiura H. Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the tulobuterol patch. *Res Rep Transdermal Drug Deliv.* 2013; 3: 9 – 18.
31. Iikura Y, Uchiyama H, Akimoto K, Ebisawa M, Sakaguchi N, Tsubaki T, Ishizu H, Kabayama H, Yagi K, Miura K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulobuterol patch, HN-078, in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 4: 147 – 51.
32. Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotin Tob Res.* 2003; 5: 515 – 26.

33. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 21st Edition. Hudson; Lexi-comp: 2014.
34. Primorac M, Đorđević Lj, Vasiljević D. Karakteristike savremenih farmaceutskih preparata za terapijsku supstituciju hormona u menopauzi. Arh farm. 2005; 55: 131 – 47.
35. Nabhan ZM, Eugster EA. Medical care of girls with Turner syndrome: where are we lacking? Endocr Pract. 2011; 17: 747 – 52.
36. Prapaitrakool S, Hollmann MW, Wartenberg HC, Preckel B, Brugger S. Use of buprenorphine in children with chronic pseudoobstruction syndrome case series and review of literature. Clin J Pain. 2012; 28: 722 – 25.
37. Ruggiero A, Coccia P, Arena R, Maurizi P, Battista A, Ridola V, Attina G, Riccardi R. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine in the management of children with cancer-related pain. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 433 – 7.
38. Catapress-TTS Transdermal Therapeutic System. Prescribing Information. IT7000GF052012, 4044415/09. Boehringer Ingelheim International GmbH; Germany: 2012.
39. Hunt RD, Capper L, O'Connell P. Clonidine in child and adolescent psychiatry. J Child Adolesc Psychopharmacol. 1990; 1: 87 – 102.
40. Hunt RD. Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate: an open pilot study in ADD-H. Psychopharmacol Bull. 1987; 23: 111 – 4.
41. Broderick-Cantwell JJ. Case study: accidental clonidine patch overdose in attention-deficit/hyperactivity disorder patients. J Am Acad Child Psychiatry. 1999; 38: 95 – 8.
42. Zawaideh MA, Duncan B, Joseph MW, Dixit MP. Treatment of chronic hypertension with intravenous enalaprilat and transdermal clonidine. Pediatr Nephrol. 2001; 16: 85 – 6.
43. Deutsch ES, Nadkarni VM. Clonidine prophylaxis for narcotic and sedative withdrawal syndrome following laryngotracheal reconstruction. Arch Otolaryngol. 1996; 122: 1234 – 8.
44. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Paediatric Committee (PDCO), European Medicines Agency, 2013.
45. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). European Medicines Agency, 2001.
46. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier Function and Water-Holding and Transport Properties of Infant Stratum Corneum Are Different from Adult and Continue to Develop through the First Year of Life. J Invest Dermatol. 2008; 128: 1728 – 36.
47. Plantin P, Jouan N, Karangwa A, Gavanou J, Cauvin JM, Schollhammer M, Sizun J, Guillois B, Sassolas B, Collet M, Guillet G. Variations of the skin permeability in premature newborn infants. Value of the skin vasoconstriction test with neosynephrine. Arch Fr Pediatr. 1992; 49: 623 – 5.
48. Sekkat N, Kalia YN, Guy RH. Development of an in vitro model for premature neonatal skin: biophysical characterization using transepidermal water loss. J Pharm Sci. 2004; 93: 2936 – 40.
49. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent *in vivo* and *ex vivo* models. Exp Dermatol. 2006; 15(7): 483 – 92.

50. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004; 17: 57 – 66.
51. Sekkat N, Kalia YN, Guy RH. Porcine ear skin as a model for the assessment of transdermal drug delivery to premature neonates. *Pharm Res*. 2004; 21: 1390 – 7.
52. Lee M, Phillips J. Transdermal patches: High risk for error? *Drug Topics*. 2002; 1: 54 – 5.
53. Harris JM. Clonidine patch toxicity. *Disp Ann Pharmacother*. 1990; 24: 1191 – 4.
54. Lin YC. Anisocoria from transdermal scopolamine. *Paediatr Anaesth*. 2001; 11: 626 – 7.
55. Behrman A, Goertemoeller S. A Sticky Situation: Toxicity of Clonidine and Fentanyl Transdermal Patches in Pediatrics. *J Emerg Nurs*. 2007; 33: 290 – 3.

Pharmaceutical technological aspects and possibility of using transdermal patches in paediatric population

Ljiljana Đekić*, Sanja Živković, Marija Primorac

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

Summary

The administration of drugs *via* skin to achieve systemic effects is simple and noninvasive, and thus represents a more suitable alternative for pediatric population when compared with *per os* and parenteral routes. This pharmaceutical dosage form provides a controlled drug release and subsequent reduction in the frequency of administration and increased patient adherence. In 2006, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of a transdermal patch with methylphenidate, which is designed for the pediatric population. Transdermal patches with an opioid analgesic (fentanyl, buprenorphine), clonidine, scopolamine, tulobuterol, estrogens and nicotine, have been developed for use by adult patients, and have been registered for the use in children of a certain age, and/or the literature described the clinical studies or examples in practice of their off label use with respect to the age of the patient, the dose and/or indications. The *Regulation (EC) 1901/2006 on medicinal products for paediatric use* and the *Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use EMA/CHMP/QWP/805880/2012* pointed out that design of transdermal patches requires careful consideration of: specificities in development and the variation of the skin barrier function, the choice of excipients with consideration of their potential for irritation or sensitization of the skin, the range of the quantity of drug which is released per unit of time and the surface on which the drug release is performed (as well as the overall size of a transdermal patch), which should be adequate to meet the individual therapeutic needs of children of different ages.

Key words: transdermal drug delivery; transdermal patches; paediatric population; Regulation (EC) 1901/2006; Guideline EMA/CHMP/QWP/805880/2012

Prilozi – Contributions

IZVEŠTAJ SA VI KONGRESA FARMACEUTA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

Završen je VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, koji je održan u Beogradu od 15. do 18. oktobra ove godine, čiji je organizator bio Savez farmaceutskih udruženja Srbije u saradnji sa Farmaceutskim fakultetom Univerziteta u Beogradu i pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja.

Prvi dan je otpočeo sa četiri pretkongresna simpozijuma koji su imali za cilj edukaciju iz oblasti farmakoekonomije („Uloga i značaj farmakoekonomije u zdravstvenoj zaštiti”), kvalifikovanog farmaceuta („Uloga kvalifikovanog farmaceuta u globalnom lancu snabdevanja”), farmaceutske prakse („Reproaktivno zdravlje žena – klinički, socijalni i ekonomski ishodi i izazovi za farmaceutsku praksu”), a jedan je bio organizovan sa ciljem da ukaže na značaj edukacije, regulative i prakse u farmaciji („New horizons in pharmacy profession”). Iako su na ovom Kongresu po prvi put u program uvršteni pretkongresni simpozijumi, odziv koleginica i kolega je bio zadovoljavajući a pretkongresni simpozijumi su im doneli i znatan broj bodova, s obzirom na to da su bili posebno akreditovani. Mali kuriozitet je bilo i mesto održavanja jednog od simpozijuma - brod Kej 1 koji je i pored vanredne situacije u Beogradu uoči dolaska predsednika Ruske Federacije Vladimira Putina, mirno plovio vodama Dunava.

Otvaranje Kongresa je održano 15. oktobra, sa početkom u 18 h, u Plavoj dvorani Sava Centra, jedinoj dvorani u Beogradu koja može da primi tako veliki broj farmaceuta i gostiju koji su došli da sa nama podele ovaj svečani trenutak. Pozdravnu reč uputili su prof. emeritus Ivanka Miletić - predsednik SFUS-a, prof. Zorica Vujić - dekan Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prof. Nada Kovačević - prorektor Univerziteta u Beogradu, prof. Predrag Sazdanović - pomoćnik ministra Ministarstva zdravlja R. Srbije i Silvana Džudžević - direktor *Farmalogista*, generalnog sponzora Kongresa. Dobrodošlicu nam je raspevano i veselo poželeo i hor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu „Raskovnik”. Kongres je zvanično otvorila prof. Vesna Matović, predsednik Naučnog i Organizacionog odbora Kongresa, a radni deo Kongresa je otpočeo plenarnim predavanjem pod nazivom „New Roles of European Pharmacists –

Where We are Now and Where do We Want to Be Tomorrow?" koje je održao John Chave, generalni sekretar *Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU)*. I za kraj, pre koktela, mogli smo da uživamo u igri baletskog ansambla *Una saga Serbica*.



Otvaranje je proteklo izuzetno dobro o čemu svedoče brojne reči hvale prisutnih farmaceuta i gostiju, a tako su tekli i svi dani Kongresa, bogati novim naučnim saznanjima, kao i razmatranjima o novim kompetencijama i ulogama farmaceuta u praksi, uz druženja sa stariim prijateljima ali i uz nova poznanstva.

Naučni rad Kongresa se odvijao kroz 7 plenarnih predavanja, 20 sesija koje su obradivale aktuelne teme iz različitih farmaceutskih nauka i prakse, tokom kojih smo mogli da čujemo 65 predavanja po pozivu i 46 usmenih izlaganja, a rezultati istraživanja su predstavljeni i na 253 postera. Ovako veliki broj plenarnih predavanja, što do sada na našim kongresima nismo imali, trebalo je da omogući masovnije usvajanje aktuelnih priznatih naučnih saznanja od značaja za našu struku i, naravno, šire razmatranje i razmenu iskustava po određenim problematikama.



Tema ovogodišnjeg Kongresa *Farmacija u službi zdravlja - nauka i praksa* jasno govori o značaju farmacije u zdravstvenom sistemu ali i o značaju povezivanja nauke i prakse kako bismo učinili korak napred i dodatno doprineli zdravlju pacijenata i društva

u celini. U tom smislu su i brojni međunarodno priznati naučnici i stručnjaci izneli rezultate svojih najnovijih istraživanja iz različitih oblasti farmacije. Pored eminentnih predavača i kolega iz Srbije i zemalja okruženja, čuli smo izvanredne predavače iz Velike Britanije, Holandije, Italije, Poljske, Austrije, Turske, Nemačke, Finske, Irske, Francuske. No, ipak, kao i obično, najveći doprinos dao je nastavni kadar Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.



Radni dani su počinjali plenarnim predavanjima, zatim su održavane po četiri sesije, a isti redosled smo imali i u poslepodnevnim časovima. Predavanja su bila veoma posećena, praćena kvalitetnim diskusijama. Kao i na ostalim velikim kongresima, nismo bili u mogućnosti da čujemo sva predavanja od interesa, ali kontakt sa svim usmenim predavačima i poster-izlagačima moći će da se uspostavi putem e-mail adresa datim u Zborniku sažetaka.

Podnevni sati su bili rezervisani za satelitske simpozijume naših eminentnih farmaceutskih kuća koje su prezentovale svoje najnovije rezultate i preparate. Isto vreme je bilo rezervisano i za pregledanje postera onih sesija koje su održane tog dana, a delegirane komisije su imale zadatak da izaberu najbolje postere odgovarajućih sesija.

Preduslov za dobar kongres je i dobar izložbeni deo, koji je zaista bio i raznovrstan i bogat, i pri tome bio uz nas sve do zatvaranja Kongresa. Naše farmaceutske kuće nas u najvećem broju nisu „izdale“ ni u ovim teškim vremenima i time su dokazale svoju odanost farmaceutskoj delatnosti i praksi. Naravno treba odati posebno priznanje našem generalnom sponzoru *Farmalogistu* koji je učestvovao i u mnogobrojnim akcijama tokom priprema Kongresa, a odmah potom treba izdvojiti *Actavis*, iako je samo ukupan doprinos svih sponzora omogućio ovako bogat kongresni sadržaj.



Sva predavanja, prezentacije postera, sponzorski simpozijumi, izložbe, kafe-pauze, ručkovi, druženje, pa i kongresna zabava, organizovani su u hotelu *Crowne Plaza* koji je svojim komforom i kvalitetom usluga dao značajan doprinos ovom dogadaju, a ne smemo zaboraviti ni, uvek na usluzi, izvršnog organizatora *SMART Travel*.

Kongres je zvanično zatvoren 18. oktobra i, na veliko iznenadenje, zatvaranju je prisustvovao znatan broj učesnika.

Kongres je doneo svima nama nova znanja, nova razmišljanja o ulozi i značaju farmaceutske prakse, nova poznanstva, lepa druženja. Na jednom mestu su bila dostupna najnovija dostignuća farmacije iz celoga sveta, ali je kongres sigurno doprineo i da još jednom sagledamo snagu naše farmaceutske prakse i podstakao nas da uložimo dalji napor za još bolji kvalitet ali i značaj farmacije u društvu u celini.

Tokom Kongresa, pa sve do danas, bilo je mnogo čestitanja, mnogo toplih reči i pohvala o Kongresu od inostranih i domaćih predavača, učesnika, predstavnika farmaceutskih kuća, farmaceutskih udruženja i brojnih pojedinaca, što ukazuje na to da je Kongres opravdao i čak premašio očekivanja.

Do sledećeg, VII kongresa farmaceuta Srbije, želim vam mnogo uspeha, zdravlja i sreće!

Predsednik Naučnog i Organizacionog odbora
VI kongresa farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem

Prof. dr Vesna Matović

IZVEŠTAJI SESIJA

Na sekciji **Savremeni pristupi u dizajniranju i razvoju lekova** uspešno je usmeno izloženo osam saopštenja od kojih su pet predavanja po pozivu prikazala: nove fenomene u ponašanju aminokiselina u *in vitro* uslovima, peptizaciji, homo- odnosno heterodimerizaciji; nove metodologije u *in silico* dizajniranju novih antitumorskih lekova i *multi target ligand* metodu u razvoju novih lekova i predviđanju njihovih sporednih dejstava primenom novih hemoinformatičkih sistema i hemometrijskih metoda; nove pristupe u razvoju i sintezi novih antiinflamatornih steroida za lokalnu primenu, kao i sintezi novih derivata propafenona podjednako efikasnih u lečenju aritmija ali sa manje izraženih neželjenih efekata i boljom bioraspoloživošću u poređenju sa postojećim lekovima. Tri predavanja su usmeno izložili doktorandi modula *farmaceutska hemija* sa tematikom koja obuhvata: ispitivanje uticaja ekstrakta lista artičoke na ravnotezu između kiselinskog i laktonskog oblika leka, odnosno metabolizam atorvastatina; novi pristup koji obuhvata kombinaciju *in vitro* ispitivanja permeabilnosti na paralelnim veštačkim membranama i *in silico* formiranja kvantitativnih modela veze između strukture i osobina novosintetisanih 17 β -karboksamidnih derivata steroida za lokalnu primenu i ispitivanje uticaja micelarnih rastvora surfaktanata na protolitičke ravnoteže ACE inhibitora, lekova prvog izbora u lečenju hipertenzije, u cilju boljeg uvida u ponašanje ovih lekova u fiziološkim uslovima.

U okviru Sesije **Novi izazovi u analitici lekova** predavanjima po pozivu i usmenim predavanjima pokriveno je nekoliko oblasti savremene analitike lekova. Dr Milan Antonijević je predavanjem o značaju proučavanja mobilnosti molekula u čvrstom stanju pokazao prednosti primene metoda termalne analize ne samo u istraživanju i razvoju novih formulacija lekova, već i u postavljanju novih standarda u rutinskoj proceni kvaliteta farmaceutskih supstanci. Na osnovu predavanja dr Janisa Dotsikasa pokrenuto je veoma značajno pitanje individualizacije terapije. Trenutni trend je da se primenom LC-MS/MS i *Real Time*-PCR protokola sprovode farmakogenetička ispitivanja sa ciljem postavljanja terapije prema određenom pacijentu. Kao jedan od značajnih segmenata svih bioanalitičkih metoda istaknuto je prikupljanje uzorka

biološkog materijala, tako da je dipl. farm. Nađa Kostić svojim predavanjem istakla značajan napredak u sakupljanju uzoraka primenom *dried matrix spots* metoda. Doc. dr Biljana Stojanović je predavanjem *Hromatografske metode u doba QbD* obrazložila najnovije trendove u razvoju hromatografskih metoda primenom principa ugradnje kvaliteta i procene rizika. Razvoj hromatografskih metoda po QbD principima u direktnoj je vezi sa definisanjem *Design Space* što je detaljnije obrazloženo u predavanju dr sc. Tijane Rakić. Veliki značaj ovakvog pristupa potvrdila je dipl. farm. Ana Vemić predavanjem o njegovoj primeni u razvoju RP-HPLC metode modifikovane haotropnim agensima, dok je mr farm. Marko Jovanović održao usmeno predavanje o razvoju metode tečne hromatografije hidrofilnih interakcija primenom QbD pristupa. Praćenje stabilnosti ima veliki značaj u definisanju kvaliteta farmaceutskih supstanci i farmaceutskih oblika, pa je doc. dr Biljana Otašević u svom predavanju obrazložila značaj primene savremenih hibridnih tehnika u razvoju metoda za praćenje stabilnosti lekova. Na kraju je doc. dr Ana Protić predavanjem o razvoju metoda tečne hromatografije za praćenje stabilnosti lekova primenom metodologije odnosa kvantitativno predstavljene strukture i retencionog ponašanja ukazala na još jedan o mogućih načina razmatranja razvoja metoda u analitici lekova.

U okviru poster sesije „Savremeni pristupi u dizajniranju i razvoju lekova + Novi trendovi u analitici lekova“ prijavljeno je 55 poster prezentacija. Na dan prezentacije, 16. oktobra 2014. godine, izloženo je 40 postera. Komisija u sastavu:

1. Prof. dr Mira Zečević, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
2. Vanr. prof. Olivera Čudina, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
3. Dr sc. Marija Malenšević, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,

obišla je sve izložene postere i nakon razgovora sa kandidatima dodelila sledeće nagrade:

I nagrada

Exploring the molecular basis for selective Enhancer of zeste homolog 2 inhibition using molecular dynamics and free energy calculations

M. Kalinić, M. Zloh, S. Erić

II nagrada

Testiranje sposobnosti modifikovanog Gausovog modela polinoma za opisivanje i simulaciju hromatografskih pikova amlodipina i njegove nečistoće u jon-interakcionoj hromatografiji.

A. Vemić, J. Čolović, N. Kostić, A. Malenović

Primjena hemijske kinetike za predviđanje/ispitivanje stabilnosti amlodipinbesilata i bisoprolol-fumarata pojedinačno i u smješti.

I. Kasagić-Vujanović, D. Jelić, V. Antunović, B. Jančić-Stojanović, D. Ivanović

III nagrada

Primena multivarijantne metode parcijalnih najmanjih kvadrata (PLS) u modelovanju RP-UPLC-MS/MS sistema za ispitivanje zipasidona i njegovih nečistoća.

M. Čarapić, K. Nikolić, B. Marković, M. Pavlović, D. Agbaba

Održane su dve sesije koje su se odnosile na prirodne lekovite proizvode i farmakognoziju i to: Od biljaka do lekovitih proizvoda i Nova saznanja o biljkama i njihovim sastojcima danas - efikasniji biljni lekovi sutra

Prva sesija je otvorena uvodnim predavanjem pod nazivom „Izrada magistralnih i galenskih lekova na bazi biljnih droga i ekstrakata – iskustva Apoteke Beograd” autora M. Stojanović, N. Dragičević-Ćurić, N. Kovačević.

U nastavku održano je šest predavanja, kako je i predviđeno.

Druga sesija je otvorena uvodnim predavanjem pod nazivom „Pharmacological application of natural antioxidant” autora Luciano Sasso, O. Firuzi.

U nastavku održano je šest predavanja (predviđeno je sedam izlaganja, ali koleginica Dragica Bojović nije mogla da prisustvuje Kongresu).

Teme, osnovne naučne pretpostavke, primjenjeni eksperimenti, rezultati i način na koji su autori komentarisali dobijene rezultate ukazuju da je istraživanje prirodnih lekovitih proizvoda u našem regionu uklopljeno u trendove koji su aktuelni i u drugim delovima Evrope i sveta.

Najveći deo prezentovanih radova odnosio se na proučavanje biljaka u cilju definisanja njihovih sastojaka i određivanja farmakološke aktivnosti, jedan deo aktivnosti odnosio se i na praktične aspekte i korišćenje istraživanja u cilju definisanja i praćenja kvaliteta biljne sirovine i optimizacije procesa ekstrakcije u zavisnosti od potrebnih karakteristika i namene ekstrakta. U određenoj meri ukazano je na svakodnevne probleme vezane za proizvodnju, izradu i primenu biljnih lekova i drugih biljnih proizvoda, potrošnju kroz samomedikaciju i potrebu stalnog unapređenja njihovog kvaliteta i praćenja bezbednosti primene.

Prezentacija postera, obe sesije, organizovana je zajedno. Prikazano je ukupno 26 postera, kako je i predviđeno.

Svi posteri su bili pripremljeni na tehnički i estetski zadovoljavajući način. Posteri su korektno i jasno prezentovali rezultate istraživanja.

Poster sesiju su moderirale koleginice Tatjana Kundaković, Milica Drobac i Dragana Pavlović. Posle uvida u sve postere dodeljene su tri nagrade i to dve prve nagrade i jedna druga nagrada.

Prve nagrade su dodeljene:

Mirjani Marčetić (asistent, Farmaceutski fakultet u Beogradu, Katedra za farmakognoziju) za poster pod nazivom *Hemiska varijabilnost etarskog ulja devesilja Seseli rigidum Waldst. & Kit. (Apiaceae) sa prirodnih staništa*

M. Marčetić, B. Lakušić, D. Lakušić

S. Muratović (student, Farmaceutski fakultet u Sarajevu, Katedra za farmaceutsku hemiju) za poster pod nazivom *Evaluation of antiproliferative activity of coumarin derivatives*

S. Muratović, D. Završnik, E. Crnčević, A. Osmanović, K. Durić, H. Nikšić, A. Kovačević, V. Supur

Druga nagrada je dodeljena:

Stevanu Samardžiću (student doktorskih studija, Farmaceutski fakultet u Beogradu, Katedra za farmakognoziju) za poster pod nazivom *Karakterizacija suvog vodenog ekstrakta cvasti suručice, Filipendula hexapetala Gilib.*

S. Samardžić, M. Stoilković, Z. Maksimović

Sekcija za **Farmakoterapiju** predstavila se sa dve sesije: **Savremeni pristupi u lečenju psihijatrijskih oboljenja i bola i Novine u lečenju malignih oboljenja**, u okviru kojih je održano 1 plenarno predavanje, 7 predavanja po pozivu i 15 poster prezentacija. Plenarno predavanje pod nazivom *How the Recent Neuroscientific Discoveries Influence the Antidepressant Selection?* održao je prof. dr Vladimir Maletić sa Univerziteta u Južnoj Karolini, u Kolumbiji. Prof. Maletić je predstavio najnovija saznanja o patofiziologiji depresije i njihov uticaj na izbor odgovarajućeg antidepresiva. U okviru sesije *Savremeni pristupi u lečenju psihijatrijskih oboljenja i bola*, održana su 3 predavanja po pozivu. Prof. dr Stepanović-Petrović govorila je o neurobiološkoj povezanosti depresije i fibromijalgije, i o aktuelnim preporukama za lečenje fibromijalgije. Prof. dr Savić je predstavio mesto i značaj benzodiazepina u savremenom lečenju psihijatrijskih oboljenja, a doc. dr Tomić je iznela vodeće smernice za lečenje glavobolja tenzionog tipa, migrene i glavobolje usled prekomerne primene analgetika. U okviru sesije *Novine u lečenju malignih bolesti* održana su 4 predavanja po pozivu koja su se bavila aktuelnim smernicama u prevenciji/lečenju karcinoma debelog creva (prof. dr Krivokapić), dojke (prof. dr Ugrešić), grlića materice (prof. dr Perišić) i štitaste žlezde (prof. dr Žarković). Poster sesija je obilovala raznovrsnim sadržajima. Učesnici skupa su mogli da se upoznaju sa: novinama iz oblasti bihevioralne i kardiovaskularne farmakologije; novim terapijskim merama za lečenje karcinoma pluća i kolona; faktorima koji utiču na adherenciju u terapiji depresije; primenom i bezbednošću lekova u trudnoći; manifestacijama neželjenih dejstava lekova u kliničkoj praksi; kao i sa bezbednošću primene montelukasta u pedijatrijskoj populaciji.

Posmatrano u celini, sekcija za Farmakoterapiju je imala za cilj da pruži učesnicima skupa mogućnost da unaprede svoju naučnu i stručnu delatnost, usvajanjem najnovijih saznanja na temu lečenja bola, psihijatrijskih i malignih oboljenja.

Na VI kongresu farmaceuta Srbije **sesije za farmaceutsku zdravstvenu zaštitu** su bile održane u četvrtak 16.10.2014. u dva termina. Održano je 5 predavanja po pozivu, 4 usmene prezentacije i izloženo je 17 poster prezentacija.

U preodnevnom terminu **Koncept farmaceutske zdravstvene zaštite kao osnov kompetentnosti farmaceuta** uvodno predavanje *Pharmaceutical Care: the Challenge to Apply Patient-Centeredness in Practice* održao je prof. Han de Gier (*Department of Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care, University of Groningen*) iz Holandije. U okviru predavanja istaknut je značaj stavova, očekivanja i uverenja pacijenata za uspešan ishod lečenja i razvoj terapeutskog odnosa farmaceuta i pacijenta. Profesor Han de Gier je saopštio i preliminarne rezultate studije Saveta Evrope koja je u okviru Evropskog direktorata za kvalitet lekova i zdravstvene zaštite sprovedena u Srbiji sa ciljem ispitivanja indikatora farmaceutske zdravstvene zaštite. Rezultati istraživanja su pokazali prepoznati entuzijazam farmaceuta da učestvuju u razvoju farmaceutske zdravstvene zaštite i tome pruže značajan doprinos. Doc. Katarina Vučićević, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, održala je predavanje *Pregled lekova kao nova usluga farmaceuta – mogućnosti i izazovi*. Istaknute su aktivnosti farmaceuta u okviru pregleda lekova i njihov značaj posebno za starije i pacijente na polifarmaciji. Specijalista farmaceutske zdravstvene zaštite Jasna Urošević (Apoteka „Kragujevac”, Kragujevac) održala je usmenu prezentaciju *Uloga farmaceuta u prevenciji koronarnih bolesti srca* u kojoj je predstavila rezultate istraživanja sprovedenog u Apoteci „Kragujevac”, u koje je bilo uključeno 93 ispitanika. Četvrto usmeno izlaganje održao je John Chave, generalni sekretar PGEU, a ono se odnosilo na pregled razvoja koncepta farmaceutske zdravstvene zaštite u različitim državama Evrope, kao i na način merenja uspeha farmaceutske zdravstvene zaštite.

U popodnevnom terminu **Farmaceutska zdravstvena zaštita – razvoj, implementacija, istraživanja i potrebe u obrazovanju** bilo je održano tri predavanja po pozivu i šest usmenih prezentacija. Predavanje *Razvoj farmaceutske zdravstvene zaštite kroz saradnju akademije i prakse*, koje je održala prof. Branislava Miljković (Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu) ukazalo je na neophodnost saradnje fakulteta i prakse u izgradnji uspešnog modela farmaceutske zdravstvene zaštite u zdravstvenom sistemu. Predstavljeni su rezultati projekta „Osma zvezda farmaceuta” i istraživanja indikatora farmaceutske zdravstvene zaštite pod rukovodstvom Saveta Evrope. Predstavljene su i smernice za farmaceute koje su uspešan primer saradnje akademije i prakse. U okviru predavanja

Istraživanje propisivanja neodgovarajućih lekova u starijoj populaciji prema STOPP i START kriterijumima, koje je održala prof. Sandra Vezmar Kovačević, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, predstavljeni su rezultati istraživanja sprovedenog u Srbiji o usklađenosti terapije starijih pacijenata sa STOPP i START kriterijumima. U predavanju *Individualizacija i praćenje terapije antiepilepticima* koje je održala asistent Marija Jovanović (Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu) predstavljeni su faktori koji mogu uticati na ishod terapije antiepilepticima, kao i značaj njihovog terapijskog praćenja. Usmeno prezentaciju pod nazivom *Uticaj lekova, alkohola i opojnih droga na vožnju – koliko naši mladi vozači znaju*, održao je specijalista farmaceutske zdravstvene zaštite Roland Antonić (Apoteka „Šabac”, Šabac). Prezentovani su rezultati istraživanja sprovedenog sa 63 maturanta šabačke Gimnazije. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na nedovoljno znanje mladih vozača o pojedinim aspektima uticaja lekova na sposobnost upravljanja motornim vozilima, što može imati negativan uticaj na bezbednost u saobraćaju. U okviru predavanja *CYP4F2 Genotyping in Jordanian Population* prof. Nancy Hakooz (Zarqa University – Faculty of Pharmacy, Jordan) predstavila je rezultate istraživanja genetskog polimorfizma CYP2C9 i VKORC1 na dozu varfarina.

Diskusija u oba termina sesije potvrdila je aktuelnost istraživanja i intenzivnog razvoja koncepta farmaceutske zdravstvene zaštite u zdravstvenom sistemu Srbije, kao i spremnost kolega da učestvuju u strategiji daljeg razvoja.

Među saopštenim rezultatima istraživanja u okviru 17 prezentovanih postera dodeljene su dve nagrade. Prva nagrada za poster prezentaciju *Klinički značajne interakcije i adherenca u populaciji odraslih pacijenata sa moždanim udarom i/ili tranzitornim ishemiskim atakom* pripala je asistentu Milici Ćulafić (Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu). Rezultati studije su pokazali da pacijenti sa akutnim moždanim udarom i tranzitornim ishemiskim atakom imaju visok stepen adherence ali i značajnu predispoziciju za ispoljavanje klinički značajnih interakcija. Druga nagrada za poster prezentaciju *Intervencije farmaceuta prilikom savetovanja pacijenata u Apoteci Prokuplje* pripala je koleginici J. Stojković (Apoteka „Prokuplje“). U istraživanju su razmatrane potrebe pacijenata za intervencijama farmaceuta i stepen njihovog prihvatanja.

Utisak kolega je da su obe sesije farmaceutske zdravstvene zaštite odlično koncipirane i da su predstavile istraživački pomak u razvoju koncepta farmaceutske zdravstvene zaštite.

U okviru sesije **Pravci razvoja savremene bolničke farmacije** usmeno izlaganje predavača po pozivu Tajde Gale iz Ljubljane *The Future of Hospital Pharmacy -*

European Recommendations u potpunosti je predstavljalo centralnu temu na koju su se nadovezala sva ostala predavanja ove sesije. Predstavljene su 44 evropske preporuke o budućnosti bolničke farmacije, usaglašene glasanjem u Briselu u maju 2014. godine, na sastanku bolničkih farmaceuta, kojim su prisustvovali i glasali predstavnici pacijenata, lekara i medicinskih tehničara. Ove preporuke proistekle su iz stavova o pravcima razvoja bolničke farmacije, koji su doneti 2008. godine na FIP-u u Bazelu. Standardi bolničke farmaceutske prakse bi trebalo da se uklope u evropski zdravstveni sistem i obezbede sigurnu, efikasnu i optimalnu upotrebu lekova.

U nastavku, predavač po pozivu Gunar Stemer iz Austrije, potvrdio je da razvoj bolničke farmacije ide u pravcu jačanja uloge bolničkog farmaceuta u svim fazama zbrinjavanja pacijenata i učešća u multidisciplinarnim timovima koji donose odluke.

Nenad Miljković iz Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti Banjica, Beograd, sa predavanjem *Seamless care - ima li perspektive u Srbiji*, ukazao je na nedostatak povezanosti lekara i farmaceuta sa jedne strane, kao i farmaceuta na primarnom i sekundarnom nivou zdravstvene zaštite. Bolja povezanost navedenih struktura, kao garancija u pogledu bezbednosti pacijenata, biće moguća uvođenjem integrisanog i kompjuterizovanog zdravstvenog informacionog sistema.

Predavanjem *Značaj TDM za program transplantacije*, Bojana Golubović, predavač sa Farmaceutskog fakulteta iz Beograda, ukazala je na terapijski monitoring lekova koji omogućava individualizaciju doziranja na osnovu merenja i održavanja koncentracije leka u željenom rasponu. Cilj je optimizacija terapije, postizanje maksimalnog terapijskog efekta, uz minimalizaciju neželjenih reakcija na lek ili toksičnost.

Aneta Perić iz Sektora za farmaciju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, predavanjem *Analiza isplativosti i analiza korisnosti primene karbapenema kod kritično obolelih sa sepsom*, ukazala je da je neophodno definisati odnos cena/korist i cena/efikasnost, ne samo da bi se odabrala optimalna terapija sa aspekta koristi po pacijenta s obzirom na podatak da je teška sepsa vodeći uzrok mortaliteta u jedinicama intenzivne terapije, već i koristi za finansijske resurse zdravstvenih ustanova.

Predavanjem *Najvažniji aspekti ispitivanja stabilnosti lekova*, predavača Aleksandre Aranđelović iz Sektora za farmaciju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, ukazano je na osnovni preduslov bezbedne i efikasne terapije za pacijenta, a to je procena stabilnosti galenskog leka. Ponovljivi i pouzdani rezultati studija stabilnosti su preduslov za donošenje zaključaka o optimalnom roku upotrebe i uslovima čuvanja galenskog leka.

Jasminku Nikolajević-Šarunac, predavača po pozivu iz Australije, sa temom *Medication reconciliation in acute medical wards of two tertiary referral hospitals in*

Hunter New England health, descriptive study, nismo bili u mogućnosti da čujemo, zbog opravdane sprečenosti da prisustvuje kongresu.

Vrlo bogata diskusija potvrdila je aktuelnost i pravi izbor navedenih tema, kao segmenata razvoja savremene bolničke farmacije.

U okviru druge sesije iz oblasti bolničke farmacije pod nazivom **Aspekti centralizovane pripreme lekova za hemoterapiju u uslovima bolničke apoteke** usmenim izlaganjima Marije Marić: *Centralizovana priprema citotoksične terapije u bolničkoj apoteci: gde smo danas?* i Mirjane Bošković: *Ispitivanje stabilnosti citostatika - evropski vodiči*, iz Sektora za farmaciju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, učinjeni su pionirski koraci na polju centralizovane pripreme citotoksične terapije u uslovima bolničke apoteke u Srbiji. Prikazani su modaliteti pripreme ovih lekova sa opremom različito dizajniranih teničkih rešenja, od biološki bezbednosnih kabinet, izolatora, do najsavremenijih robotizovanih jedinica za pripremu terapije. Priprema leka u definisanim uslovima apoteke obezbeđuje tačnost doziranja, očuvanje sterilnosti leka, smanjenu izloženost osoblja i stabilnost leka pod realnim kliničkim uslovima, uz značajnu finansijsku uštedu i bolju kontrolu citotoksičnog otpada. Prikazane su smernice za ispitivanje stabilnosti naknadnih razblaženja citotoksičnih lekova, što doprinosi poboljšanju bezbednosti upotrebe, optimizaciji centralizovane pripreme i rukovanja ovim lekovima, uz smanjenje troškova.

U okviru vrlo bogate diskusije, gost kongresa iz Hrvatske Vesna Pavlica, prikazala je rad Evropskog udruženja za onkološku farmaciju (sa predlogom da se izaberu i delegati iz Srbije za ovu asocijaciju), kao i dosadašnja iskustva u uvođenju centralizovane pripreme citotoksične terapije u bolničkim apotekama u Zagrebu.

Na osnovu odluke Komisije za ocenjivanje poster radova prijavljenih za sesiju 12 i sesiju 16, kao najbolji izabrani su sledeći posteri:

I nagrada

M.Grcić, M.Tomić, V.Negovanović, I.Dragović, Z.Petrović. Služba za farmaceutsku delatnost i snabdevanje, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija, za poster *Studija o upotrebi kolistina u Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije*, i

Dž. Softić, D. Jerg-Simanović, S. Čaklovica, Lj. Kudra, A. Elezović, A. Uzunović. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, za poster *Procjena mikrobiološkog kvaliteta i stabilnosti prečišćene vode u praksi*

II nagrada

Maja Ribar. Služba za farmaceutsku delatnost i snabdevanje, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija, za poster *Izrada i ispitivanje stabilnosti tropikamid 1% vodenih kapi za oči u bolničkoj apoteci*

Sesija **Od kvalifikacija do kompetencija farmaceuta**, održana u petak 17. oktobra 2014. god, okupila je veliki broj slušalaca zainteresovanih za teme koje su izneli predavači iz Hrvatske, Makedonije i Srbije, kroz pet predavanja po pozivu, a sa osvrtom na kvalifikacije i kompetencije farmaceuta u obrazovanju, zdravstvenim ustanovama i farmaceutskoj industriji. Sesiji su predsedavale doc. dr Dušanka Krajnović i doc dr. Dragana Lakić, i doc. dr Ivana Tadić. U okviru ove sesije održano je šest predavanja.

U uvodnom predavanju prof. dr Nade Kovačević, prikazani su nacionalni okvir za kvalifikacije i zahtevi u vezi sa stepenom kompetentnosti u obrazovanju farmaceuta, kao i analiza evropskih standarda u oblasti obrazovanja farmaceuta. Kompetentnost farmaceuta u zdravstvenom sistemu i modeli procene, te samoprocene kompetencija predstavljeni su kroz rezultate istraživanja sprovedenih u Srbiji (Svetlana Stojkov), i zemljama u okruženju, kao što su Hrvatska (dr Arijana Meštrović) i Makedonija (prof. dr Lidija Petruševska Tozi). Završno predavanje doc. dr Valentine Marinković je osvetlilo neophodne kvalifikacije i kompetencije farmaceuta zaposlenih u farmaceutskoj industriji, sa posebnim osvrtom na evropsku i nacionalnu legislativu u ovoj oblasti.

Sesija **Kako od intervencija farmaceuta stići do kvalitetnih farmaceutskih usluga?** održana je u petak, 17.10.2014. godine. Sesiju je organizovala Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, a predsedavale su doc. dr Ivana Tadić, doc. dr Dušanka Krajnović i dr sc. Marina Odalović. U okviru ove sesije održano je šest predavanja posvećenih farmaceutskim uslugama koje se pružaju pacijentima u okviru farmaceutske zdravstvene delatnosti.

Uvodno predavanje pod nazivom *Usluge farmaceuta u apoteci: praksa, regulativa i etički izazovi* prikazalo je tipove i vrste usluga koje pružaju farmaceuti u Evropi, kao i regulatorne zahteve koji jasno definišu usluge farmaceuta u Srbiji, i osnovne etičke izazove u pružanju te vrste usluga (doc. dr Dušanka Krajnović). Predavanje pod naslovom *Unapređenje prakse kroz praćenje kvaliteta pružanja farmaceutskih usluga* bavilo se praćenjem indikatora kvaliteta, i na interesantan način je ukazano na osnovne teorije kvaliteta i načine praćenja i unapređenja kvaliteta farmaceutskih usluga (dipl. ph spec. Sanja Jović, prof. dr Ljiljana Tasić).

Rezultate istraživanja koje se odnosilo na način pružanja farmaceutskih usluga koji dokumentuju dužinu savetovanja pacijenata kao i sadržaj saveta koje pružaju farmaceuti, prikazala je dipl. ph spec. Lovorka Nikolić u predavanju pod nazivom *Vrednovanje značaja, dostupnosti i savetodavne uloge farmaceuta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*. U okviru predavanja *Farmakoekonomski aspekti uvođenja nove usluge* doc. dr Dragana Lakić prikazala je načine na koje su sprovedene i načine na koje se stiže do uvođenja ovih usluga kao onih koje su pokrivene od strane fondova za zdravstveno osiguranje u odabranim zemljama Evropske unije - Belgiji, Danskoj,

Sloveniji, Hrvatskoj i Bugarskoj. Rezultati evropskog i nacionalnog projekta u vezi sa analizom farmaceutskih usluga za pacijente koji boluju od akutnih i hroničnih bolesti (doc. dr Ivana Tadić) koje je u Srbiji zajedno sa farmaceutima javnih apoteka sprovedla Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta pružili su uvid u neke od ovih usluga kao i u pravce njihovog razvoja sa ciljem poboljšanja pružanja zdravstvenih usluga u zajedničkoj saradnji farmaceuta i pacijenta, i lekara i farmaceuta. Doprinos koji farmaceuti mogu da daju u pružanju adekvatnih saveta kod zbrinjavanja lakših zdravstvenih problema trudnica, kao i kod sprečavanja upotrebe nebezbednih lekova u trudnoći, predstavljen je u predavanju *Intervencije farmaceuta i razvoj usluge u populaciji trudnica* (dr sc. Marina Odalović). Sva predavanja u okviru ove sesije bila su izuzetno posećena i podržana od slušalaca, a izneti rezultati veoma su pobudili pažnju stručne javnosti i zainteresovali farmaceute iz zdravstvenog sektora za dalja istraživanja farmaceutske prakse i neke nove istraživačke poduhvate u oblasti različitih vrsta i tipova intervencija i usluga koje se pružaju pacijentima.

Odlukom Komisije za ocenjivanje poster radova u okviru sesije **Od kompetencija i intervencija do farmaceutskih usluga** dodeljene su sledeće nagrade:

I nagrada

Ispitivanje upotrebe antibiotika i prevalence bolničkih infekcija u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa“

J. Brkić, Lj. Tasić, M.Odalović, D. Krajnović

II nagrada

pripala je Apoteci Beograd kao instituciji koja je dala najveći istraživački doprinos ovoj poster sesiji

III nagrada

Začeci društveno-odgovornog poslovanja u apotekarstvu: studija slučaja na primeru farmaceuta Petra Kušakovića

J. Arsić, D. Krajnović, S. Arsić, i

Potential Clinical Significant Drug Interactions in Patients on Anticoagulant Therapy in Age Under 65

Smontara S, Falamic S, Samardzic I, Bacic Vrca V.

Sesije za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju održane su u petak, 17.10.2014. u dva termina. Održano je 3 predavanja po pozivu, 1 plenarno predavanje, 9 usmenih prezentacija i izloženo je 29 poster prezentacija.

U prepodnevnom terminu održana je sesija pod nazivom **Uticaj dizajna formulacije na efekte aktivnih supstanci: dermatološki lekovi i kozmetički**

proizvodi. Sesiji su presedavale prof. dr Gordana Vučeta i prof. dr Snežana Savić sa Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Uvodno predavanje, koje je ujedno bilo i predavanje po pozivu, pod nazivom *Praktični aspekti primene nove EU kozmetičke regulative* održala je prof. Slobodanka Tamburić (London College of Fashion, University of the Arts London). U okviru predavanja istaknut je značaj nove EU Kozmetičke uredbe koja je doneta 2009. godine, a koja je stupila na snagu u julu 2013 godine. Predstavljena su najznačajnija poglavlja u okviru ove uredbe kao što su novi aspekti ispitivanja bezbednosti kozmetičkih proizvoda, zahtevi za formiranje dosijea kozmetičkog proizvoda, novi zahtevi za obeležavanje/označavanje kozmetičkih proizvoda, tvrdnje o njihovoj efikasnosti i bezbednosti, ograničenja po pitanju primene nanomaterijala, kao i obaveza praćenja proizvoda nakon puštanja u promet. Takođe, izneseni su osnovni problemi i izazovi sa kojima su se zemlje Evropske unije susretale tokom usaglašavanja svoje kozmetičke industrije sa samom Uredbom. Istaknut je značaj donošenja sličnog dokumenta i u našoj zemlji. Ovo predavanje je izazvalo ogromno interesovanje prisutnih i diskusija je bila izuzetno konstruktivna, usmerena pre svega na praktične aspekte primene Uredbe. Nakon uvodnog predavanja po pozivu usledile su usmene prezentacije. Doc. dr Ljiljana Đekić (Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet) održala je prezentaciju na temu nanonizacije lekovite supstance, istakla je problem sve većeg broja novosintetisanih lekovitih supstanci koje pokazuju slabu rastvorljivost u vodi, što predstavlja ključni problem u postizanju adekvatne biološke raspoloživosti. Predstavila je najznačajnije patentirane tehnološke postupke koji se koriste u nanonizaciji lekovitih supstanci, kao i lekove koji se nalaze na tržištu sa aktivnom supstancom u formi nanokristala kako za oralnu, tako i za parenteralnu primenu. Istakla je prednosti i poteškoće koje se javljaju pri ovom postupku. Prof. dr Vesna Mišković-Stanković (Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu) iznela je najznačajnije rezultate ostvarene u oblasti sintetisanja nanočestica srebra sintetisanih elektrohemijskim putem u rastvoru alginata. Prikazala je najznačajnije parametre koji su kontrolisani u sintetisanju ovih nanočestica kao i *in vitro* i *in vivo* ispitivanja koja su sprovedena u cilju ispitivanja dobijenih sistema. Rezultati ove istraživačke grupe pokazuju da sintetisani nanokompoziti na bazi alginata povećavaju brzinu zarastanja rana kod Wistar soja pacova i da se potencijalno mogu koristiti i kod ljudi. Ass dr Milica Lukić (Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet) predstavila je nakon toga najzanimljivije rezultate u oblasti senzorne procene kozmetičkih proizvoda. Kao najvažnije zaključke istakla je da se senzorni atributi emulzije mogu, u određenoj meri, predvideti reološkim i teksturnim merenjima, odnosno senzorne studije mogu biti pojednostavljene primenom instrumentalnih tehnika, i za koncept koji je iznela smatra da može imati veliku primenu u optimizaciji kozmetičkih proizvoda željenih karakteristika. Anđelka Kovačević (Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet) je održala zanimljivo i sadržajno predavanja o koloidnim nosačima tipa lipidnih

nanočestica. U uvodnom delu je istakla istorijat razvoja koloidnih i lipidnih nosača, kao i prednosti i poteškoće koje je razvoj tih sistema nosio. Nakon toga je predstavila rezultate svoje istraživačke grupe u dobijanju lipidnih nanočestica uz korišćenje polihidroksilnih surfaktanata. Zaključila je da se stabilne lipidne nanočestice sa ovim surfaktantom mogu dobiti pri izrazito niskom udelu ovog surfaktanta (1% m/m), a kako ovi surfaktanti imaju visok bezbednosni profil istakla je da dalja istraživanja treba da idu u smeru razvoja farmaceutskih preparata za primenu na koži sa ovim sistemima. Doc dr Marija Tasić – Kostov (Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet) istakla je značaj primene ekstrakta virka u kozmetičkim proizvodima. Rezultati studije su pokazali da kremovi stabilisani sa dva različita tipa emulgatora koji sadrže pomenuti ekstrakt takođe pokazuju izrazitu antioksidativnu aktivnost i da se potencijalno mogu kotistiti u zaštiti kože od štetnog dejstva slobodnih radikala. Diskusija koja je usledila nakon prepodnevne sesije ukazala je na aktuelnost i značaj tema koje su obradene, posebno sa praktičnog aspekta.

Plenarno predavanje između sesija, sa temom *Pediatric drug delivery* održao je prof. dr Jörg Breitkreutz sa Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Germany. Prof. dr Jörg Breitkreutz je predsednik Međunarodnog udruženja za farmaceutsku tehnologiju - The International Association for Pharmaceutical Technology (APV). Na predavanju je dat osvrt na brojne izazove u formulaciji preparata za pedijatrijsku populaciju. Jasno je naglašeno da je prilikom formulacije preparata za pedijatrijsku populaciju potrebno razmotriti specifične anatomsко-fiziološke karakteristike ove populacije, a takođe i prihvatljivost preparata od strane samog pacijenta. Prikazan je i nedavno objavljen Vodič za razvoj preparata za pedijatrijsku populaciju Evropske agencije za lekove (EMA) iz 2014. godine, koji zahteva dokazivanje prihvatljivosti preparata za pacijenta. Značajan naglasak je stavljen na izbor pomoćnih materija u formulaciji preparata za pedijatrijsku populaciju. Naime, pokazano je da, zbog specifičnih karakteristika ove populacije, određene pomoćne materije (propilen glikol, benzil alkohol i dr.) koje se koriste u formulaciji preparata za populaciju odraslih ne mogu da se koriste u formulaciji preparata za pedijatrijsku populaciju.

Na Sesiji pod nazivom: **Uticaj dizajna formulacije na efekte aktivnih supstanci: oralni i parenteralni farmaceutski oblici** održana su 2 predavanja po pozivu i 4 usmene prezentacije. Sesiji su presedavale doc. dr Ivana Arsić (Odsek za farmaciju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu) i dr sc. Nina Dragićević Ćurčić (Apoteka Beograd). Prof. dr Anne Marrie Healy sa School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College, Dublin, Ireland, održala je veoma interesantno predavanje o nastanku amorfnih oblika lekovitih supstanci prilikom razvoja formulacije. Predavanje je dalo kritički osvrt na ovu temu, koja danas predstavlja

predmet velikog broja istraživanja. Dat je osvrt na ciljano formiranje amorfognog oblika, sa ciljem povećanja rastvorljivosti i biološke raspoloživosti teško rastvorljivih lekovitih supstanci. Ovaj pristup zahteva i upotrebu određenih pomoćnih supstanci (najčešće polimeri visoke temperature staklastog prelaza), koje stabilizuju amorfnu formu lekovite supstance i sprečavaju njenu rekristalizaciju. Sa druge strane, u određenim farmaceutsko-tehnološkim operacijama, kao što je mlevenje, može doći do neželjenog nastanka amorfne forme, što je moguće sprečiti izborom odgovarajućih pomoćnih materija niske temperature staklastog prelaza. Drugo predavanje po pozivu održala je prof. dr Anne Juppo sa Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Finland. Na ovom predavanju prikazani su brojni rezultati na polju istraživanja stabilizacije bioloških lekova dobijenih sušenjem smrzavanjem i sušenjem raspršivanjem. Pokazano je da se primenom određenih disaharida postiže stabilizacija lekovitih supstanci proteinske prirode, kako u toku samog proizvodnog procesa, tako i tokom čuvanja.

U prvom usmenom izlaganju na sesiji dr sc. Bojan Čalić sa Katedre za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dao je prikaz postupka formulacije pH-osetljivih mikro- i nanočestičnih nosača za isporuku lekovitih supstanci. Naglašeni su najznačajniji faktori koje je potrebno razmotriti i koji se mogu odraziti na karakteristike dobijenih nosača. Primenom pH-osetljivih polimera u formulaciji ovih sistema, moguće je postići ciljano oslobođanje lekovite supstance u obolelim tkivima, zahvaljujući razlikama u pH vrednosti, nastalim kao posledica patološkog procesa. Doc. dr Sandra Cvijić sa Katedre za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu dala je prikaz in silico metoda za predviđanje apsorpcije lekovite supstance nakon oralne primene. Na odabranim primerima prikazana je mogućnost primene GastroPlusTM softverskog paketa za predviđanje apsorpcije lekovite supstance, ispitivanje osobina lekovite supstance i formulacije koji mogu uticati na apsorpciju lekovite supstance, predviđanje uticaja hrane na apsorpciju i uspostavljanje in vitro/in vivo korelacije. Prikazana metodologija zauzima sve značajnije mesto u razvoju preparata i postala je prepoznata od strane regulatornih organa. Veoma značajna je činjenica da bi primena ovog pristupa trebalo da omogući smanjenje obima in vivo studija u razvoju preparata, što je značajno, kako sa etičkog aspekta, tako i sa aspekta troškova samog razvoja. Aleksandar Vukadinović sa Instituta za nuklearne nauke Vinča, Beograd, u svom izlaganju je prikazao razvoj i in vivo ponašanje čestica kalaj fluorid koloida obeleženog itrijumom-90. Dobijene čestice imaju veliki potencijal za primenu u terapiji malignih oboljenja, zbog svoje visoke stabilnosti i depozicije u ciljnim organima. Vlatko Kantardžioski iz Odeljenja za proizvodnju čvrstih doziranih formi, Alkaloid AD Skoplje, Makedonija, dao je prikaz savremenog koncepta ugrađivanja kvaliteta u proizvod (Quality by Design) na primeru procesa granulacije. U prikazanom ispitivanju

detaljno je razmotren uticaj procesnih parametara procesa granulacije na kvalitet proizvoda, sa ciljem postizanja ciljanog profila kvaliteta proizvoda.

Među saopštenim rezultatima istraživanja u okviru 29 prezentovanih posteru, Komisija u sastavu prof. dr Jela Milić (Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet) i dr sc. Nina Dragičević-Ćurčić (Apoteka Beograd) dodeljene su tri nagrade. Prva nagrada za poster prezentaciju *Dizajn parenteralnih nanoemulzija: efekt formulacionih parametara i procesa sterilizacije na karakteristike i fizičku stabilnost* pripala je Saneli Đorđević (Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet). Druga nagrada za poster prezentaciju *Uticaj dodatka hidrofilnih polimera na solubilizaciju karbamazepina hidroksipropil-betaçiklodekstrinom i efikasnost kompleksiranja* dobio je Đorđe Medarević (Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet), a treća nagrada je pripala Tanji Isailovic (Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet) za rad na temu *Procena penetracije aceklofenaka iz različitih emulzionih sistema: ex vivo vs. in vivo tape stripping*.

Uticak prisutnih kolega je da su obe sesije za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju odlično koncipirane i da su predstavile značajan napredak i spoj nauke i prakse.

U okviru sekcije **Gojaznost kao faktor rizika za kardiovaskularne bolesti**, održano je pet predavanja u kojima su izneta nova saznanja o zdravstvenim rizicima gojaznosti. Objasnjeni su poremećaji metabolizma koji se javljaju kod gojaznih osoba i koji često vode ka insulinskoj rezistenciji i metaboličkom sindromu, ali i dijabetes melitusu tipa 2. S obzirom na činjenicu da masno tkivo ima i značajnu endokrinu funkciju, posebna pažnja je posvećena dejstvu adipokina i njihovom kliničkom značaju. Iako je poznato da gojaznost povećava rizik za kardiovaskularna oboljenja, veliki uticaj imaju i drugi faktori rizika, pa su na ovoj sekciji predstavljene i preporuke za određivanje ukupnog rizika za pojavu ovih bolesti. Konačno, bilo je reči i o najznačajnijim merama koje se preduzimaju u borbi protiv gojaznosti - različitim tipovima dijeta i fizičkoj aktivnosti.

U radu sekcije učestvovao je veliki broj farmaceuta, uprkos velikim problemima u saobraćaju na dan održavanja sekcije. U toku diskusije učesnici su postavljali predavačima pitanja koja su se odnosila na metaboličke aspekte gojaznosti, ali i na primenu najnovijih naučnih saznanja u praksi, pre svega u savetovanju pacijenata.

Prvu nagradu za poster prezentaciju dobila je Jelena Joksić za rad *Veza cirkulišućeg rezistina i ekspresije njegove iRNK sa stepenom pogoršanja simptoma koronarne arterijske bolesti*.

U okviru sesije **Imunomodulacija: nove ciljne molekule i novi imunomodulatori** održano je svih pet planiranih predavanja. Slušaoci su upoznati sa: i) eksperimentalnim istraživanjima na animalnim modelima koji ukazuju na terapijski potencijal farmakološke modulacije delovanja galaktina-3(Gal-3), β -glaktozid vezujući lektin, u autoimunskim, malignim i metaboličkim (gojaznost) bolestima; ii) sa najnovijim istraživanjima koja su ubedljivo ukazala na imunomodulatorni potencijal sakvinavir-NO, koji je dobijen kovalentnim povezivanjem azot-monoksida (NO) za antivirusni lek sakvinavir, inhibitor proteaza koji se koristi u terapiji HIV; iii) sa eksperimentalnim i kliničkim podacima koji ukazuju na mogući terapijski značaj agonista/antgonista β 2-adrenergičkih receptora u terapiji infektivnih, autoimunskih i malignih bolesti; iv) eksperimentalnim podacima koji ukazuju da bi metanolski ekstrakt *Origanum vulgare* mogao da bude od značaja u prevenciji i terapiji dijabetesa melitusa tip I i patogenetski njemu sličnih oboljenja i v) mogućnostima korišćenja dendritskih ćelija u terapiji autoimunskih oboljenja ili indukciji imunološke tolerancije na aloantigene grafta. Nakon predavanja razvila se zanimljiva i, verujem, obostrano (za predavače i slušaoce) korisna diskusija.

Poslednjeg dana Kongresa professor Fulvio D'Acquisto održao je predavanje pod naslovom *The Emotional Side of Autoimmune Diseases: a New Venue for Treatment?* Ovo interesantno predavanje je ukazalo na rezultate multidisciplinarnih eksperimentalnih istraživanja na animalnim modelima i kliničke opservacije koje ukazuju na uticaj afekata na efikasnost imunskog odgovora i *vice versa*, te na mogući terapijski značaj ovog fenomena u lečenju kako afektivnih poremećaja, tako i oboljenja u čijoj patogenezi učestvuju imunski mehanizmi.

Sesija **Hranom do zdravlja** održana je 18.10.2014. godine u dva dela:

- U periodu 10.30-13.00 h održana su predavanja po pozivu (4) i odabrane usmene prezentacije (3);
- U periodu 13.00-14.30 h održan je deo sesije posvećen poster prezentacijama (16)

Predavanja po pozivu su obuhvatila različite aspekte savremene nauke o ishrani, od epidemioloških studija koja savremenim statističkim metodama na velikom broju ispitanika povezuju ishranu sa pojedinim bolestima, pa do primene novih tehnika (nutrigenomika, proteomika) na ispitivanjima molekularnih mehanizama delovanja pojedinih sastojaka hrane. Istovremeno su predavanja obuhvatila i regulatorno-zakonodavni aspekt hrane, kao i originalne rezultate domaće nauke u kliničkim ispitivanjima ishrane.

Poster prezentacije koje su prikazane u sesiji obrađivale su različite teme, uglavnom domaćih istraživača (13 od 16). Teme su obuhvatile kliničke i metaboličke efekte sastojaka hrane, prikaz rezultata hemijskih ispitivanja hrane, sastav i navike korišćenja dijetetskih suplemenata, kao i tehnološke procese u proizvodnji novih funkcionalnih sastojaka hrane i suplemenata. Prema odluci moderatora poster sesije „Hranom do zdravlja”, prof. Ivana Stankovića, nagradu su dobila dva postera:

Imunološki i metabolički efekti konzumacije Lactobacillus rhamnosus LA68

N. Ivanović, R. Dimitrijević, Lj. Dimitrijević,

S. Radojević Škodrić, I. Živković, B. Đorđević, M. Zrnić, i

Nutritivni sastav i bezbednost soma (Silurus glanis) iz Dunava, Srbija

V.Korićanac, J.Djinović-Stojanović, D.Nikolić, D.Vranić, Z.Petrović,
V.Djordjević, A.Spirić

Sesija **Regulativa u farmaciji** bila je veoma dobro posećena, sala je bila puna, a predavanja od falsifikovanih lekova preko biotehnoloških do farmaceutskog otpada, farmakovigilance vakcina do uloge farmaceutske komore pokrenula su aktivnu diskusiju koja je trajala više od sata.

U okviru sesije **Zagadivači oko nas i u nama**, održana su dva uspešna predavanja po pozivu. Prof. dr Mumtaz Iscan sa Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Ankari u Turskoj, u svom predavanju osvrnuo se na jedan od sve značajnijih problema zagadenja životne sredine - problem prisustva lekova u životnoj sredini, dok je doc. dr Danijela Đukić-Ćosić sa Katedre za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović” Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održala predavanje o proceni bezbednosti kozmetičkih proizvoda. Tokom ove sesije prisutni su mogli da pogledaju deo švedskog dokumentarnog filma *Prepuštanje*, koji ukazuje na najznačajnije zagađivače životne sredine prisutne i u našim organizmima, gde ispoljavaju svoje toksične efekte. Najznačajnije zagađivače životne sredine komentarisali su nastavnici i saradnici Katedre za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”.

Na osnovu odluke Komisije za ocenjivanje poster radova u sastavu Biljana Antonijević i Zorica Bulat, od ukupno 26 prezentovanih postera dodeljene su dve prve i jedna druga nagrada:

I nagrada

A. Buha, M. Ćurčić, V. Milovanović, M. Antunović, M. Džoković, V. Jaćević, S. Vučinić, Z. Bulat, B. Antonijević, V. Matović. *Lipidna peroksidacija u jetri: efekti ekspozicije perzistentnim polihalogenovanim zagađivačima*, i

D. Lukić, V.Hornjak, I.Cervenka, Lj. Torović, G.Milojević-Miodragović, B. Mihajlović, M. Popović. *Zeolit - klinoptilolit kao dodatak ishrani–bezbedan ili ne*

II nagrada

K. Denić, B. Rusić, S. Đorđević, M. Antunović, V. Kilibarda, T. Režić. *Samotrovanje beta-blokatorima i antagonistima Ca²⁺ kanala–prikaz slučaja*

U skladu sa savremenim međunarodnim trendovima, program VI kongresa farmaceuta Srbije je, po prvi put, obuhvatio i posebnu sesiju posvećenu obrazovanju farmaceuta, pod nazivom **Trendovi u edukaciji farmaceuta**. Održano je šest usmenih predavanja i prezentovano pet poster prezentacija.

Prof. dr Jelena Paročić sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održala je uvodno predavanje pod nazivom *Obrazovanje farmaceuta u Srbiji na prekretnici između tradicionalnog i savremenog*, u okviru kojeg je dala pregled aktuelnih trendova u obrazovanju farmaceuta, uz osvrт na studijski program Magistar farmacije na Univerzitetu u Beogradu. Istaknut je značaj obezbeđenja kvaliteta studijskih programa, imajući u vidu sve strože zahteve za akreditaciju, kao i značaj studentske prakse, odnosno nastave u realnom radnom okruženju za sticanje željenih kompetencija studenata farmacije. Prof. dr Aleš Mrhar sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Ljubljani je, u okviru predavanja pod naslovom *Klinička farmacija u Sloveniji: prenos dostignuća u obrazovanju i istraživanju u praksi*, prezentovao aktivnosti i iskustva kolega iz Slovenije vezane za unapređenje uloge i mesta kliničkih farmaceuta u zdravstvenom sistemu. Prof. dr Anne Juppo sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Helsinkiju, održala je predavanje pod naslovom *Ima li potrebe za harmonizacijom studijskih programa Industrijske farmacije?* (engl. *Is there a need to harmonize the training of industrial pharmacists?*) u okviru kojeg je prikazala uporednu analizu nastavnih planova i programa vezanih za oblast industrijske farmacije na različitim farmaceutskim fakultetima, kao i rezultate aktivnosti međunarodnog projekta LIAT-Ph, koji se realizuje u okviru EU programa Lifelong Learning i u čijoj realizaciji učestvuje i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu. Prof. dr Srđan Stojanović sa Farmaceutskog fakulteta Evropskog univerziteta u Novom Sadu, u okviru predavanja na temu *Nove tehnike u edukaciji studenata farmacije*, govorio je o značaju korišćenja savremenih informacionih tehnologija u nastavi farmacije i iskustvima sa njegove visokoškolske ustanove. Prof. dr Ivana Arsić sa Odseka za farmaciju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, predstavila je studijski program Magistar farmacije koji se realizuje na ovoj visokoškolskoj instituciji, u okviru predavanja pod naslovom *Naša iskustva u obrazovanju farmaceuta: efikasan prenos znanja i veština*. Koleginica Dragana Rajković iz Farmaceutske komore Srbije je u okviru predavanja pod nazivom *Analiza programa kontinuirane edukacije u periodu 2010-2013.* predstavila aktuelne

trendove i statističku analizu podataka vezanih za realizaciju programa kontinuirane edukacije farmaceuta u našoj zemlji.

Prisutni učesnici su sa velikim interesovanjem pratili program sesije i učestvovali u intenzivnoj diskusiji. Izražena je opšta saglasnost da je za uspešnost studijskih programa farmacije i njihovo kontinuirano unapređenje potrebna podrška i saradnja svih zainteresovanih strana - visokoškolskih institucija koje učestvuju u realizaciji studijskih programa iz zemlje i inostranstva, stručnih udruženja (Savez farmaceutskih udruženja Srbije i drugi), Farmaceutske komore, kao i kolega koji rade u različitim oblastima farmaceutske prakse.

Izveštaje sesija su dostavili:

prof. dr Danica Agbaba,

prof. dr Andelija Malenović,

prof. dr Nada Kovačević,

prof. dr Radica Stepanović-Petrović,

prof. dr Branislava Miljković,

prof. dr Mirjana Antunović,

prof. dr Dušanka Krajnović,

prof. dr Svetlana Ibrić,

prof. dr Zorana Jelić-Ivanović,

prof. dr Gordana Leposavić,

prof. dr Sladjana Šobajić,

prof. dr Momir Mikov,

prof. dr Vesna Matović i

prof. dr Jelena Paroјčić.

PLENARNI PREDAVAČI



Roman Kaliszan je profesor farmaceutske hemije na Medicinskom univerzitetu u Gdansku, u Poljskoj. Bavi se, pre svega, analitičkom hemijom, molekularnim modelovanjem, hemometrijom, bioinformatikom, kao i proučavanjem QSR studija. Autor je i koautor 24 knjige i oko 250 radova objavljenih u svetski priznatim naučnim časopisima, sa ukupnim brojem citata preko 6000. Dopisni je član poljske Akademije nauka i umetnosti. Na našem Kongresu je održao plenarno predavanje pod nazivom „Primena hromatografije u medicinskoj hemiji, molekularnoj farmakologiji i laboratorijskoj dijagnostici”.



Jörg Breitkreutz je profesor farmaceutske tehnologije i biofarmacije na Univerzitetu Heinrich Heine u Diseldorfu i šef istraživačke grupe koja se bavi konceptima individualizacije terapije, te farmaceutskim oblicima formulisanim za pedijatrijsku i gerijatrijsku populaciju. Takođe je angažovan i kao spoljni ekspert Evropske medicinske agencije (European Medical Agency-EMA), kao i Nemačke regulatorne agencije (German Regulatory Agency-BfArM). U svom predavanju je ukazao na specifičnosti i značaj pedijatrijskih lekova i personalizaciju terapije.



Martin Henman je profesor farmaceutske zdravstvene zaštite i koordinator Centra za farmaceutsku praksu na Farmaceutskom fakultetu Triniti koledža, Univerziteta u Dablinu. Predsednik je Evropske mreže za farmaceutsku zaštitu (Pharmaceutical Care Network Europe-PCNE). Osnivač je Centra za kontinuiranu edukaciju farmaceuta u Irskoj. Glavne teme istraživanja prof. Henmana su farmaceutska zdravstvena zaštita, farmaceutska praksa zasnovana na zakonima, farmakoekonomija, uloge farmaceuta u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Na našem Kongresu održao je plenarno predavanje pod nazivom „Farmaceutska zaštita - politika i praksa za sigurniji, odgovorniji i ekonomičniji zdravstveni sistem”.



Vladimir Maletić je profesor neuropsihijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Južnoj Karolini i saradnik Odeljenja za dečiju i adolescentsku psihijatriju Katedre za psihijatriju Univerziteta Duke u Severnoj Karolini. Posebna polja njegovog naučnog istraživanja su neurobiologija, poremećaji ponašanja, bol, anksioznost, poremećaji sna, itd. Održao je plenarno predavanje o uticajima novih otkrića iz neuronauke na izbor lekova koji se koriste u tretmanu depresije.



Fulvio D'Acquisto je profesor na Queen Mary University u Londonu i zamenik je direktora Centra za biohemiju farmakologiju i biomedicinska istraživanja Instituta William Harvey. Polja istraživanja su mu imunofarmakologija, pre svega procesi inflamacije. Profesor D'Acquisto izuzetno je strastveno angažovan na približavanju nauke široj javnosti, pa je između ostalog organizovao izložbu Kraljevskog naučnog udruženja pod nazivom „Inflamacija: vatra života“. Detaljnije o ovoj izložbi možete

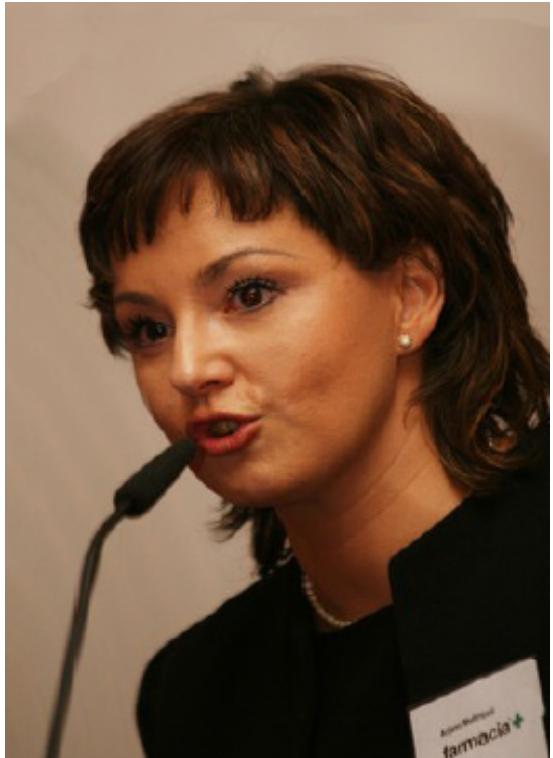
videti na <http://sse.royalsociety.org/2012/exhibits/fire-of-life/>. Njegovo predavanje pod nazivom „Emocionalna strana autoimunih bolesti - novi pristup terapiji?“ pobudilo je veliko interesovanje za ovu sve aktuelniju oblast farmacije.



John Chave je generalni sekretar Pharmaceutical Group of the EU (PGEU) koja zastupa interes svih nacionalnih farmaceutskih organizacija u Evropi. John Chave je održao predavanje na samom otvaranju Kongresa o novim ulogama farmaceuta Evrope, o tome zašto u središtu pažnje farmaceuta treba da bude pacijent, te o znanjima i veštinama koje bi kompetentni farmaceut trebalo da razvija i poseduje.



Michael J. Rouse je direktor za međunarodne aktivnosti organizacije odgovorne za kvalitet edukacije u farmaciji (Accreditation Council for Pharmacy Education, ACPE). Takođe je osnivač i odgovorna osoba međunarodnog foruma za osiguranje kvaliteta u edukaciji farmaceuta i dugogodišnji član sekretarijata FIP-a (International Pharmaceutical Federation). Hoće li ovo biti Kongres posle kojeg ćemo otići kući i vratiti se u svoju poslovnu rutinu ili je ipak vreme za promene? Od koga zavise ove promene? Vodeći ekspert i svetski lider na području razvoja farmaceuta i kvaliteta edukacije na kraju Kongresa je trebalo da u okviru svog predavanja pod nazivom „Posvećenost kvalitetu podrazumeva spremnost na promene! Ima li ipak vrednosti kojima moramo ostati verni tokom svoje karijere?” da da odgovore na ova pitanja.



Zbog bolesti, Michael J. Rouse nije bio u mogućnosti da dođe u Beograd, ali je njegovo predavanje izvanredno uspešno održala Arijana Meštrović, doktor biomedicinskih nauka, koja je i sama dugi niz godina radila kao farmaceut u apoteci te svoje iskustvo nadogradila i danas je aktivno uključena u rad međunarodnih institucija kao što su FIP (Svetska farmaceutska federacija), ACPE (Accreditation Council of Pharmacy Education), PCNE (Pharmaceutical Care Network of Europe), CoDEG (Competency Development and Evaluation Group) i Europharm Forum, a poseduje i vlastitu agenciju za savetovanje i edukaciju Pharma Expert.