

UDK 615 (497.11)

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

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 66

Broj 1

Beograd, 2016.

ČASOPIS SAVEZA  
FARMACEUTSKIH  
UDRUŽENJA SRBIJE

1/2016

## **SADRŽAJ – CONTENTS**

### **Pregledni radovi – Review articles**

- **Marko Krstić, Mladen Milović, Svetlana Ibrić** 1  
**Karakteristike i potencijalna primena savremenih adsorbenata u formulaciji nosača lekovitih supstanci**  
**Properties and potential application of modern adsorbents in formulation of solid drug delivery systems**

### **Originalni naučni radovi – Original scientific papers**

- **Sanela Đorđević, Tanja Isailović, Nebojša Cekić, Gordana Vučeta, Snežana Savić** 24  
**Parenteralne nanoemulzije diazepama: fizičko-hemijska karakterizacija i *in vitro* ispitivanje brzine oslobođanja**  
**Diazepam-loaded parenteral nanoemulsions: physicochemical characterization and *in vitro* release study**

### **Stručni radovi – Professional papers**

- **Nikolina Skorupan** 42  
**Farmakoterapija ataka najčešćih primarnih glavobolja**  
**Acute therapy of the most common primary headaches**

### **Obaveštenja – Informations**

- **Informacije o upisu na doktorske akademske studije na Univerzitetu u Beogradu-Farmaceutskom fakultetu** 58
- **Informacije o upisu na specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu-Farmaceutskom fakultetu** 63
- **Informacije o specijalizacijama i užim specijalizacijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika** 67

# Karakteristike i potencijalna primena savremenih adsorbenata u formulaciji nosača lekovitih supstanci

Marko Krstić<sup>1\*</sup>, Mladen Milović<sup>2</sup>, Svetlana Ibrić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Pharma Swiss d.o.o., Sektor za kontrolu kvaliteta, 11080 Zemun, Belgrade

\*Autor za korespondenciju: Marko Krstić, e-mail: mkrstic109@gmail.com

## Kratak sadržaj

Poslednjih godina veliki broj adsorpcionih nosača prirodnog i sintetskog porekla privlači sve više pažnje zbog svoje biokompatibilnosti, prihvatljivih ekoloških i toksikoloških osobina, velike mogućnosti za modifikaciju fizičkohemijskih osobina, jednostavnog dobijanja, visoke stabilnosti i relativno niske cene. Ovi nosači su slične hemijske strukture, najčešće na bazi silicijum-dioksida, magnezijum-aluminometasilikata i kalcijum-fosfata, a međusobno se razlikuju po poroznosti struktura, specifičnoj površini, veličini, zapremini i obliku pora kao i mogućnosti funkcionalizacije površine. Uređeni mezoporozni materijali kao što su MCM – 41 i SBA – 15, kao i porozni materijali iz grupe Neusilin®-a i Sylysis®-a predstavljaju najčešće ispitivane adsorbente sa ciljem da povećaju brzinu rastvaranja lekovite supstance, a samim tim i biološku raspoloživost, ali se koriste i u formulaciji preparata sa modifikovanim ili ciljanim oslobađanjem lekovite supstance u određeno tkivo. Takođe prirodni silika materijal jedinstvenih karakteristika, izolovan iz dijatomita, dijatomitne mikrokapsule, predstavlja relativno jeftin adsorbent za formulaciju nosača za peroralnu primenu lekovite supstance kao i primenu u obliku implanta. Savremeni adsorbenti najčešće se koriste u izradi čvrstih disperzija sa niskom rastvorljivom lekovitom supstancom, ili kao adsorbenti za različite lipidne formulacije. Jedna od mogućnosti primene savremenih nosača koja se poslednjih godina ispituje jeste i funkcionalizacija površine poroznih materijala u cilju postizanja usporenog ili signal-inicirajućeg oslobađanja lekovite supstance.

**Ključne reči:** adsorbenti, oslobađanje lekovite supstance, specifična površina

## **Uvod**

Istraživanja na polju novih savremenih adsorbenata, sa prihvatljivim biološkim, toksikološkim i mehanističkim karakteristikama, kao nosača lekovitih supstanci, poslednjih godina pokazuju intenzivni porast. Biokompatibilnost, velike mogućnosti za modifikaciju fizičkohemijских osobina, jednostavno dobijanje, visoka stabilnost i relativno niska cena su osnovni razlozi za sve veći broj prirodnih, ali i sintetskih adsorbenata različitih karakteristika u formulaciji farmaceutskih preparata. Pomenuti materijali najčešće poseduju sličan strukturni sastav: amorfni silicijum-dioksid, magnezijum-aluminometasilikat, kalcijum-difosfat itd, a međusobno se razlikuju po poroznosti struktura, specifičnoj površini, veličini, zapremini i obliku pora kao i mogućnosti funkcionalizacije. Adsorpcioni nosači se danas široko koriste kao pomoćne supstance u formulaciji farmaceutskih oblika, sa ciljem da povećaju brzinu rastvaranja lekovite supstance, a samim tim i biološku raspoloživost, ali i u formulaciji preparata sa modifikovanim ili ciljanim oslobođanjem lekovite supstance u određeno tkivo. Istraživanja su vršena sa silika gel nosačima (1, 2), uređenim mezoporoznim silikatima (3-5) kao i poroznim nosačima na bazi magnezijum-aluminometasilikata (6-8). Poslednjih godina se najčešće istražuje primena adsorpcionih nosača u izradi čvrstih disperzija sa nisko rastvorljivom lekovitom supstancicom, ili kao adsorbenata za različite lipidne formulacije (9-11).

## **Dobijanje i proizvodnja poroznih adsorbenata**

Prema poreklu porozni adsorpcioni nosači mogu biti prirodni i sintetski. Prirodni porozni adsorbenti se dobijaju prečišćavanjem uzorka iz prirode, koji sadrže određeni ideo karakterističnog adsorbenta, od standardnih nečistoća kao što su glina, vulkansko staklo, organske materije, šljunak, voda itd. Prednosti prirodnih adsorbenata u odnosu na sintetske su relativno jeftinija proizvodnja, koja uključuje samo proces prečišćavanja, i izostanak upotrebe toksičnih pomoćnih supstanci (12). Jedan od najnovijih prirodnih poroznih adsorbenata su dijatomitne silika mikrokapsule ili dijatomiti (13). Dobijaju se prečišćavanjem dijatomejske zemlje. U literaturi se navodi veći broj postupaka za dobijanje dijatomita (12-14). Jedan od najčešće korišćenih podrazumeva prečišćavanje sirovog materijala sledećim procesima: usitnjavanje, uklanjanje velikih agregata dijatomita, uklanjanje oksidiranih nečistoća tretiranjem uzorka kiselinom, razdvajanje čestica po veličini pomoću filtracione ili sedimentacione metode (14).

Sintetski porozni materijali se generalno proizvode koristeći dva principa: princip „odozgo na dole“ (eng. „up to down“) (od polaznog materijala krupne čestice se primenom različitih tehnika usitnjavanja, najčešće mlevenjem, pri čemu se dobija materijal male veličine čestica određenih karakteristika) i princip „odozdo na gore“ (eng. „down to up“) (od monomera određene strukture se tehnikama polimerizacije u

prisustvu različitih modifikatora grade se kompleksne strukture koje predstavljaju česticu adsorbenta) (15).

Primer proizvodnje poroznih adsorbenata korišćenjem principa „odozgo na dole” su porozni silicijum materijali (16). Ovi materijali se obično proizvode koristeći elektrohemiju anodizaciju. U ovoj metodi ploča od silicijuma predstavlja anodu u sistemu i uronjena je u rastvor fluorovodonične kiseline zajedno sa pločom od platine, koja služi kao katoda. Stvaranje pora nastaje delovanjem struje. Karakteristike pora zavise od radnih uslova, kao što su sastav elektrolita i gustina primenjene struje (17), koji se mogu modifikovati kako bi dobili konačan proizvod željenih karakteristika. Ostale metode koje se mogu koristiti su fotosinteza, gde se u proizvodnji poroznih silicijum materijala koristi vidljiva svetlost zajedno sa rastvorom fluorovodonične kiseline (18), metoda čvrstog plamena, gde se porozni silika materijali proizvode tako što silicijum-dioksid reaguje sa magnezijumom u komori za sagorevanje nakon čega se proizvod tretira sa kiselinom (19), kao i korišćenjem kugličnog mlina u kombinaciji sa metodom presovanja i sinterovanja (20).

Primer proizvodnje poroznih adsorbenata koristeći se principom „odozdo na gore” su porozni silika materijali. U zavisnosti od vrste polaznih komponenti kao i uslova rada, konačan proizvod može biti ili silika gel, koji poseduje neuređenu poroznu strukturu, ili materijal sa uređenom poroznom strukturom (21). Silika gel se najčešće formira procesom polimerizacije alkoksidnih prekursora kao što je na primer tetraetoksisilan. U vodenoj sredini alkoksidi podležu hidrolizi koju prati kondenzacija formiranjem -Si-O-Si- veze. Na taj način počinje da se formira silika mreža. Proces sinteze počinje polimerizacijom monomera koji rastu u primarne čestice. U skladu sa principima Osvaldovog sazrevanja (fenomen koloidnih rastvora kojim se objašnjava promena nehomogene strukture tokom vremena) manje čestice se rastvaraju i njihovi molekuli se vezuju za površinu većih čestica. Posledično ove čestice počinju da rastu i u jednom trenutku počinju da se vezuju između sebe formirajući trodimenzionalnu 3D mrežu. Brzina rasta čestica kao i broj veza koje se formiraju između čestica zavisi od pH medijuma i molarnog odnosa korišćenih alkoksida i vode (22). Prilikom proizvodnje materijala sa uređenom poroznom strukturom koristi se drugačija metoda prilikom koje se molekuli  $\text{SiO}_2$  uređuju u uređenu mrežu koja pritom poseduje amorfnu strukturu.

Jedan od najviše ispitivanih uređenih poroznih materijala kao adsorbenta lekovitih supstanci jeste MCM-41 iz familije M41S materijala (3). Mezoporozni silikatni nosači se najčešće sintetišu procesom koji zahteva primenu površinski aktivnih materija koji daju osnovu strukture nosača, silikatnog prekursora i baznog katalizatora. U prvoj fazi sinteze mezoporognog silikatnog nosača MCM-41 dolazi do agregacije molekula surfaktanta (cetyltrimetilamonijum-bromid-CTAB) i formiranja agregata, micela, pri koncentracijama iznad kritične micelarne koncentracije. Zatim dolazi do kondenzacije silikatnih prekursora na površini polarnih glava micele, čime se formira silikatni zid oko

micela. U završnoj fazi vrši se uklanjanje surfaktantne osnove, najčešće pirolizom ili rastvaranjem odgovarajućim rastvaračem, nakon čega se dobija mezoporozna struktura nosača. Dobijeni nosači odlikuju se specifičnom površinom većom od  $700 \text{ m}^2/\text{g}$  i dijametrom pora od 1,6 do 10 nm, u zavisnosti od primenjenih reaktanata i uslova u procesu sinteze (11, 23, 24).

SBA-15 predstavlja prvi heksagonalni materijal koji je sintetisan korišćenjem polimera (25). Veličina pora se može modifikovati variranjem temperature, količine korastvarača ili vremena sinteze. Maksimalna veličina pore koja se može postići korišćenjem polimera je veća u odnosu na onu koja se postiže korišćenjem drugih površinski aktivnih materija. Uklanjanje pomoćnih materija vrši se ili kalcinacijom sa protokom azota ili ekstrakcijom pomoću rastvarača (26).

## Karakteristike i primena poroznih adsorbenata kao potencijalnih nosača lekovite supstance

Adsorpcija lekovite supstance na nosač može biti fizička ili hemijska (27). Fizička adsorpcija se ostvaruje zahvaljujući Van der Waals-ovim silama, vodoničnim vezama, kao i elektrostatičkim silama, dok hemijska adsorpcija predstavlja stvaranje novih kovalentnih veza između adsorbenta i adsorptivnog materijala. Adsorpcija leka na adsorbent sa velikom specifičnom aktivnom površinom povećava kontaktну površinu između lekovite supstance i medijuma, što može potencijalno povećati brzinu rastvaranja. Kada porozni hidrofobni nosač, na koji je adsorbovana lekovita supstanca, dođe u kontakt sa medijumom za ispitivanje brzine rastvaranja, oslobađanje lekovite supstance se dešava rastvaranjem lekovite supstance sa površine nosača i iz pora koje su ispunjene medijumom, kao i difuzijom lekovite supstance kroz kanale koji su ispunjeni medijumom (28). Postoji mogućnost da lekovita supstanca nakon adsorpcije u manjem ili većem obimu pređe iz kristalnog u amorfni oblik, prilikom čega se brzina rastvaranja u najvećem broju slučajeva povećava. Nakon adsorpcije vodenog/nevodenog rastvora lekovite supstance, moguć je i suprotan proces, naknadna kristalizacija, što dovodi do smanjenja brzine rastvaranja (28).

Adsorpcija lekovite susptance na određeni nosač svakako zavisi od količina i udela određenog tipa pora u adsorbentu, koje su odgovorne za njegove jedinstvene karakteristike, pri čemu su u literaturi do sada opisana četiri tipa pora (29). „Otvorena” pora je u kontaktu sa spoljašnjom površinom čestice adsorbenta dok „zatvorena” pora nije. Samim tim „zatvorena” pora je izolovana i ne učestvuje u procesu adsorpcije. „Transportna” pora povezuje spoljašnju površinu čestice adsorbenta sa poroznim strukturama unutar čestice adsorbenta. Pore koje su u kontaktu sa „transportnim” porama, ali se dalje ne povezuju sa poroznim sistemom, se nazivaju „slepe” pore (29). Na osnovu veličine pora porozni adsorbenti se mogu podeliti na mikro-, mezo-, i makroporozne sisteme (Tabela I).

**Tabela I** Podela poroznih sistema na osnovu veličine pora**Table I** Class of porous systems based on pore size

<i>Naziv sistema</i>	<i>Veličina pora (nm)</i>
Mikroporozni sistem	do 2
Mezoporozni sistem	2 – 50
Makroporozni sistem	50 – 2-3x10 <sup>6</sup>

Mikroporozni sistem se dalje može podeliti na ultramikroporozni sistem, semimikroporozni i supermikroporozni sistem (29). Ultramikroporozni sistem poseduje veličinu pora manju od 0,5 nm. Dijametar pore je uporediv sa dijametrom molekula lekovite supstance koja je adsorbovana. Semimikroporozan sistem poseduje veličinu pora od 0,5 do 1,4 nm. Adsorpcija lekovite supstance u pore mikroporoznog sistema se dešava relativno brzo, u prvim minutima procesa adsorpcije. Pri veličini pora od 1,4 do 2 nm, kod supermikroporoznog sistema, adsorpcija prvog sloja leka dovodi do smanjenja dijametra pore, prilikom čega se poboljšava njen adsorpcioni potencijal i posledično ubrzava punjenje pora. Adsorpcija se u mezoporoznim sistemima odvija stvaranjem višeslojnog filma od adsorbovanog materijala unutar pora sistema (29).

MCM-41 predstavlja prvi mezoporozni silikatni nosač koji je sintetisan 1991. godine za potrebe naftne industrije u cilju razdvajanja molekula (30). Isti nosač je prvi put primjenjen kao nosač za lekovitu supstancu i to u razvoju sistema za lokalnu isporuku ibuprofena pri čemu je postignuta adsorpcija lekovite supstance od 340 mg/g adsorbenta (31). Od tada istraživanja primene ovih nosača u razvoju sistema za isporuku lekovite supstance beleže pravu ekspanziju. Dobijeni nosači odlikuju se specifičnom površinom većom od 700 m<sup>2</sup>/g i dijametrom pora od 1,6 do 10 nm, u zavisnosti od primenjenih reaktanata i uslova u procesu sinteze (11, 23, 24). Primena ovih nosača u cilju isporuke lekovite supstance zahteva preciznu kontrolu veličine i oblika čestica, kao i veličine i geometrije pora. Zid pora MCM-41 nosača poseduje neuređenu mrežu siloksidnih mostova (R<sub>2</sub>SiO) kao i slobodne silanoidne grupe (-SiOH) sa kojima lekovita supstanca može potencijalno da reaguje pri čemu se stvara odgovarajući stepen adsorpcije i oslobađanja lekovite supstance (30). Veličina i orijentacija pora je najvećim delom određena samom osnovom koju čini surfaktant. Čestice nosača različitog oblika (sfernog, štapićastog, izuvijanog) i veličine mogu se dobiti variranjem odnosa silikatnih prekursora i surfaktanata, podešavanjem pH vrednosti dodavanjem baznog katalizatora (33, 34), dodatkom korastvarača, ili organskih supstanci koje bubre (35) ili dodatkom organoalkoksilsilanskih prekursora u toku reakcija kondenzacije (36, 37).

Nasuprot MCM-41, MCM-48 nosač poseduje kubično uređenje strukture sa jedinstvenom bikontinualnom mrežom kanala koja može biti od koristi ukoliko se želi

postići veća pristupačnost i veća mobilnost adsorbovanih molekula. Modifikacijom površine mezoporoznih adsorbenata, vezivanjem organosilana željene strukture i funkcionalnosti, moguće je znatno uticati na brzinu i stepen rastvaranja adsorbovane lekovite supstance (32). Uprkos činjenici da sam proces modifikacije površine adsorbenta stvaranjem različitih organosilanskih grupa može da dovede do znatnog smanjenja veličina pora, nakon datog procesa pore su i dalje pristupačne za lekovitu supstancu. Takođe nakon modifikacije kanali adsorbenta su bogati funkcionalnim grupama koje mogu da reaguju sa odgovarajućim reaktivnim grupama lekovite supstance. Samim tim dati kanali mogu da predstavljaju pogodan rezervoar za kontrolisano oslobađanje lekovite supstance.

U literaturi su opisana brojna istraživanja u kojima su razvijeni savremeni tipovi mezoporoznih materijala koji se međusobno razlikuju po poroznoj strukturi, mogućnosti postizanja modifikovanog oslobađanja lekovite supstance, kao i oslobađanja lekovite supstance dejstvom stimulansa (Tabela II) (38).

**Tabela II** Karakteristike najčešće ispitivanih sintetskih mezoporoznih nosača

**Table II** Characteristics of most investigated synthetic mesoporous carriers

<i>Mezoporozni nosač</i>	<i>Prostorno uređenje</i>	<i>Dijametar pore (nm)</i>	<i>Struktura</i>
MCM-41	P6mm	2–5	Heksagonalni 1D kanal
MCM-48	Ia3d	2–5	Bikontinualna 3D
SBA-15	P6mm	5–10	Heksagonalni 1D kanal
SBA-16	Im3m	Min 1–6; max 4–9	Unutrašnje centrirana rešetka
SBA-1	Pm3n	2–4	Kubična 3D
SBA-3	P6mm	2–4	2D heksagonalna
MSU	P6mm	2–5	2D heksagonalna
HMS	P6mm	2–5	Heksagonalna

SBA mezoporozni nosači (*Santa Barbara Adsorbens*) su sintetisani od strane Zhao-a i njegovih saradnika i predstavljaju prve silikatne mezoporozne nosače sa heksagonalnom strukturom pora, uske raspodele veličine pora i dijametra 5 – 10 nm (25). Najpoznatiji među njima, SBA-15 nosač, poseduje kombinovani mikro i mezoporozitet, kao i relativno debelo zid pora, od 3,1 do 6,4 nm, čime se može objasniti veća hemijska i termalna stabilnost SBA-15 nosača u odnosu na MCM-41 (39). Adsorpcijom alendronata na MCM-41 nosač (dijametar pora 3 nm, specifična površina 1157 m<sup>2</sup>/g) postignuta je znatno veća količina adsorbovanog leka u poređenju sa SBA-15 nosačem (dijametar pora 9 nm, specifična površina 719 m<sup>2</sup>/g) (140 mg/g za MCM-

41 nosač naspram 80 mg/g za SBA-15 nosač), čime se jasno pokazuje uticaj specifične površine nosača na količinu adsorbovane lekovite supstance (40). Povećanjem specifične površine nosača usporava se oslobađanje lekovite supstance usled veće površine koja je raspoloživa za stvaranje lekovita supstanca-nosač interakcija (40). Doadrio i saradnici su ispitivali potencijalnu primenu SBA-15 kao nosača za lekovitu supstancu, gentamicin (41). Profil brzine rastvaranja je pokazao inicijalno brzo oslobađanje gentamicina do oko 60% (m/m) ukupne količine, koje je zatim praćeno relativno sporim oslobađanjem (41). Vallet-Regi i saradnici (3) su ispitivali upotrebu SBA-15 kao potencijalnog nosača za amoksicilin, prilikom čega je pronađeno da inkorporacija leka u porozni matriks nosača u velikoj meri zavisi od rastvarača, pH medijuma kao i koncentracije amoksicilina, prilikom čega je moguće pod optimalnim uslovima postići sadržaj inkorporirane lekovite susptance i do 240 mg/g (3).

HMS (*Hollow Mesoporous Spheres*) predstavljaju noviju grupu mezoporoznih silikatnih adsorbenata heksagonalne strukture pora koji u poređenju sa najpoznatijim MCM-41 kao i MCM-48 nosačem poseduju znatno veći kapacitet adsorpcije lekovite supstance (npr. za ibuprofen kapacitet adsorpcije 969 mg/g za HMS adsorbent naspram 340 mg/g za MSM-41 adsorbent, odnosno 287 mg/g MCM-48 adsorbent) (42). Takođe je ispitivana i funkcionalizacija površine kao potencijalni pristup za postizanje kontrolisanog (odloženog, postepenog ili pulsног) oslobađanja lekovite supstance. Ispitivana je funkcionalizacija sa 3-aminopropiltrimetoksilanom (N-TES), 3-(2-aminoetilamino)-propiltrimetoksilanom (NN-TES) i (3-tri-metoksisililpropil)-dietilenetriaminom (NNN-TES) u cilju postizanja usporenog oslobađanja ibuprofena prilikom čega se došlo do zaključka da se sa povećanjem udela grupe za funkcionalizaciju kapacitet adsorpcije lekovite supstance na nosaču kao i njena brzina oslobađanja smanjuju prilikom čega modifikacija sa NNN-TES pokazuje najsporije oslobađanje (42).

MSU (*Michigan State University*) mezoporozni materijal predstavlja takođe silikatne nosače sa 2D-heksagonalnom struktururom pora i relativno je skoro predložen kao potencijalni adsorbent za lekovite supstance, ali je slabo ispitani. Tourne-Peteilh i saradnici su predložili MSU kao nosač za skladištenje pentapeptida, prilikom čega su pokazali da pentapeptid može da se inkapsulira u pore nosača i da se momentalno oslobođi u kontaktu „opterećenog” nosača sa dimetilformamidom (43).

Noviji sintetski, amorfni, porozni nosači se sastoje od magnezijum-aluminometasilikata (poznati pod komercijalnim nazivom Neusilin®, Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Japan) kao i od silicijum-dioksida (poznati pod komercijalnim nazivom Sylysia®, Fuji Sylysia Chemical, Japan). Navedeni nosači se danas intenzivno istražuju zbog prihvatljivih bioloških i toksikoloških osobina, ali pre svega zbog velike specifične površine i potencijalne mogućnosti za povećanje brzine rastvaranja nisko

rastvorljivih lekovitih supstanci, kao i zbog mogućnosti za adsorbovanje velike količine tečnih lipidnih formulacija (2, 44).

*Neusilin®* predstavlja multifunkcionalni ekscipijens koji se može koristiti za izradu tableta postupkom direktnе kompresije, kao i postupkom vlažne granulacije. Široko se koristi u formulaciji tableta, praškova, granula i kapsula. U svom sastavu sadrži 29,1-35,5%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; 11,4-14%  $\text{MgO}$  i 29,2-35,6%  $\text{SiO}_2$  računato na suvi ostatak. Praktično je nerastvorljiv u vodi i etanolu. U specifikacijama proizvođača se navodi da je *Neusilin®* bezbedan za peroralnu primenu, bez izveštaja o neželjenim reakcijama. Magnezijum-aluminometasilikat oficinalan je u Američkoj i Japanskoj farmakopeji. FDA i USP 38 - NF 33 ne daju maksimalne granice za peroralnu primenu ovog ekscipijensa (45-48). Za razliku od toga u Japanu je dozvoljena upotreba *Neusilin®*-a, koji pokazuju bazne osobine, kao antacida do 4 g dnevno i upotreba različitih *Neusilin®*-a kao pomoćnih supstanci u preparatima za peroralnu primenu do 1,05 g (48). *Neusilin®*-i poseduju veliku specifičnu površinu - 110-300  $\text{m}^2/\text{g}$  (Tabela III), pa samim tim i mogućnost za adsorpciju velike količine tečnosti (ulja ili vode). Osnovne karakteristike pojedinih vrsta *Neusilin®* nosača date su u Tabeli III.

**Tabela III** Karakteristike najčešće korišćenih adsorpcionih nosača iz grupe *Neusilin®*-a

**Table III** Characteristics of most investigated porous carriers from group *Neusilin®*

	<i>Neusilin®</i> UFL2	<i>Neusilin®</i> US2	<i>Neusilin®</i> FL2	<i>Neusilin®</i> S1	<i>Neusilin®</i> S2
Izgled	Beo prašak	Bele granule	Beo prašak	Bele granule	Bele granule
Kiselo-bazne osobine	Neutralan	Neutralan	Bazan	Bazan	Bazan
Rastvorljivost u vodi	niska	niska	niska	visoka	niska
Stepen čistoće (%)	>95	>95	>95	>95	>95
Gubitak sušenjem (%), 110°C, 7h	<7	<7	<5	13-20	<5
Nasipna gustina (g/ml)	0,06-0,11	0,13-0,18	0,15-0,19	0,30-0,37	0,29-0,37
Tapkana gustina (g/ml)	0,10-0,17	0,16-0,22	0,22-0,20	0,36-0,43	0,34-0,42
Specifična gustina (g/ml)	2,2	2,2	2,2	2,0	2,2
Prosečna veličina čestica ( $\mu\text{m}$ )	3,1	106	-	112	115
Specifična površina ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	300	300	150	110	110

	<i>Neusilin® UFL2</i>	<i>Neusilin® US2</i>	<i>Neusilin® FL2</i>	<i>Neusilin® S1</i>	<i>Neusilin® S2</i>
Nasipni ugao (°)	45	30	45	30	30
Kapacitet adsorpcije ulja (ml/g)	2,7-3,4	2,7-3,4	1,5	1,3	1,4
Kapacitet adsorpcije vode (ml/g)	2,4-3,1	2,4-3,1	1,3	1	1,2
Kapacitet adsorpcije kiseline (ml/g)	>210	>210	>210	>210	>210
pH (4% rastvora)	6-8	6-8	8,5-10	8,5-10	8,5-10
Sredstvo za dopunjavanje u čvrstim farmaceutskim oblicima (%)	30-90	30-90	-	30-90	30-90
Vezivno sredstvo, sredstvo za raspadanje u tabletama (%)	1-10	1-10	5-15	5-20	5-20
Sredstvo za klizanje, antiadheziv (%)	0,5-5	-	-	-	-
Adsorpciono sredstvo u formulaciji čvrstih farmaceutskih oblika (%)	30-50	30-50	-	-	-
Stabilizator suspenzija (%)	1-5	-	-	-	-
Ugušivač (%)	5-15	5-15	-	-	-
Komponenta čvrste disperzija, SSEDDS (%)	20-50	20-50	-	-	-

Prilikom adsorpcije lekovite supstance na različite tipove Neusilin® nosača dolazi do stvaranja vodoničnih veza između silanolnih grupa nosača i različitih proton-donorskih grupa lekovite supstance. Kada je lekovita supstanca lako rastvorljiva u medijumu, pomoću koga se nanosi na površinu adsorbenta, nakon adsorpcije rastvorena lekovita supstanca će u značajnoj meri difundovati na površinu Neusilin® nosača, prilikom čega će se formirati veliki broj vodoničnih veza. Kada se lekovita supstanca sa relativno niskom rastvorljivošću u medijumu nanosi na površinu Neusilin® nosača rastvorena lekovita supstanca ne može lako da difunduje do površine, zbog čega se stvara znatno manji broj vodoničnih veza. Zbog toga prilikom adsorbovanja lekovitih supstanci u medijumu u kome je data supstanca slabo rastvorljiva, kristalizacija će biti dominantni mehanizam koji dovodi do smanjenja brzine rastvaranja lekovite supstance tokom vremena (49).

Sylysysia® nosači, koji se međusobno razlikuju prema karakteristikama navedenim u Tabeli IV, predstavljaju amorfni silicijum-dioksid visokog stepena čistoće i visokog poroziteta, koji se široko koristi u farmaceutskoj, prehrambenoj, kozmetičkoj industriji, industriji boja, plastike. Nalazi se na FDA listi neaktivnih sastojaka hrane i lekova (GRAS status). Japansko ministarstvo zdravlja navodi da je ova pomoćna supstanca bezbedna za ljudsku primenu. Koristi se kao sredstvo za zaštitu preparata od vlage, antiadheziv, lubrikans, sredstvo za klizanje, sredstvo za podešavanje viskoziteta, sredstvo za geliranje. Takođe, ovi nosači se usled svoje visoke specifične površine ( $300\text{-}700\text{ m}^2/\text{g}$ ; Tabela IV), poslednjih godina sve više istražuju (50). Karakteristike određenih komercijalnih nosača iz grupe Sylysysia® predstavljene su u Tabelama IV i V.

**Tabela IV** Karakteristike najčešće korišćenih adsorpcionih nosača iz grupe Sylysysia®

**Table IV** Characteristics of most investigated porous carriers from group Sylysysia®

Komercijalni naziv	Srednja veličina čestica ( $\mu\text{m}$ )	Specifična površina ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	Veličina pora (nm)	Zapremina pora (ml/g)
Sylysysia® 320	1,6	300	Nema podataka	Nema podataka
Sylysysia® 350	3,9	300	21,0	1,60
Sylysysia® 470	14,1	300	17,0	1,25
Sylysysia® 440	6,2	300	17,0	1,25
Sylysysia® 740	5,0	700	2,5	0,44

**Tabela V** Opšte karakteristike nosača tipa Sylysysia®

**Table V** General characteristics of the Sylysysia® type carriers

Prosečna veličina čestica ( $\mu\text{m}$ )	3,1 – 20,0
Gustina ( $\text{lbs}/\text{ft}^3$ )	7,5 – 11,0
Adsorpcija ulja ( $\text{lbs}/100 \text{ lbs}$ )	190 – 310
pH	6 – 8
Srednja veličina pora (ml/g)	1,25 – 1,60
Sadržaj $\text{SiO}_2$	99,5% min
Čistoća	94% min
Gubitak sušenjem ( $145^\circ\text{C}$ , 4 h)	5,0% max

Brzina rastvaranja nisko rastvorljivih lekovitih supstanci adsorbovanih na pomenute nosače je obično veća u odnosu na brzinu rastvaranja same lekovite supstance. Veća specifična površina nosača obično znači veću kontaktnu površinu između adsorbovanog materijala i medijuma u kome se vrši ispitivanje, što bi trebalo da vodi većoj brzini rastvaranja, međutim to nije uvek slučaj. Hidrofobne interakcije lekovite supstance sa adsorbentom, kao i stvaranje vodoničnih veza, obično dovode do nastanka amorfognog oblika lekovite supstance, koji skoro uvek pokazuje brže rastvaranje u odnosu na kristalni oblik (51). Takođe, nemogućnost obrazovanja kristalne rešetke unutar pora adsorbenta, usled malog prostora i jakih interakcija dovodi do stvaranja molekulske disperzije lekovite supstance, unutar pora koja je dostupna za brzo ispiranje medijumom. Međutim, ukoliko dođe do hemijske adsorpcije, stvaranjem hemijskih veza između lekovite supstance i adsorbenta, kao i naknadne kristalizacije lekovite supstance na površini adsorbenta, brzina i obim rastvaranja lekovite supstance mogu biti znatno smanjeni (49).

Neusilin® i Sylysia® poslednjih godina su predmet brojnih istraživanja kao potencijalni nosači prilikom formulisanja čvrstih disperzija i čvrstih samo-dispergujućih sistema (6, 44, 52-59). Brzina rastvaranja nisko rastvorljivih lekovitih supstanci adsorbovanih na pomenute adsorbente je obično veća u odnosu na samu supstancu. Poređenjem profila brzine rastvaranja indometacina iz disperzije sa neporoznim silika nosačem, Aerosil® 200, i poroznim, Sylysia® 350, Takeuchi i saradnici su došli do zaključka da su procenat i stabilnost amorfognog oblika indometacina u čvrstim disperzijama isti sa oba tipa nosača i da je brže rastvaranje indometacina iz čvrste disperzije sa poroznim silika nosačem posledica njegove veće specifične aktivne površine u odnosu na neporozni silika nosač (1). Planinšek i saradnici su pokazali da se sa povećanjem udela karvedilola u čvrstim disperzijama sa Sylysia®-om 350, smanjuje brzina rastvaranja lekovite supstance (2). Ovo objašnjava smanjenjem ukupne površine adsorbenta dostupne za rastvaranje, usled punjenja pora adsorbenta karvedilolom, kao i smanjenjem kvašenja usled povećanog udela lekovite supstance. Takođe, sa povećanjem udela lekovite supstance u formulaciji, povećava se i vreme potrebno za rastvaranje leka koji se nalazi u porama adsorbenta (2). Drugo istraživanje iste istraživačke grupe pokazalo je da na brzinu rastvaranja karvedilola utiču količina amorfognog i kristalnog karvedilola u formulaciji, kao i poroznost i hidrofilnost čestica adsorbenta (60). Amorfne čestice su se pokazale boljim za ispunjavanje pora silicijum-dioksida, pri čemu su jače interakcije ostvarene između karvedilola i silanolnih grupa nosača. Ovim je poboljšano kvašenje i smanjena aglomeracija karvedilola. Kada medijum za rastvaranje dospe u pore nosača, dolazi do potpunog zasićenja visoko hidrofilnih silanolnih grupa, čime se kompetitivno istiskuju hidrofobni molekuli lekovite supstance sa hidrofilne površine nosača. Sa povećanjem udela lekovite supstance u formulaciji čvrstih disperzija dolazi do usporavanja prodiranja medijuma za

rastvaranje u pore, što ima za posledicu usporeno oslobađanje lekovite supstance. Čvrste disperzije sa visokim udelom karvedilola su imale hidrofobniju površinu i smanjenu poroznost, usled gustog pakovanja, što je imalo negativan uticaj na kvašenje čestica (60). Krstić i saradnici su pokazali da brzina rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija, izrađenih metodom uparavanja etanola na sobnoj temperaturi, uz korišćenja Neusilin®-a UFL2, zavisi od odnosa adsorpcioni nosač/karbamazepin i da sa povećanjem udela adsorbenta u formualciji raste i brzina oslobađanja karbamazepina (56). Khvanfar i saradnici su prilikom formulacije čvrstih disperzija Neusilin®-a i irbesartana došli do sličnih zaključaka (61). Pokazali su da se sa povećanjem udela Neusilin®-a u formulaciji čvrstih disperzija sa irbesartanom povećava i brzina rastvaranja lekovite supstance, što objašnjavaju visokom specifičnom površinom Neusilina ( $300 \text{ m}^2/\text{g}$ ) na koju se adsorbuje lekovita supstanca. Dodatno, u istoj studiji je uočeno da se veća brzina oslobađanja irbesartana postiže iz čvrstih disperzija izrađenih metodom uparavanja etanola, nego iz čvrstih disperzija izrađenih metodom adsorpcije, što je posledica inkorporiranja lekovite supstance u mikro i nano strukture sistema (61). Krstić i saradnici su u svojoj studiji formulisali čvrste samo-emulgajuće sisteme sa visokim udelom karbamazepina od 40%, uz korišćenje adsorpcionog nosača Neusilin®-a UFL2, pri čemu je pokazano značajno povećanje brzine rastvaranja karbamazepina i permeabilnosti, koja je utvrđena primenom PAMPA testa (eng. *Parallel artificial membrane permeability assay*) (58). Jasan pojedinačan uticaj Neusilin®-a UFL2 na brzinu rastvaranja nije utvrđen i pokazano je da zavisi od udela drugih komponenti. Međutim, poređenjem permeabilnost karbamazepina iz izrađenih formulacija čvrstih samo-emulgajućih sistema, primenom PAMPA testa, uočeno je zanimljiv trend da sa povećanjem sadržaja adsorbenta u formualciji raste i permeabilnost karbamazepina, iako ova razlika nije bila statistički značajna (58).

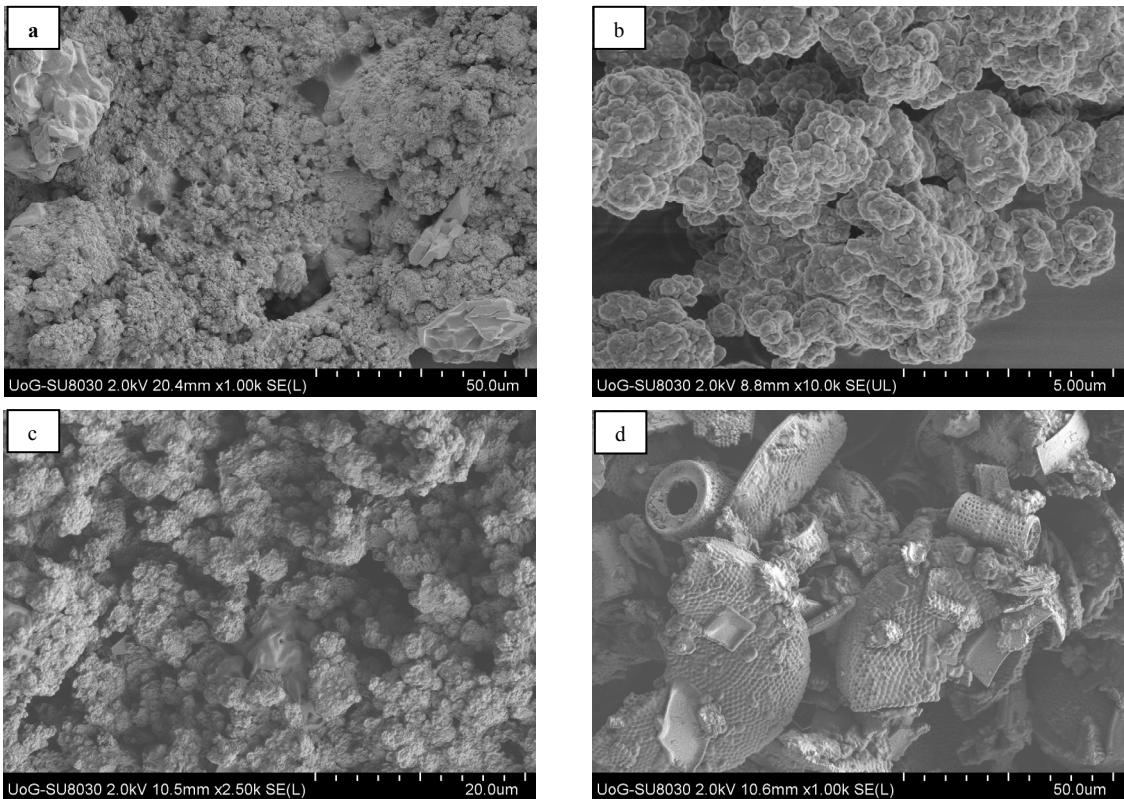
Prilikom adsorpcije lekovite supstance na različite Neusilin® nosače, koji se međusobno razlikuju prema karakteristikama navedenim u Tabeli III, pokazano je stvaranje vodoničnih veza između silanoidnih grupa nosača i različitih proton-donorskih grupa lekovite supstance. Pokazano je da se interakcija putem nastajanja vodoničnih veza između ibuprofena i Neusilin®-a US2 ostvaruje čak i pri jednostavnom mešanju komponenti u tarioniku sa pistilom prilikom čega nastaje amorfni ibuprofen (62). Isti fenomen je primećen prilikom mešanja ovih nosača sa karbamazepinom u tarioniku sa pistilom što je uzrok znatno veće brzine rastvaranja karbamazepina iz fizičkih smeša u odnosu na čistu supstancu (44). Pokazano je stvaranje amorfног oblika lekovitih supstanci ketoprofena, naproksena i indometacina vodoničnim vezama, pri usitnjavanju lekovite supstance sa Neusilin®-om US2 u mlinu, ali i progesterona kod koga amorfni oblik nastaje drugim mehanizmom jer supstanca nema proton-donorsku grupu (8). Agarwal i saradnici su ispitivali uticaj specifične aktivne površine kao i veličine čestica amorfног magnezijum-aluminometasilikata na brzinu i stepen rastvaranja grizeofulvina

iz čvrstog samo-emulgajućeg sistema (6). U ovim ispitivanjima došli su do zaključka da interakcija lekovite supstance sa spoljašnjom površinom adsorbenta dovodi do posledične kristalizacije grizeofulvina i naknadnog smanjenja brzine rastvaranja, dok u delu formulacije koji je adsorbovan u pore adsorbenta grizeofulvin ostaje u rastvorenom obliku i odmah je dostupan prelazak u medijum. Na količinu formulacije koja će se naći u porama adsorbenta utiče dijametar i volumen pora, pa tako Neusilin® US2, sa specifičnom aktivnom površinom  $300\text{ m}^2/\text{g}$  i veličinom čestica oko  $80\text{ }\mu\text{m}$ , nasuprot Neusilin® - u UFC2 iste specifične aktivne površine, ali veličine čestica  $5\text{ }\mu\text{m}$ , poseduje znatno uže i duže pore i veliki deo adsorbovane formulacije ostaje na spoljašnjoj površini adsorbenta. Zbog toga kod upotrebe Neusilin®-a US2 kao adsorbenta veći ideo grizeofulvina kristališe, što ima za posledicu smanjenu brzinu i stepen rastvaranja leka u odnosu na formulaciju sa Neusilin®-om UFC2 kao adsorbentom (6). Milović i saradnici su pokazali da prilikom adsorpcije tečnog samo-mikroemulgajućeg sistema, u kome je karbamazepin rastvoren, na Neusilin® UFC2 kao i Neusilin® FL2 brzina oslobađanja karbamazepina zavisi od specifične površine korišćenog adsorbenta kao i količine adsorbovanog materijala (44).

U novije vreme, pored prethodno navedenih silikatnih nosača sintetskog porekla, sve više se razmatra upotreba dijatomitnih mikrokapsula ili dijatomita kao prirodnih poroznih nosača za različite lekovite supstance (13). Dijatomiti predstavljaju skelet jednoćelijskih fotosintetičkih algi sa kompleksnom 3D mikrostrukturom i multifunkcionalnim karakteristikama. Visoko uređena porozna struktura velike specifične površine, prisustvo reaktivnih silanolnih grupa na površini, koje omogućavaju laku funkcionalizaciju, biokompatibilnost i niska toksičnost, kao i široka dostupnost dijatoma, čine njihovu frustulu (dijatomite) atraktivnim materijalom za razvoj sistema za isporuku lekovitih supstanci. Dijatomiti se sastoje od 92% amorfognog silicijum-dioksida ( $\text{SiO}_2$ ), 1–3% aluminijum-oksida ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), 0,5–1% gvožđe(III)oksida ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), 0,1–0,3% magnezijum-oksida ( $\text{MgO}$ ), 0,2–0,5% kalcijum-oksida ( $\text{CaO}$ ), 0,07–0,1% kalijum-oksida ( $\text{K}_2\text{O}$ ), sa tragovima titan-dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) i fosfor(V)oksida ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) (14). Dijatomiti poseduju kombinaciju strukturnih, mehaničkih i hemijskih karakteristika koje mogu da posluže za prevazilaženje uobičajenih prepreka na koje se nailazi formulisanjem konvencionalnih farmaceutskih preparata. Njihova specifična površina iznosi  $30,9\text{ m}^2/\text{g}$ , volumen pora  $0,052\text{ ml/g}$ , a dijametar pora  $13,6\text{ nm}$  (63).

Prirodni dijatomiti poseduju nekoliko prednosti u odnosu na sintetske silika nosače: karakterističnu strukturu sa velikom šupljinom u sredini i prisustvo mikro- i makroporoziteta, odličnu biokompatibilnost, posedovanje površine koja se lako može modifikovati, netoksičnost, nisku gustinu i sposobnost imitacije prirodnih konstituenata kostiju kao i imitacije medicinskog implanta. Velika prednost dijatomita u odnosu na sintetske nosače je ta da se za njihovo dobijanje ne koriste toksični rastvarači i jedinjenja, već se dobijaju jednostavnim prečišćavanjem dijatomejske zemlje, koja je

dostupna u velikim količinama u rudarskoj industriji (14, 63, 64). Dijatomiti su ispitivani kao nosači za gentamicin i indometacin, pri čemu je uočeno da prilikom inkorporacije lekovite supstance u na nosač, dolazi do prevođenja kristalnog oblika lekovite supstance u amorfni (13, 65). Razlog za ovo predstavlja mali dijametar pora nosača, koji je svega nekoliko puta veći od dimenzija samih molekula, tako da je kristalizacija molekula lekovite supstance iz rastvora ograničena raspoloživim prostorom unutar nosača (51). Iz dobijenih sistema uočeno je karakteristično dvofazno oslobađanje molekula lekovite supstance, sa oko 70% oslobođenog leka u toku prvih 6 h, dok je oslobađanje preostale količine lekovite supstance bilo usporeno i trajalo je gotovo dve nedelje. Prva faza u kojoj se lekovita supstanca oslobađa brže posledica je oslobađanja molekula lekovite supstance adsorbovanih na površini nosača. U drugoj fazi dolazi do usporenog oslobađanja molekula lekovite supstance inkapsuliranih unutar pora nosača, koji su vezani vodoničnim vezama za silanolne grupe. Oslobađanje lekovite supstance u ovoj fazi odvija se kinetikom nultog reda, odnosno količina lekovite supstance oslobođene u jedinici vremena je konstantna, što predstavlja idealnu karakteristiku za sisteme sa prođenim oslobađanjem lekovite supstance (13, 65). Zhang i saradnici (66) su ispitivali mogućnost primene dijatomskih mikrokapsula kao nosača za isporuku mesalamina i prednizona. Rezultati ove studije su pokazali usporenje oslobađanja obe lekovite supstance i po prvi put je pokazano poboljšanje permeabilnosti primenom dijatomskih nosača na modelu Caco-2/HT-29 kokultivisanih ćelija. Ovaj efekat predstavlja posledicu otvaranja intercelularnih veza (*eng. tight junctions*), kao posledica građenja helata između jona kalcijuma i negativno nanelektrisane površine kapsule dijatoma. U novijim studijama se sve češće poredi primena adsorpcionih nosača sintetskog (Neusilin®-a i Sylysis®-a) i prirodnog (dijatomiti) porekla u formulaciji čvrstih samo-dispergujućih sistema (57, 59). Pokazano je da brzina oslobađanja karbamazepina iz čvrstih samo-dispergujućih sistema zavisi od vrste i udela adsorpcionog nosača: u početnim trenucima razlike u brzini oslobađanja su posledice razlika u specifičnoj površini nosača i načina na koji je lekovita supstanca adsorbovana što se vidi sa SEM mikrografijama (Slika 1) (52). Pri čemu sa povećanjem specifične površine nosača dolazi do povećanja brzine rastvaranja karbamazepina. Međutim, pošto kod sistema sa prirodnim adsorbentima – dijatomitima nakon 30 minuta dolazi do oslobađanja karbamazepina iz unutrašnjih pora adsorbenta, brzina oslobađanja je značajno manja u odnosu na sisteme sa sintetskim adsorbentima, koji ne poseduju ovu šupljinu i kod kojih je do 30. minuta došlo do potpunog oslobađanja karbamazepina (57, 59).



**Slika 1.** SEM mikrografije formulacija čvrstih samo-mikroemulgajućih sistema sa karbamazepinom sa: a) Neusilin®-om FL2; b) Neusilin®-om UFL2; c) Sylyria®-om 320; d) dijatomitima (52).

**Figure 1.** SEM micrographs from solid self-microemulsifying drug delivery systems with carbamazepine with: a) Neusilin® FL2; b) Neusilin® UFL2; c) Sylyria® 320; d) diatomites (52).

## Primena poroznih adsorbenata u formulaciji sistema sa kontrolisanim oslobođanjem lekovite supstance

Pri razvoju savremenih terapijskih sistema sve češće se postavlja zahtev za isporuku lekovite supstance u ciljano tkivo. Lai i saradnici su adsorpcijom nanočestica kadmijum sulfida ( $\text{CdS}$ ) na mezoporozni nosač zatvorili njegove pore čime je sprečeno oslobođanje vankomicina i adenozin trifosfata (ATP) inkorporiranih u strukturu nosača (67). Kao stimulusi koji izazivaju oslobođanje inkorporiranih lekovitih supstanci iskorišćene su supstance koje dovode do redukcije disulfidne veze (ditiotreitol i merkaptoetanol), oslobođanja vezanih  $\text{CdS}$  nanočestica, otvaranja pora i posledičnog oslobođanja vankomicina i ATP-a. Korišćenjem termosenzitivnih polimera, kao što je poli (N-izopropilakrilamid) omogućava se postizanje temperaturom kontrolisanog oslobođanja lekovite supstance, jer ovaj polimer na  $37^\circ\text{C}$  bubri, što izaziva otvaranje

pora i oslobađanje lekovite supstance. Tako je pokazano oslobađanje znatno veće količine doktorubicina inkorporiranog u ovako modifikovan nosač na temperaturi od 37°C u odnosu na sobnu temperaturu. Temperaturom kontrolisano oslobađanje postignuto je i nanošenjem parafina na površinu nosača, koji se na povišenoj temperaturi topi, što dovodi do oslobađanja lekovite supstance (68). Oblaganjem mezoporoznih nosača molekulima DNK takođe se može postići temperaturom kontrolisano oslobađanje, pošto na povišenoj temperaturi dolazi do denaturacije ovih molekula i oslobađanja vezanog leka (69). Modifikacijom SBA-15 nosača anjonima negativno nanelektrisane karboksilne kiseline ( $\text{COO}^-$ ) postignuto je vezivanje polikatjona jonskim privlačnim silama, što je posledično dovelo do zatvaranja pora i sprečavanja oslobađanja vankomicina imobilisanog u nosač. Sniženje pH vrednosti dovelo je protonovanja karboksilne grupe (-COOH), otpuštanja polikatjona i oslobađanja vankomicina iz nosača (70). Pojava dimerizacije molekula kumarina nakon izlaganja UV svetlosti određene talasne dužine takođe može biti iskorišćena za fotoindukovano oslobađanje lekovite supstance. Izlaganjem mezoporoznog nosača funkcionalizovanog molekulima kumarina UV svetlosti talasne dužine iznad 310 nm dolazi do formiranja dimera i zatvaranja otvora pora nosača. Izlaganjem UV svetlosti talasne dužine od 250 nm dolazi do razgradnje nastalih dimera, otvaranja pora nosača i oslobađanja molekula lekovite supstance adsorbovane na nosač (71). Funkcionalizacijom MCM-41 nosača molekulima skroba postignuto je oslobađanje imobilisanog doktorubicina samo u ćelijama sa enzimom  $\beta$ -D-galaktozidazom, što pokazuje da i prisustvo određenih enzima može biti okidač za oslobađanje lekovite supstance (72).

Kao jedan od pristupa, kojim se postiže primena poroznih adsorbenata, kao nosača lekovite supstance sa prođenim oslobađanjem jeste i uvođenje ugljovodoničnih lanaca na površini silanoidnih grupa čime se povećava hidrofobnost i smanjuje kvašenje površine (73). U ovu svrhu najčešće se uvodi oktil- grupa (C8) pri čemu je pokazano da povećanje hidrofobnosti površine dovodi do smanjenja brzine rastvaranja lekovite supstance eritromicina (74). Sa povećanjem dužine ugljovodoničnog lanca brzina rastvaranja se takođe usporava (73, 75, 76).

## Zaključak

Noviji adsorbenti prirodnog ili sintetskog porekla mogu da pokažu veći kapacitet adsorbovanja kao i brojne mogućnosti kontrolisanog, usporenog ili signal iniciranog oslobađanja lekovite supstance u odnosu na konvencionalne adsorbente. Signal za iniciranje oslobađanja lekovite supstance može biti: promena pH, promena temperatura, svetlost, hemijski ili magnetni stimulans. Porozni adsorbenti danas nalaze široku primenu i u formulaciji čvrstih disperzija i čvrstih samo-dispergujućih nosača lekovite supstance, gde usled svoje velike specifične površine dovode do povećanja brzine rastvaranja lekovite supstance. Brzina rastvaranja lekovite supstance zavisi od veličine i

dijametra pora, ali i prisustva određenih funkcionalnih grupa na površini adsorbenta. Sa jedne strane funkcionalizacija površine dovodi do smanjenja kapaciteta adsorbenta za lekovitu supstancu, ali sa druge strane nudi brojne mogućnosti kontrolisanog oslobođanja. Sa funkcionalizacijom površine pomoću različitih grupa dolazi do promene niza elektrostatickih, hidrofobnih/hidrofilnih i brojnih drugih adhezivnih interakcija leka i adsorbenta koje utiču na kapacitet adsorpcije i brzinu rastvaranja lekovite supstance iz lek/nosač matriksa.

## Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## Literatura

1. Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int J Pharm.* 2005; 293: 155–164.
2. Planinsek O, Kovacic B, Vreker F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm.* 2011; 406: 41-48.
3. Vallet-Regi M, Doadrio JC, Doadrio AL, Izquierdo-Barba I, Perez-Pariente J. Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics.* 2004; 172: 435–439.
4. Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, Leonowicz ME, Kresge CT, Schmitt KD, *et al.* A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *J Am Chem Soc.* 1992; 114(27): 10834-10843.
5. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VSY. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 1278-1288.
6. Agarwal V, Siddiqui A, Ali H, Nazzal S. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS). *Int J Pharm.* 2009; 366: 44–52.
7. Krupa A, Majda D, Jachowicz R, MozgawaW. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochim Acta.* 2010; 509 (1-2): 12-17.
8. Gupta M, Adam V, Bogner R. Formation of physically stable amorphous drugs by milling with Neusilin. *J Pharm Sci.* 2003; 92: 536-551.

9. Malmsten M. Inorganic nanomaterials as delivery systems for proteins, peptides, DNA, and siRNA. *Curr. Opin. Colloid. Interface Sci.* 2013; 18; 468-480.
10. Mamaeva V, Sahlgren C, Linden M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine-Recent advances. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65, 689-702.
11. Vallet-Regi M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007; 46: 7548-7558.
12. Melo RAA, Giotto MV, Rocha J, Urqueta Gonzlez EA. MCM- 41 ordered mesoporous molecular sieves synthesis and characterization. *Mater Res.* 1999; 2 (3): 173 – 179.
13. Aw M, Simovic S, Jonas AM, Losic D. Silica microcapsules from diatoms as new carrier for delivery of therapeutics. *Nanomedicine.* 2011; 6: 1159-1173.
14. Yu Y, Addai-Mensah J, Losic D. Synthesis of self-supporting gold microstructures with 3-d morphologies by direct replication of diatom templates. *Langmuir.* 2010; 26: 14068–14072.
15. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm.* 2010; 399: 129-139.
16. Anglin EJ, Cheng L, Freeman WR, Sailor MJ. Porous silicon in drug delivery devices and materials. *Adv Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 1266-1277.
17. Salonen J, Björkqvist M, Laine E, Niinistö L. Effects of fabrication parameters on porous p+-type silicon morphology. *Phys Status Solidi A.* 2000; 182: 249-254.
18. Noguchi N, Suemune I. Luminescent porous silicon synthesized by visible light irradiation. *Appl Phys Lett.* 1993; 62: 1429-1431.
19. Won CW, Nersisyan HH, Shin CY, Lee JH. Porous silicon microparticles synthesis by solid flame technique. *Microporous Mesoporous Mater.* 2009; 126: 166-170.
20. Jakubowicz J, Smardz K, Smardz L. Characterization of porous silicon prepared by powder technology. *Physica E Low Dimens Syst Nanostruct.* 2007; 38: 139-143.
21. Lehmann V, Stengl R, Luigart A. On the morphology and the electrochemical formation mechanism of mesoporous silicon. *Mater Sci Eng B.* 2000; 69-70: 11-22.
22. Hench L, West J. The sol-gel process. *Chem Rev.* 1990; 90: 33-72.
23. Hoffmann F, Cornelius M, Morell J, Fröba M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006; 45(20):3216-3251.
24. Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Adv Mater.* 2012; 24:1504-1534.
25. Zhao D, Feng J, Huo Q, Melosh N, Fredrickson GH, Chmelka BF, et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300. Angstrom pores. *Science.* 1998; 279: 548-552.
26. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VSY. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Delivery Rev* 2008; 60: 1278-1288.
27. Rupprecht H, Lee G. Adsorption at solid surfaces. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C., Eds. 1988. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1<sup>st</sup> Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. pp. 73–114.

28. Gurny R, Doelker E, Peppas NA. Modelling of sustained release of water soluble drugs from porous, hydrophobic polymers. *Biomaterials*. 1981; 3: 27-32.
29. Ahuja G, Pathak K. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery. *Ind J Pharm Sci*. 2009; 71 (6): 599-607.
30. Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, Vartuli JC, Beck JS. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*. 1992; 359: 710-712.
31. Vallet-Regi M, Ramila A, del Real RP, Perez-Pariente J. A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chem Mater*. 2001; 13: 308-311.
32. Jaroniec CP, Kruk M, Jaroniec M, Sayari A. Tailoring surface and structural properties of MCM-41 silicas by bonding organosilanes. *J Phys Chem B*. 1998; 102 (28): 5503-5510.
33. Cai Q, Luo ZS, Pang WQ, Fan YW, Chen XH, Cui FZ. Dilute solution routes to various controllable morphologies of MCM-41 silica with a basic medium. *Chem Mater*. 2001; 13(2): 258-263.
34. Lin HP, Mou CY. Structural and morphological control of cationic surfactant-templated mesoporous silica. *Acc Chem Res*. 2002; 35(11): 927-935.
35. Anderson MT, Martin JE, Odinek JG, Newcomer PP. Effect of methanol concentration on CTAB micellization and on the formation of surfactant-templated silica (STS). *Chem Mater*. 1998; 10(6): 1490-1500.
36. Huh S, Wiench JW, Trewyn BG, Song S, Pruski M, Lin VSY. Tuning of particle morphology and pore properties in mesoporous silicas with multiple organic functional groups. *Chem. Commun*. 2003; 2364-2365.
37. Huh S, Wiench JW, Yoo JC, Pruski M, Lin VSY. Organic functionalization and morphology control of mesoporous silicas via a co-condensation synthesis method. *Chem. Mater*. 2003; 15 (22): 4247-4256.
38. Taguchi A, Schuth, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. *Micropor. Mesopor. Mat*. 2005; 77: 1-45.
39. Van DVP, Ravikovich PI, Jong DKP, Neimark AV, Janssen AH, Benjeloun M, et al. Plugged hexagonal templated silica: a unique micro- and mesoporous composite material with internal silica nanocapsules. *Chem Commun*. 2002; 1010-1011.
40. Colilla M, Manzano M, Vallet-Regí M. Recent advances in ceramic implants as drug delivery systems for biomedical applications. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3(4): 403-14.
41. Doadrio AL, Sousa EMB, Doadrio JC, Pariente JP, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regi M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *J. Control Release*. 2004; 97: 125-132.
42. Zhu YF, Shi JL, Li YS, Chen HR, Shen WH, Dong XP. Hollow Mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its in vitro release kinetics. *J. Mater. Res*. 2005; 20: 54-61.

43. Tourne-Peteill C, Lerner DA, Charnay C, Nicole L, Begu S, Devoisselle JM. The potential of ordered mesoporous silica for the storage of drugs: the example of a pentapeptide encapsulated in a MSU-Tween 80. *Chemphyschem*. 2003; 4 (3): 281–286.
44. Milović M, Đuriš J, Đekić Lj, Vasiljević D, Ibrić S. Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. *Int J Pharm*. 2012; 436: 58-65.
45. <http://www.neusilin.com>, poslednji pristup 20. 12. 2015. godine.
46. Fuji Chemical Industry Co., Ltd. (2009). The Specialty Excipient Neusilin®. Dostupno na linku: [http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji\\_Neusilin.pdf](http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf), poslednji pristup 06. 12. 2015. godine
47. United States Pharmacopoeia 38, National Formulary 33. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2014.
48. Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> ed. Ministry of Health, Labour and Welfare, No. 65, Japan, 2011.
49. Wen H. Adsorption at Solid Surfaces: Pharmaceutical Applications. In: Swarbrick J. ed. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Informa Healthcare; 2007. 34-42 p.
50. <http://www.fujisilsyia.com>, poslednji pristup 01. 12. 2015. godine.
51. Salonen J, Laitinen L, Kaukonen A.M, Tuura J, Björkqvist M, Heikkilä T, et al. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *J Controll. Release*. 2005; 108: 362–374.
52. Krstić M. Formulacija i karakterizacija čvrstih samo-dispergujućih nosača karbazepina izrađenih sa poroznim adsorbensima (doktorska disertacija). Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2015. 257p.
53. Bhagwat A, D’Souza I. Development of solid self micro emulsifying drug delivery system with Neusilin® US2 for enhanced dissolution rate of telmisartan. *Int. J. Drug Dev. & Res.* 2012; 4(4): 398-407.
54. Hentzschel CM, Alnaief M, Smirnova I, Sakmann A, Leopold CS. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 80 (1): 130-135.
55. Ito Y, Kusawake T, Prasad YVR, Sugioka N, Shibata N, Takada K. Preparation and evaluation of oral solid heparin using emulsifier and adsorbent for in vitro and in vivo studies. *Int. J. Pharm.* 2006; 317 (2): 114-119.
56. Krstić M, Popović M, Dobričić V, Ibrić S. Influence of solid drug delivery system formulation on poorly water-soluble drug dissolution and permeability. *Molecules*. 2015; 20: 14684-14698.
57. Krstić M, Ražić S, Vasiljević D, Spasojević Đ, Ibrić S. Application of experimental design in the examination of the dissolution rate of carbamazepine from formulations. Characterization of the optimal formulation by DSC, TGA, FT-IR and PXRD analysis. *J Serb Chem Soc*. 2015; 80 (2): 209-222.
58. Krstić M, Ražić S, Đekić Lj, Dobričić V, Momčilović M, Vasiljević D, et al. Application of a mixture experimental design in the optimization of the formulation of solid self-emulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. *Lat Am J Pharm*. 2015; 34 (5): 885-894.

59. Krstić M, Ibrić S. Application of mixture experimental design in formulation and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. Hem ind. Rad u štampi. DOI:10.2298/HEMIND150623059K.
60. Kovačič B, Vrečer F, Planinšek O. Solid dispersions of carvedilol with porous silica. Chem. Pharm. Bull. 2011; 59(4): 427-433.
61. Khanfar M, Fares MA, Salem MS, Qandil AM. mesoporous silica based macromolecules for dissolution enhacement of irbesartan drud using pre-adjusted pH method. Microporous Mesoporous Mater. 2013; 173: 22-28.
62. Krupa A, Majda D, Jachowicz R, MozgawaW. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. Thermochim. Acta. 2010; 509 (1-2): 12-17.
63. Sumper M, Brunner E. Learning from diatoms: nature's tools for the production of nanostructured silica. Adv. Funct. Mater. 2006; 16(1): 17–26.
64. Milović M, Simović S, Lošić D, Dashevskiy A, Ibrić S. Solid self-emulsifying phospholipid suspension (SSEPS) with diatom as a drug carrier. Eur. J. Pharm. Sci. 2014; 63: 226-232.
65. Aw MS, Simović S, Yu Y, Addai-Mensah J, Losic D. Porous silica microshells from diatoms as biocarrier for drug delivery applications. Powder Technol. 2012; 223: 52-58.
66. Zhang H, Shahbazi MA, Mäkilä EM, da Silva TH, Reis RL, Salonen JJ, et al. Diatom silica microparticles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine. Biomaterials. 2013; 34(36): 9210-9219.
67. Lai CY, Trewyn BG, Jeftinija DM, Jeftinija K, Xu S, Jeftinija S, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. J Am Chem Soc. 2003; 125(15): 4451-4459.
68. Aznar E, Mondragón L, Ros-Lis JV, Sancenón F, Marcos MD, Martínez-Máñez R, et al. Finely tuned temperature-controlled cargo release using paraffin-capped mesoporous silica nanoparticles. Angew Chem Int Edit. 2011; 50:11172-11175.
69. Chen C, Geng J, Pu F, Yang X, Ren J, Qu X. Polyvalent nucleic acid/mesoporous silica nanoparticle conjugates: dual stimuli-responsive vehicles for intracellular drug delivery. Angew Chem Int Edit. 2011; 50:882-886.
70. Yang Q, Wang S, Fan P, Wang L, Di Y, Lin K, et al. pH-Responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery. Chem. Mater. 2005; 17(24):5999-6003.
71. Mal NK, Fujiwara M, Tanaka Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. Nature. 2003; 421(6921):350-353.
72. Bernardos A, Mondragon L, Aznar E, Marcos MD, Martinez-Máñez R, Sancenon F, et al. Enzyme-responsive intracellular controlled release using nanometric silica mesoporous supports capped with ‘Saccharides’. ACS Nano. 2010; 4:6353-6368.

73. Doadrio JC, Sousa EMB, Izquierdo-Barba I, Doadrio AL, Perez-Pariente J, Vallet-Reg M. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *J Mater Chem.* 2006; 16: 462-466.
74. Izquierdo-Barba I, Martinez A, Doadrio AL, Perez-Pariente J, Vallet-Regi M. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *Eur J Pharm Sci.* 2005; 26: 365–373.
75. Zeng W, Xue-Feng Q, Zhang YB, Yin J, Zhu ZK. Organic modified mesoporous MCM-41 through solvothermal process as drug delivery system. *Mater Res Bull.* 2005; 40: 766–772.
76. Contessotto L, Ghedini E, Pinna F, Signoretto M, Cerrato G, Crocellà V. Hybrid organic-inorganic silica gel carriers with controlled drug-delivery properties. *Chem Eur J.* 2009; 15: 12043-12049.

# **Properties and potential application of modern adsorbents in formulation of solid drug delivery systems**

**Marko Krstić<sup>1\*</sup>, Mladen Milović<sup>2</sup>, Svetlana Ibrić<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, P.O. Box 146, 11221 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Pharma swiss d.o.o., Quality Control Department, 11080 Zemun, Belgrade

\* Corresponding author: Marko Krstić, e-mail: mkrstic109@gmail.com

---

## **Summary**

In latest years, many natural and synthetic solid carriers attract increasing attention, due to theirs biocompatibility, acceptable ecological and toxicological properties, possible modification of physico-chemical properties, simple production, high stability and relatively low price. These carriers have similar chemical structure, mostly based on silicon-dioxide, magnesium aluminometasilicate and calcium phosphate, and differ from each other in structure porosity, specific surface area, size, volume and shape of pores, and possibility of surface functionalization. Ordered mesoporous materials like MCM – 41 and SBA – 15, as well as porous materials from Neusilin® and Sylysic® groups, represent the most common adsorbents evaluated in order to increase drug dissolution rate, and its bioavailability, and also in modified-and targeted drug release formulations. Also, natural silica material, isolated from diatomites, diatom microshells, with its unique characteristics, represents relatively cheap solid carrier used in formulation of oral dosage forms and implants. Modern adsorbents are mostly used in formulations of solid dispersions with low water-soluble drugs, or as solid carriers for lipid formulations. In latest years, modern porous carriers are evaluated for possible surface functionalization in order to achieve prolonged or signal-initiated drug release.

**Key words:** adsorbents, specific surface area, drug release

---

## Parentralne nanoemulzije diazepama: fizičko-hemijska karakterizacija i *in vitro* ispitivanje brzine oslobađanja

Sanela Đorđević<sup>1</sup>, Tanja Isailović<sup>1</sup>, Nebojša Cekić<sup>2,3</sup>, Gordana Vuleta<sup>1</sup>, Snežana Savić<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Nišu - Tehnološki fakultet, Bulevar Oslobođenja 124, 16000 Leskovac, Srbija

<sup>3</sup> DCP Hemigal d.o.o., Tekstilna 97, 16000 Leskovac, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Dr Snežana Savić, vanredni profesor

Tel.: +381 11 3951 366 E-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.rs

---

### Kratak sadržaj

Cilj ovog istraživanja bio je da se razviju parentralne nanoemulzije sa rastućom koncentracijom uljane faze (20, 30 i 40% smeše triglicerida srednje dužine lanca i sojinog ulja u odnosu 4:1), stabilizovane kombinacijom lecitina i polisorbata 80, i da se proceni njihova pogodnost kao nosača za slabo rastvorljive psihofarmakološke lekovite supstance. U tu svrhu, homogenizacijom pod visokim pritiskom izradene su nanoemulzije sa diazepamom kao model lekovitom supstancu i okarakterisane u pogledu veličine kapi, indeksa polidisperznosti, površinskog nanelektrisanja, viskoziteta, pH vrednosti i električne provodljivosti. Takođe, primenom reverzne tehnike sa dijaliznim vrećicama procenjena je brzina oslobađanja diazepama iz razvijenih nanoemulzija, uz karakterizaciju dobijenih profila oslobađanja primenom različitih matematičkih modela. Nakon izrade, sve formulacije imale su malu prosečnu veličinu kapi ( $206 \pm 7$  nm), sa uskom raspodelom veličina ( $0,116 \pm 0,012$ ) i zeta potencijalom oko  $-50$  mV, što je u skladu sa farmakopejskim zahtevima (USP 39–NF 34) pri čemu se vrednosti navedenih parametara nisu značajno promenile nakon godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . *In vitro* ispitivanje brzine oslobađanja pokazalo je da se 40–50% diazepama oslobodi iz ispitivanih nanoemulzija tokom 1 h, pri čemu se kinetika oslobađanja može opisati Korsmeyer–Peppas modelom. Dobijeni rezultati ukazuju da formulisane parentralne nanoemulzije predstavljaju obećavajuće nosače za brzu isporuku slabo rastvorljivih psihofarmakoloških lekovitih supstanci.

**Ključne reči:** nanoemulzija; parentralna primena; diazepam; stabilnost; reverzna tehnika sa dijaliznim vrećicama.

---

## UVOD

Ulje-u-vodi (U/V) nanoemulzije sa veličinom kapi u submikronskom opsegu, najčešće 200–400 nm, više od pola veka bezbedno se koriste u parenteralnoj ishrani za isporuku esencijalnih masnih kiselina i velike količine energije (pr. Lipofundin®, Intralipid®, Lipovenös®). Imajući u vidu dobro dokumentovanu biokompatibilnost, biodegradabilnost, fizičku stabilnost i relativno jednostavnu proizvodnju, poslednjih godina postoji sve veće interesovanje za razvoj nanoemulzija kao obećavajućih nosača lekovitih/biološki aktivnih supstanci za različite puteve primene, posebno za parenteralnu primenu (1,2). Primeri klinički odobrenih lipidnih nanoemulzija za intravensku isporuku lipofilnih lekovitih supstanci prikazani su u Tabeli I (3).

**Tabela I** Primeri registrovanih nanoemulzija za intravensku primenu slabo rastvorljivih lekovitih supstanci (3).

**Table I** A representative list of marketed nanoemulsions for intravenous delivery of poorly water-soluble drugs (3).

Lekovita supstanca	Zaštićeni naziv preparata	Proizvodač	Indikacije/Upotreba
Diazepam	Diazemuls®	Kabi-Pharmacia, Švedska	
	Diazepam-Lipuro®	Braun, Nemačka	Ekscitacija, anksioznost, napetost, sedacija, mišićni spazam, konvulzije, tetanus, delirijum
	Dizac®	Ohmeda Pharmaceuticals, SAD	
Etomidat	Etomidat-Lipuro®	Braun, Nemačka	Opšta anestezija
Propofol	Diprivan®	Zeneca Pharmaceuticals, SAD	Opšta anestezija
Deksametazon-palmitat	Limethason®	Green Cross, Japan	Hronični reumatoidni artritis
Flurbiprofen-aksetil	Lipo-NSAID® Ropion®	Kaken Pharmaceutical Co., Japan	Postoperativni i kancerski bol
Alprostadil (PGE1)	Liple®	Green Cross, Japan	Oboljenja perifernog vaskularnog sistema, otvoreni <i>ductus arteriosus</i> , Impotencija
Perfluorodekalin, perfluorotripropilamin	Fluosol-DA®	Green Cross, Japan	Veštački supstituenti krvi

Uzimajući u obzir karakteristike formulacije i fizičko-hemijska svojstva, prednosti nanoemulzija kao nosača lekovitih supstanci su niska koncentracija surfaktanta, ujednačena i veoma mala veličina kapi, nizak viskozitet i visok solubilizacioni kapacitet za lipofilne lekovite supstance. Dodatno, poboljšana penetracija kroz biološke barijere, povećanje biološke raspoloživosti, smanjenje iritacije i ili toksičnosti, produženo oslobađanje i ciljna isporuka lekovite supstance u različite organe mogu se očekivati nakon primene nanoemulzionih sistema (4–6). Na osnovu navedenih činjenica, ne iznenađuje da nanoemulzije predstavljaju privlačnu alternativu za savladavanje krvnomoždane barijere i poboljšanu isporuku slabo rastvorljivih psihofarmakoloških lekovitih supstanci (kakav je diazepam) u mozak, parenteralnim putem, naročito u urgentnim stanjima i kada postoje problemi sa gutanjem.

U skladu sa načinom primene, parenteralne nanoemulzije izrađuju se iz visoko bezbednih i biokompatibilnih ulja (sojino, trigliceridi srednje dužine lanca, suncokretovo, maslinovo, riblje) i emulgatora (fosfolipidi, polisorbati, poloksameri), najčešće metodom homogenizacije pod visokim pritiskom (6,7). Komercijalno dostupni preparati nanoemulzija uglavnom sadrže 10 ili 20% uljane faze; povećanje udela ulja omogućilo bi inkorporiranje veće količine liposolubilne lekovite supstance, a otuda i smanjenje volumena injektovanja ili infuzije. Međutim, visoka koncentracija ulja može imati za posledicu povećanje veličine kapi i viskoziteta nanoemulzionog sistema, što dalje može kompromitovati podnošljivost primene i bezbednost pacijenta (1,8). S tim u vezi, Američka farmakopeja u monografiji <729> navodi da tokom roka upotrebe prosečna veličina kapi parenteralnih nanoemulzija treba da bude  $\leq$  500 nm, a zapreminski procenat uljanih kapi većih od 5  $\mu\text{m}$  ( $\text{PFAT}_5$ )  $\leq$  0,05% (9,10).

Cilj ovog istraživanja bio je da se razviju parenteralne nanoemulzije sa većim kapacitetom za inkorporiranje lekovite supstance i da se kroz sistematičnu fizičko-hemijsku i biofarmaceutsku karakterizaciju proceni njihova pogodnost kao nosača za slabo rastvorljive psihofarmakološke lekovite supstance. U tu svrhu, metodom homogenizacije pod visokim pritiskom izrađene su nanoemulzije sa lekovitom supstancicom, stabilizovane kombinacijom lecitina i polisorbata 80, variranjem sadržaja uljane faze – 20, 30 i 40% smeše triglicerida srednje dužine lanca i sojinog ulja u odnosu 4:1. Diazepam, referentni benzodiazepin koji se uobičajeno koristi u prekliničkim ispitivanjima novih psihofarmakoloških lekova, inkorporiran je u nanoemulzije kao model lipofilne, u vodi slabo rastvorljive lekovite supstance. U istraživanju je praćen uticaj rastuće koncentracije uljane faze na veličinu i raspodelu veličina kapi, površinsko nanelektrisanje, viskozitet i stabilnost razvijenih nanoemulzija tokom godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . Dodatno, u cilju predviđanja *in vivo* ponašanja i ispitivanja kinetike mehanizma oslobađanja diazepama inkorporiranog u nanoemulzije, sprovedeno je *in vitro* ispitivanje brzine oslobađanja diazepama iz

razvijenih nanoemulzija primenom reverzne tehnike sa dijaliznim vrećicama, uz karakterizaciju dobijenih profila oslobađanja primenom različitih matematičkih modela.

## EKSPERIMENTALNI DEO

### Materijali

Za izradu nanoemulzija korišćeni su: diazepam (Galenika a.d., Srbija); trigliceridi srednje dužine lanca (engl. medium-chain triglycerides, MCT) (Fagron GmbH & KG, Nemačka); sojino ulje (Lipoid Purified Soybean Oil 700), sojin lecitin (Lipoid® S75, fosfolipidi soje koji sadrže 70% fosfatidilholina) (Lipoid GmbH, Nemačka); butilhidroksitoluen (BHT), polisorbat 80 (Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, Nemačka); glicerol (Merck KgaA, Nemačka); natrijum hidroksid, kalijum dihidrogen fosfat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka); sveže dobijena ultračista voda (TKA GenPure, TKA Wasseranfbereitungssysteme GmbH, Nemačka).

### Metode

#### Izrada nanoemulzija

Na osnovu prethodno sprovedenih ispitivanja (11), odabrane formulacije nanoemulzija sa diazepamom kao model lekovitom supstancom i rastućom koncentracijom uljane faze – 20, 30 i 40% (DZM-NE20, DZM-NE30 i DZM-NE40, respektivno), izrađene su metodom homogenizacije pod visokim pritiskom (hladni postupak). Sve nanoemulzije izrađene su sa smešom MCT i sojinog ulja u odnosu 4:1 kao uljanom fazom, fosfatnim puferom (0,01 M, pH 8) kao vodenom fazom, dok su lecitin i polisorbat 80 u odnosu 1:1 upotrebljeni kao emulgatori, pri čemu je maseni odnos uljane faze i emulgatora u svim formulacijama bio konstantan (5:1).

Uljana i vodena faza pripremljene su odvojeno. U uljanoj fazi rastvoreni su lecitin i 0,05% BHT (antioksidans) zagrevanjem na 70°C na magnetnoj mešalici (RH basic 2 IKAMAG®; IKA® Werke GmbH & Company KG, Nemačka). Ova faza je zatim ohlađena na 25°C i u njoj rastvoren diazepam (2 mg/g nanoemulzije). U vodenoj fazi (25°C) rastvoreni su polisorbat 80 i 2,5% glicerola (sredstvo za izotonizaciju). Vodena faza je zatim dodata u uljanu fazu i izrađena preemulzija mešanjem na rotor-stator homogenizatoru (IKA Ultra-Turrax® T25 digital; IKA® Werke GmbH & Company KG) 3 min, pri brzini od 8000 obrtaja/min, na 25°C. Da bi se dobila finalna nanoemulzija, ovako izrađena gruba emulzija propuštena je kroz homogenizator pod visokim pritiskom (EmulsiFlex-C3; Avestin Inc., Kanada) 9 puta, pri pritisku od 500 bar i temperaturi od 25°C. Dobijene nanoemulzije filtrirane su pod aseptičnim uslovima kroz membranski filter (0,22 µm) i čuvane u dobro zatvorenim staklenim bočicama na 25 ±

2°C, a 24 h nakon izrade, sprovedena je njihova sveobuhvatna karakterizacija. Sva merenja izvedena su u triplikatu za svaki uzorak.

## Karakterizacija nanoemulzija

**Analiza veličine kapi.** Prosečna veličina kapi (engl. intensity-weighted mean diameter, Z-average diameter – Z-Ave) i raspodela veličina kapi (indeks polidisperznosti, PDI) nanoemulzija određene su tehnikom foton korelaceone spektroskopije primenom uređaja Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd., Velika Britanija). Da bi se umanjio uticaj gustine i viskoziteta nanoemulzija na rezultate merenja, uzorci nanoemulzija su pre merenja razblaženi 0,01 M fosfatnim puferom (1:500, v/v). Merenje je sprovedeno na 25°C, pod uglom rasipanja svetlosti od 90°, primenom He–Ne lasera na 633 nm.

**Mikroskopska analiza.** U cilju detekcije eventualnog prisustva većih mikrometarskih kapi, agregata kapi ili nerastvorenih kristala model lekovite supstance, uzorci nanoemulzija posmatrani su pod svetlosnim/polarizacionim mikroskopom Carl Zeiss ApoTome Imager Z1 (Zeiss, Nemačka) integrisanim sa AxioCam ICc1 digitalnom kamerom i AxioVision 4.6 softverskim paketom.

**Analiza zeta potencijala.** Površinsko nanelektrisanje kapi nanoemulzija određeno je primenom uređaja Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd.), merenjem elektroforetske pokretljivosti kapi u električnom polju koja se softverski prevodi u zeta potencijal. Merenje je sprovedeno na 25°C, odmah nakon razblaživanja uzorka ultračistom vodom (1:500, v/v) čija je provodljivost podešena na 50 µS/cm dodatkom rastvora elektrolita (0,1 M fosfatni pufer).

**Reološka analiza.** Reološko ponašanje nanoemulzija procenjeno je primenom rotacionog reometra (DV-III ULTRA Programmable Rheometer; Brookfield Engineering Laboratories, Masačusets), upotrebom CP40 konus–ploča mernog sistema. Merenja su izvedena na  $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , pri brzini rotiranja konusa od 25 do 250 obrtaja/min. Vrednosti prividnog viskoziteta, očitane sa krivih viskoziteta pri brzini rotiranja konusa od 200 obrtaja/min, korišćene su za karakterizaciju uzorka nanoemulzija.

**Merenje pH vrednosti.** pH vrednost izrađenih nanoemulzija merena je direktnim uranjanjem elektrode pH metra (HI 9321; Hanna Instruments Inc., Mičigen) u ispitivani uzorak, na  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ .

**Merenje električne provodljivosti.** Električna provodljivost nanoemulzija merena je direktnim uranjanjem elektrode konduktometra (sensION™ + EC71; ShangHai Shilu Instruments Co., Ltd., Kina) u uzorak nanoemulzije, na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ .

## Ispitivanje stabilnosti nanoemulzija

U cilju procene dugoročne stabilnosti izrađenih nanoemulzija, sprovedena su merenja veličine kapi, indeksa polidisperznosti, zeta potencijala, viskoziteta, pH vrednosti i električne provodljivosti primenom prethodno opisanih metoda, inicijalno (jedan dan nakon izrade), i ponovljena nakon godinu dana čuvanja uzoraka na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  / $55 \pm 5\%$  RH.

## In vitro ispitivanje brzine oslobođanja

*In vitro* ispitivanje brzine oslobođanja diazepama iz formulisanih nanoemulzija sprovedeno je primenom *bulk equilibrium* reverzne tehnike sa dijaliznim vrećicama. Dijalizne vrećice (celulozna membrana, Mr *cut-off* 12000) napunjene sa 5 mL medijuma – akceptorska faza – uronjene su u 350 mL istog medijuma u kome je, nakon uspostavljanja ravnoteže, dispergovano 3 mL ispitivane nanoemulzije diazepama – donorska faza. Kao medijum je korišćena smeša fosfatnog pufera pH 7,4 (USP) i metanola u odnosu 80:20, a studije oslobođanja izvedene su na temperaturi od  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , uz konstantno mešanje na magnetnoj mešalici, kako bi se simulirali *in vivo* uslovi. U definisanim vremenskim intervalima (5, 10, 20, 40, i 60 min) izvršeno je uzorkovanje sadržaja dijalizne vrećice i iste zapreme okolnog medijuma, a koncentracija oslobođenog diazepama u uzorcima određena UV spektrofotometrijski primenom Evolution 300 spektrofotometra (Thermo Fisher Scientific, SAD) na talasnoj dužini maksimuma apsorpcije diazepama ( $\lambda = 230$  nm). Kinetika oslobođanja diazepama iz ispitivanih nanoemulzija procenjena je primenom različitih matematičkih modela (nultog reda, prvog reda, Higuchi, Baker–Lonsdale, Korsmeyer–Peppas) pomoću DDSolver paketa za Microsoft Excel aplikacije.

## Statistička analiza

Statistička analiza razlika u izmerenim fizičko-hemijskim parametrima nanoemulzija izvršena je primenom jednofaktorske analize varianse (ANOVA) (za tri grupe podataka) ili Student *t*-testa (za dve grupe podataka) (PASW Statistics v.18.0; SPSS Inc., Illinois), dok je poređenje profila oslobođanja diazepama iz ispitivanih nanoemulzija izvršeno primenom univarijantne ANOVA. *P* vrednost  $< 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

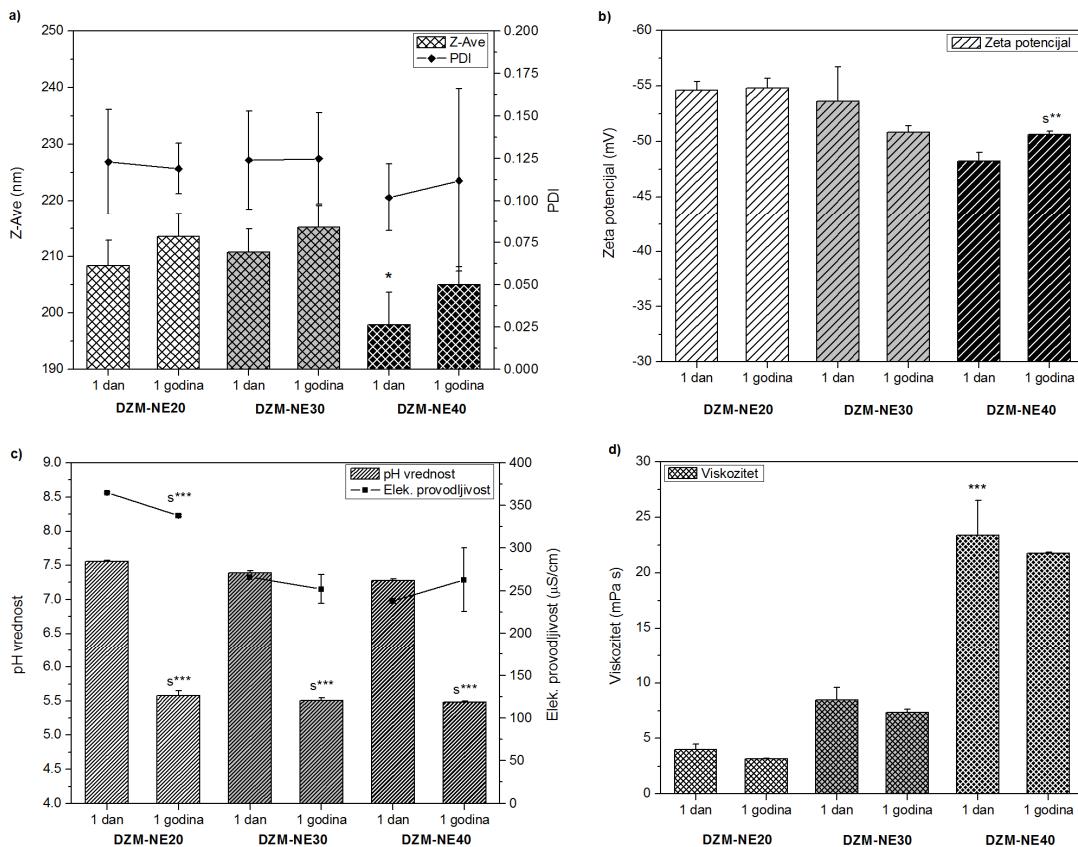
## **REZULTATI I DISKUSIJA**

### **Izrada i karakterizacija nanoemulzija**

Nakon izbora odgovarajuće uljane faze, vodene faze i emulgatora (11), metodom homogenizacije pod visokim pritiskom na hladno (kako bi se izbegla kristalizacija i precipitacija lekovite supstance) izrađene su tri formulacije nanoemulzija diazepamom – DZM-NE20, DZM-NE30 i DZM-NE40, variranjem sadržaja uljane faze na 20, 30 i 40%, respektivno. Nakon izrade, sve nanoemulzije bile su tečne, homogene, mlečnobele sa plavičastim odsjajem. Reprezentativni fizičko-hemijski parametri razvijenih nanoemulzija (Z-Ave, PDI, ZP, viskozitet, pH vrednost i električna provodljivost) jedan dan nakon izrade i nakon godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/55 \pm 5\%$  RH prikazani su na Slikama 1a–1d.

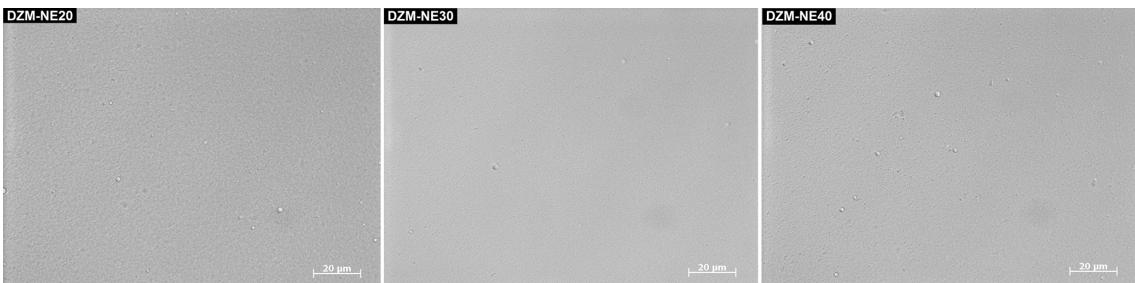
Veličina kapi i raspodela veličina kapi jedne su od najvažnijih karakteristika parenteralnih nanoemulzija; predstavljaju kritične parametre ne samo sa aspekta kvaliteta i stabilnosti emulzionog sistema, već i sa aspekta bezbednosti pacijenta (kapi veće od 5  $\mu\text{m}$  mogu da izazovu plućnu emboliju). Osim toga, sudsina emulzionih kapi u organizmu (engl. *in vivo* fate), određena je, između ostalog, njihovom veličinom i raspodelom veličina (4,5,7,8). Prosečna veličina kapi komercijalno dostupnih lipidnih emulzija za parenteralnu ishranu kreće se oko 200 do 300 nm (1), a generalno je poželjno da bude manja od 1  $\mu\text{m}$  (12), odnosno 500 nm (13), dok se za PDI, koji predstavlja meru za širinu distribucije kapi po veličini i ukazuje na homogenost disperzije, vrednost manja od 0,25 smatra prihvatljivom (14).

Analiza veličine kapi sprovedena u ovoj studiji (Slika 1a) pokazuje da su jedan dan nakon izrade sve formulacije nanoemulzija diazepamom imale prosečnu veličinu kapi, merenu foton korelacionom spektroskopijom, u nanometarskom opsegu (Z-Ave  $206 \pm 7$  nm), sa relativno uskom raspodelom veličina (PDI  $0,116 \pm 0,012$ ), u skladu sa kriterijumima parenteralnog puta primene. Da bi se detektovalo eventualno prisustvo male frakcije kapi većih od 1  $\mu\text{m}$ , kao dodatna metoda za procenu veličine kapi primenjena je svetlosna mikroskopija. Slika 2 prikazuje primere mikrografija nanoemulzija diazepamom sa 20, 30 i 40% uljane faze, na kojima se može videti svega nekoliko većih kapi u opsegu od 2 do 4  $\mu\text{m}$ , pri čemu je njihov broj sličan za sve tri ispitivane nanoemulzije, što ukazuje na zadovoljavajući kvalitet za parenteralnu primenu (1) kako nanoemulzije sa 20%, tako i nanoemulzija sa većim sadržajem ulja (30 i 40%). Pored toga, imajući u vidu da intravenska primena viskoznih sistema može biti udružena sa bolom (8), nizak prividni viskozitet ispitivanih nanoemulzija diazepamom ( $12 \pm 9$  mPa s, Slika 1d), kao i pH vrednost od  $7,4 \pm 0,1$  (Slika 1c), dodatno potvrđuju da su razvijene nanoemulzije sa 20, 30 i 40% uljane faze pogodne za parenteralnu primenu i isporuku lekovitih supstanci.



**Slika 1.** Repräsentativni fizičko-hemijski parametri parenteralnih nanoemulzija diazepama sa 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) i 40% (DZM-NE40) uljane faze jedan dan nakon izrade i nakon godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija,  $n = 3$ ); \*  $p < 0,05$ , DZM-NE40 vs. DZM-NE30 jedan dan nakon izrade (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 6,324$ ,  $p = 0,027$ ); \*\*\*  $p < 0,001$ , DZM-NE40 vs. DZM-NE20/DZM-NE30 jedan dan nakon izrade (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 80,69$ ,  $p < 0,001$ ); <sup>s\*\*</sup>  $p < 0,01$ , u poređenju sa istim uzorkom jedan dan nakon izrade; <sup>s\*\*\*</sup>  $p < 0,001$ , u poređenju sa istim uzorkom jedan dan nakon izrade.

**Figure 1.** Representative physicochemical parameters of diazepam-loaded parenteral nanoemulsions containing 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) and 40% (DZM-NE40) of oil phase one day after preparation and after one year of storage at  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  (mean  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ ); \*  $p < 0.05$ , DZM-NE40 vs. DZM-NE30 one day after preparation (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 6.324$ ,  $p = 0.027$ ); \*\*\*  $p < 0.001$ , DZM-NE40 vs. DZM-NE20/DZM-NE30 one day after preparation (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 80.69$ ,  $p < 0.001$ ); <sup>s\*\*</sup>  $p < 0.01$ , compared to the same sample one day after preparation; <sup>s\*\*\*</sup>  $p < 0.001$ , compared to the same sample one day after preparation.



**Slika 2. Svetlosne mikrografije nanoemulzija diazepama sa sadržajem uljane faze od 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) i 40% (DZM-NE40), pod uvećanjem 400x.**

**Figure 2. Light microscopy pictures of diazepam-loaded nanoemulsions with oil content of 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) and 40% (DZM-NE40), magnification 400-fold.**

Pored veličine kapi, ZP je druga važna karakteristika nanoemulzija i veoma dobar pokazatelj stabilnosti nanoemulzionog sistema. Visoke apsolutne vrednosti ZP dovode do elektrostatičkog odbijanja kapi emulzije čime se povećava njihova stabilnost na koalescenciju (4,8). Generalno je prihvaćeno da apsolutne vrednosti ZP veće od 30 mV ukazuju na dobru fizičku stabilnost, dok vrednosti iznad 60 mV ukazuju na veoma dobru stabilnost koloidnog sistema (1). Kao što se može videti na Slici 1b, sve tri formulacije nanoemulzija diazepama sa 20–40% uljane faze imale su, jedan dan nakon izrade, vrednost ZP oko –50 mV, slično parenteralnim emulzijama prisutnim na tržištu (1). To znači da lecitin sa svojim negativno nanelektrisanim fosfolipidima na pH formulacije, u prisustvu polisorbata 80 kao kostabilizatora, može da proizvede dovoljno veliko negativno površinsko nanelektrisanje kapi (15), koje potencijalno može da obezbedi dobru dugoročnu stabilnost razvijenih parenteralnih nanoemulzija diazepama.

Dobro je poznato da parametri formulacije (vrsta i koncentracija ulja i emulgatora), parametri procesa izrade (temperatura, pritisak, i broj ciklusa homogenizacije), kao i inkorporiranje lekovite supstance u unutrašnju, uljanu fazu nanoemulzije, mogu značajno da utiču na fizičko-hemijska svojstva i stabilnost nanoemulzionog sistema (4–6,11). Tako se povećanjem udela uljane faze može povećati solubilizacioni kapacitet nanoemulzije za lipofilne lekovite supstance. Međutim, što je veća koncentracija ulja očekuje se veća veličina kapi nanoemulzije (5,8). S tim u vezi, kod parenteralnog puta primene treba biti posebno obazriv, odnosno osigurati da prosečna veličina kapi, kao i udeo većih kapi, u nanoemulzijama sa većim sadržajem uljane faze (> 20%) budu u skladu sa farmakopejskim zahtevima (USP 39).

Jedan od ciljeva sprovedenog istraživanja bio je da se ispita korelacija između rastuće koncentracije uljane faze (20, 30 i 40%) i fizičko-hemijskih karakteristika, pre

svega veličine kapi i viskoziteta kao ograničavajućeg faktora injektabilnosti, razvijenih nanoemulzija za parenteralnu primenu diazepama. Rezultati pokazuju da je prosečna veličina kapi ispitivanih nanoemulzija ostala manje ili više ista, nezavisno od koncentracije uljane faze, odnosno zapaženo je neznatno, mada statistički značajno (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 6,324$ ;  $p = 0,031$ ) smanjenje prosečne veličine kapi pri povećanju koncentracije ulja sa 30 na 40% (Slika 1a).

Pošto su sve nanoemulzije izrađene pod istim uslovima (500 bar, 25°C, devet ciklusa), ista količina energije primenjena je na veću količinu uljane faze koja treba da bude dispergovana, te bi se teorijski očekivalo da se veličina kapi poveća sa povećanjem sadržaja uljane faze (1). Međutim, pokazano je da ako se maseni odnos emulgatora/stabilizatora i dispergovane, uljane faze drži konstantnim, tj. ako se sa povećanjem koncentracije uljane faze povećava i koncentracija emulgatora, onda u sistemu dolazi do smanjenja međupovršinskog napona i nastanka manjih kapi (16). Ovo zapažanje delimično je potvrđeno u sprovedenom istraživanju (Slika 1a). Dodatno, nije bilo statistički značajne razlike u pogledu PDI i ZP između nanoemulzija sa različitom koncentracijom uljane faze (Slike 1a i 1b).

Na Slici 1d mogu se videti promene prividnog viskoziteta ispitivanih nanoemulzija diazepamima sa rastućom koncentracijom uljane faze. Naime, povećanje koncentracije uljane faze sa 20 na 30% dovelo je do značajnog povećanja viskoziteta nanoemulzije, koji je postao još veći sa povećanjem koncentracije ulja na 40% (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 6,324$ ;  $p < 0,001$ ). Međutim, ove vrednosti viskoziteta su i dalje dovoljno niske, što se verovatno može objasniti malom veličinom kapi u nanometarskom opsegu (1), da se dobijene nanoemulzije mogu primeniti parenteralnim putem.

### Ispitivanje stabilnosti nanoemulzija

Stabilnost nanoemulzija je složeno pitanje i zavisi od brojnih faktora kao što su sastav, metod izrade, uslovi čuvanja (pr. temperatura, svetlost) (6). Ako se obezbedi odgovarajuća pH vrednost sistema, emulzije stabilizovane fosfolipidima mogu biti relativno stabilne pod ambijentalnim uslovima; rok upotrebe komercijalno dostupnih parenteralnih emulzija obično iznosi dve godine (17). U cilju procene dugoročne stabilnosti razvijenih parenteralnih nanoemulzija diazepamima, uzorci izrađenih nanoemulzija čuvani su u dobro zatvorenim staklenim bočicama sa aluminijumskom krimp kapicom tokom godinu dana na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  i praćeni u pogledu Z-Ave, PDI, ZP, viskoziteta, pH vrednosti i električne provodljivosti (Slike 1a–1d).

Veličina kapi i površinsko nanelektrisanje smatraju se najreprezentativnijim parametrima u kontroli stabilnosti nanoemulzija. Povećanje veličine kapi je zapravo prvi indikator nestabilnosti emulzionog sistema (1,16). Na osnovu analize veličine (Z-Ave) i raspodele veličina kapi (PDI) može se zaključiti da su sve ispitivane

nanoemulzije diazepamama bile fizički stabilne nakon godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , bez značajnih promena u navedenim parametrima (Slika 1a). PDI je bio manji od 0,15 što ukazuje na relativno homogenu rapodelu kapi i potvrđuje da nije došlo do značajnog procesa agregacije u ispitivanim sistemima.

U prilog ovim nalazima idu i rezultati merenja ZP (Slika 1b). Kao što je već objašnjeno, veliko površinsko nanelektrisanje kapi smatra se jednim od ključnih parametara u održavanju stabilnosti nanoemulzija. Brojni faktori kao što su pH, jonska jačina, vrsta i koncentracija emulgatora, i prisustvo elektrolita mogu da utiču na ZP emulzionog sistema (5). Nakon godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , vrednosti ZP izrađenih nanoemulzija diazepamama bile su gotovo nepromenjene. Jedino su kod nanoemulzije sa 40% uljane faze (DZM-NE40) zabeležene nešto negativnije vrednosti ZP u odnosu na vrednosti dobijene jedan dan nakon izrade ( $t$ -test,  $p < 0,01$ ). Ovako visoke negativne vrednosti ZP potvrđuju, dakle, dobru fizičku stabilnost razvijenih parenteralnih nanoemulzija diazepamama. Takođe, rezultati dobijeni reološkom analizom pokazuju da u toku godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  nije došlo do značajnih promena viskoziteta ispitivanih nanoemulzija (Slika 1d).

Slika 1c pokazuje promene pH vrednosti i električne provodljivosti nanoemulzija diazepamama u toku čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . Kod svih formulacija došlo je do značajnog opadanja pH vrednosti u funkciji vremena čuvanja ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ), što je verovatno posledica oslobađanja slobodnih masnih kiselina usled hidrolize lecitina i triglicerida iz uljane faze. Formiranje lizolecitina i slobodnih masnih kiselina se takođe smatra odgovornim i za uočeno povećanje ZP (negativnije vrednosti) nanoemulzija tokom čuvanja (6,18). Takođe, kod svih nanoemulzija zapažene su izvesne promene u električnoj provodljivosti, sa statistički značajnom razlikom jedino kod nanoemulzije sa 20% uljane faze (DZM-NE20) ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ), pri čemu nije bilo znakova inverzije faza.

### ***In vitro* ispitivanje brzine oslobađanja**

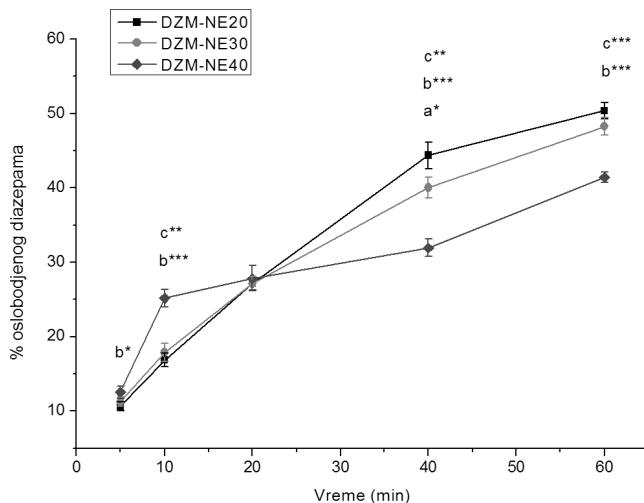
Pri dizajniranju parenteralnih nanoemulzija kao koloidnih nosača lekova, ispitivanje brzine oslobađanja lekovite supstance iz nosača od posebnog je značaja; podaci dobijeni ovim ispitivanjem mogu da se koriste za procenu preparata u fazi razvoja, u kontroli kvaliteta i za predviđanje *in vivo* performansi/ponašanja razvijenog nosača. Za razliku od oralnih i transdermalnih farmaceutskih oblika, za parenteralne preparate ne postoji standardni farmakopejski ili neki drugi regulatorno propisan metod za *in vitro* ispitivanje brzine oslobađanja lekovite supstance (19–22). Metode koje su do sada korištene u tu svrhu, sa više ili manje uspeha, uključuju metode uzorkovanja i odvajanja (engl. sample-and-separate methods), kontinuirane protočne metode (engl. continuous flow methods), *in situ* metode, i membranske metode (engl. membranes barrier methods) u koje spada metoda sa difuzionom čelijom (engl. side-by-side

diffusion cell method) i metoda sa dijaliznom vrećicom (engl. dialysis sac/bag method) (21,23). Među trenutno dostupnim aparaturama, za karakterizaciju *in vitro* oslobađanja lekovite supstance iz parenteralnih emulzija preporučuje se USP aparatura 4 (protočna ćelija), uz odgovarajuću modifikaciju, kao i tradicionalna i reverzna tehnika sa dijaliznim vrećicama (22).

U ovom istraživanju, *in vitro* ispitivanje brzine oslobađanja diazepama iz formulisanih parenteralnih nanoemulzija sa 20, 30 i 40% uljane faze sprovedeno je primenom reverzne tehnike sa dijaliznim vrećicama, u kojoj čist medijum napunjen u dijalizne vrećice predstavlja akceptorsku fazu, a ispitivana nanoemulzija dispergovana u odgovarajućoj zapremini medijuma koji okružuje dijalizne vrećice predstavlja donorsku fazu (23). Na taj način postiže se maksimalno (teorijski beskonačno) razblaženje nanoemulzije u medijumu, a oslobađanje lekovite supstance odvija pod savršenim *sink* uslovima (24). Naime, u nerazblaženoj nanoemulziji, u stanju ravnoteže, lekovita supstanca je raspodeljena između unutrašnje uljane faze, spoljašnje vodene faze, i micela prisutnih u vodenoj fazi nanoemulzije (25). Nakon razblaživanja nanoemulzije medijumom, uspostavlja se nova ravnoteža i diazepam se raspodeljuje između uljanih kapi nanoemulzije i medijuma (engl. sink solution, *sink* rastvor), koji sada postaje spoljašnja faza nanoemulzije. Diazepam koji se osloboodi iz uljanih nanokapi difunduje najpre u *sink* rastvor, a zatim u dijaliznu vrećicu, do uspostavljanja ravnoteže, pri čemu je uočeno da se koncentracija lekovite supstance povećava u dijaliznoj vrećici, a ostaje praktično nepromenjena u *sink* rastvoru. Dodatna prednost metode jeste direktna izloženost velike slobodne površine nanoemulzionih kapi velikoj zapremini *sink* rastvora, čime se oponašaju biološki uslovi nakon parenteralne primene (24).

Procenat oslobođenog diazepama iz ispitivanih formulacija nanoemulzija izračunat je iz odnosa koncentracije diazepama u dijaliznim vrećicama, izmerene u prethodno definisanim vremenskim intervalima, i ukupne koncentracija diazepama u *sink* rastvoru (24), a dobijeni profili oslobađanja prikazani su na Slici 3. Kao što se može videti, *in vitro* oslobađanje diazepama iz ispitivanih parenteralnih nanoemulzija odlikovalo se bifaznim profilom (posebno izraženo kod nanoemulzije sa 40% uljane faze), sa inicijalno bržim oslobađanjem (moguće usled difuzije slobodne lekovite supstance, ili lekovite supstance solubilizovane u micele iz donorske faze u akceptorski medijum), praćenim sporijim oslobađanjem (verovatno usled oslobađanja lekovite supstance iz uljanih kapi u kontinuiranu donorsku fazu, te difuzije kroz membranu dijalizne vrećice u akceptorski medijum) (23). Poređenjem dobijenih profila (Slika 3) može se zaključiti da su profili oslobađanja diazepama iz ispitivanih nanoemulzija sa 20 i 30% uljane faze slični ( $p < 0,05$  jedino u 40 min), a da se značajne razlike mogu uočiti između nanoemulzija sa 20 i 40, odnosno 30 i 40% uljane faze. Rezultati pokazuju da je nakon 60 min ukupni procenat oslobođenog diazepama iz ispitivanih nanoemulzija sa 20 i 30% uljane faze bio značajno veći (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 63,553$ ,  $p < 0,001$ ) u

poređenju sa nanoemulzijom sa 40% uljane faze ( $50,39 \pm 1,12\%$  i  $48,27 \pm 1,18\%$  vs.  $41,43 \pm 0,67\%$ , respektivno). Sveukupno gledano, može se zaključiti da je oslobođanje diazepamova iz ispitivanih parenteralnih nanoemulzija relativno brzo i da se sa povećanjem koncentracije uljane faze smanjuje frakcija oslobođenog diazepamova, verovatno usled dužeg zadržavanja lekovite supstance u većoj količini emulzionih kapi. Dobijeni *in vitro* profili oslobođanja diazepamova iz ispitivanih parenteralnih nanoemulzija relativno dobro koreliraju sa farmakokinetičkim rezultatima navedenim u literaturi (11).



**Slika 3. Profili oslobođanja diazepamova iz ispitivanih nanoemulzija sa 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) i 40% (DZM-NE40) uljane faze (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija,  $n = 3$ );  $a^* p < 0,05$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE30;  $b^* p < 0,05$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE40;  $b^{***} p < 0,001$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE40;  $c^{**} p < 0,01$ , DZM-NE30 vs. DZM-NE40;  $c^{***} p < 0,001$ , DZM-NE30 vs. DZM-NE40.**

**Figure 3. Diazepam release profiles from investigated nanoemulsions containing 20% (DZM-NE20), 30% (DZM-NE30) and 40% (DZM-NE40) of oil (mean  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ );  $a^* p < 0.05$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE30;  $b^* p < 0.05$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE40;  $b^{***} p < 0.001$ , DZM-NE20 vs. DZM-NE40;  $c^{**} p < 0.01$ , DZM-NE30 vs. DZM-NE40;  $c^{***} p < 0.001$ , DZM-NE30 vs. DZM-NE40.**

U cilju sticanja boljeg uvida u kinetiku oslobođanja diazepamova iz ispitivanih nanoemulzija, dobijeni eksperimentalni podaci fitovani su u odgovarajuće matematičke modele – nultog reda, prvog reda, Higuchi, Baker–Lonsdale, Korsmeyer–Peppas (26), a izračunati parametri prikazani su u Tabeli II.

**Tabela II** Kinetika oslobođanja diazepam-a iz ispitivanih nanoemulzija sa 20, 30 i 40% uljane faze (DZM-NE20, DZM-NE30 i DZM-NE40, respektivno).

**Table II** *In vitro* drug release kinetics of diazepam from investigated nanoemulsions containing 20, 30 and 40% of oil phase (DZM-NE20, DZM-NE30 and DZM-NE40, respectively).

Kinetički model	Parametar	Formulacija		
		DZM-NE20	DZM-NE30	DZM-NE40
Nultog reda	K	0,972	0,921	0,809
	R <sup>2</sup>	0,7992	0,7290	-0,2426
	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	0,7992	0,7290	-0,2426
	AIC	29,33	29,68	33,55
Prvog reda	K	0,014	0,013	0,011
	R <sup>2</sup>	0,9327	0,8839	0,1072
	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	0,9327	0,8839	0,1072
	AIC	23,87	25,44	31,90
Higuchi	K	6,440	6,148	5,592
	R <sup>2</sup>	0,9637	0,9886	0,8208
	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	0,9637	0,9886	0,8208
	AIC	20,78	13,84	23,87
Baker–Lonsdale	K	0,001	0,001	0,001
	R <sup>2</sup>	0,9419	0,9733	0,8606
	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	0,9419	0,9733	0,8606
	AIC	23,13	18,10	22,61
Korsmeyer–Peppas	K	4,409	4,949	8,960
	N	0,605	0,560	0,367
	R <sup>2</sup>	0,9854	0,9970	0,9059
	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	0,9806	0,9960	0,8745
	AIC	18,22	9,18	22,65

k, konstanta brzine oslobođanja; R<sup>2</sup>, koeficijent determinacije; R<sup>2</sup><sub>adjusted</sub>, prilagođeni koeficijent determinacije; AIC, Akaikov informacioni kriterijum; n, eksponent oslobođanja/difuzije (n ≤ 0,43 – Fickova difuzija; 0,43 < n < 0,85 – anomalno ponašanje, ne-Fickova difuzija; n ≥ 0,85 – oslobođanje nultog reda (26)).

k, release rate constant; R<sup>2</sup>, coefficient of determination; R<sup>2</sup><sub>adjusted</sub>, adjusted coefficient of determination; AIC, Akaike Information Criterion; n, diffusion release exponent (n ≤ 0.43 – Fick diffusion; 0.43 < n < 0.85 – anomalous transport, non-Fickian diffusion; n ≥ 0.85 – zero order release (26)).

Na osnovu vrednosti koeficijenta determinacije ( $R^2$ ), prilagođenog koeficijenta determinacije ( $R^2_{adjusted}$ ) i AIC vrednosti (engl. Akaike Information Criterion) (26), model koji najbolje opisuje oslobađanje diazepamom iz ispitivanih nanoemulzija jeste Korsmeyer–Peppas model (najveći  $R^2$  i  $R^2_{adjusted}$ , najmanji AIC). Poredenjem konstanti brzine oslobađanja uočeno je da je brzina oslobađanja diazepamom iz nanoemulzije sa 40% uljane faze značajno veća u poređenju sa nanoemulzijama sa 20 i 30% ulja (ANOVA,  $F_{(2,6)} = 47,886$ ,  $p < 0,001$ ). Na osnovu vrednosti eksponenta oslobađanja/difuzije (n) koji ukazuje na mehanizam oslobađanja lekovite supstance u Korsmeyer–Peppas modelu (26), može se zaključiti da je kod nanoemulzija sa 20 i 30% uljane faze dominantan anomalni transport diazepamom ( $0,43 < n < 0,85$ ), koji se pripisuje kombinaciji difuzije i erozije kod čvrstih matriksa, a o kome se malo zna u slučaju emulzija. Neki autori pripisuju anomalni transport faznim prelazima surfaktanta, kao što je formiranje lamelarnih ili kubnih faza (27). Kod nanoemulzije sa 40% uljane faze je pak prisutno difuzijom-kontrolisano oslobađanje diazepamom ( $n \leq 0,43$ ).

## Zaključak

Homogenizacijom pod visokim pritiskom (500 bar, 25°C, 9 ciklusa) uspešno su izrađene parenteralne nanoemulzije sa rastućom koncentracijom uljane faze (20, 30 i 40% smeše triglicerida srednje dužine lanca i sojinog ulja, 4:1), te većim kapacitetom za inkorporiranje lekovite supstance, stabilizovane kombinacijom lecitina i polisorbata 80, uz upotrebu diazepamom kao model lekovite supstance. Fizičko-hemiske karakteristike, pre svega mala prosečna veličina kapi ( $Z\text{-Ave } 206 \pm 7 \text{ nm}$ ), uska raspodela veličina (PDI  $< 0,15$ ), visoke vrednosti ZP (oko  $-50 \text{ mV}$ ) i nizak prividni viskozitet, kao i stabilnost tokom godinu dana čuvanja na  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  ukazuju na pogodnost formulisanih nanoemulzija za parenteralnu primenu i isporuku slabo rastvorljivih lekovitih supstanci. *In vitro* ispitivanje brzine oslobađanja pokazalo je da se 40–50% diazepamom oslobodi iz ispitivanih nanoemulzija u toku 1 h, pri čemu se kinetika oslobađanja može opisati Korsmeyer–Peppas modelom.

Specifični zahtevi koje u pogledu kvaliteta i bezbednosti nameće parenteralni put primene, uticaj različitih faktora (formulacionih, procesnih i prisustva lekovite supstance) na fizičko-hemiska svojstva i stabilnost nanoemulzija, kao i uticaj samog nanoemulzionog sistema kao nosača na ponašanje inkorporirane lekovite supstance (njegovo oslobađanje iz nanoemulzije, farmakokinetičko ponašanje i, posledično, terapijski efekat), čine razvoj parenteralnih nanoemulzija izazovnim i zahtevaju ulaganje određenih napora u cilju optimizacije formulacije, stabilnosti i sveukupnog ponašanja ovih sistema.

## Zahvalnica

Rad je urađen u okviru projekta tehnološkog razvoja TR34031 koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Autori se zahvaljuju Jeleni Mitrović, Vladimiru Stamenkoviću i Ivanu Milićeviću, studentima integrisanih akademskih studija na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, za pomoć u eksperimentalnom radu.

## Literatura

1. Müller RH, Harden D, Keck CM. Development of industrially feasible concentrated 30% and 40% nanoemulsions for intravenous drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012 Apr;38(4):420–30.
2. Hörmann K, Zimmer A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions – a review. *J Control Release.* 2016 Feb;223:85–98.
3. Fast JP, MecoZZi S. Nanoemulsions for intravenous drug delivery. In: Villiers MM, Aramwit P, Kwon GS, editors. *Nanotechnology in drug delivery.* New York: Springer-Verlag New York; 2009. p. 461–89.
4. Benita S, Levy MY. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: Comprehensive physicochemical characterization. *J Pharm Sci.* 1993 Nov;82(11):1069–79.
5. Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable lipid emulsions – advancements, opportunities and challenges. *AAPS PharmSciTech.* 2010 Dec;11(4):1526–40.
6. Klang V, Valenta C. Lecithin-based nanoemulsions. *J Drug Del Sci Tech.* 2011 Jan;21(1):55–76.
7. Floyd AG. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharm Sci Technol Today.* 1999 Apr;4(2):134–43.
8. Jumaa M, Müller BW. The effect of oil components and homogenization conditions on the physicochemical properties and stability of parenteral fat emulsions. *Int J Pharm.* 1998 Mar;163(1–2):81–9.
9. Driscoll DF. Commercial lipid emulsions and all-in-one mixtures for intravenous infusion – composition and physicochemical properties. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:48–56.
10. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* 2006 Sep;23(9):1959–69.
11. Đorđević S, Radulović T, Čekić N, Randelović D, Savić M, Krajišnik D, Milić J, Savić S. Experimental design in formulation of diazepam nanoemulsions: physicochemical and pharmacokinetic performances. *J Pharm Sci.* 2013 Nov;102(11):4159–72.
12. Gao K, Sun J, Liu K, Liu X, He Z. Preparation and characterization of a submicron lipid emulsion of docetaxel: submicron lipid emulsion of docetaxel. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008 Nov;34(11):1227–37.
13. The United States Pharmacopeia, 39th edition, National formulary 34, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2016.

14. Müller RH, Schmidt S, Buttle I, Akkar A, Schmitt J, Brömer S. SolEmuls® – novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2004 Jan;269(2):293–302.
15. Đorđević SM, Cekić ND, Isailović TM, Milić JR, Vuleta GM, Lazić ML, Savić SD. Nanoemulzije dobijene variranjem tipa emulgatora i udela masne faze: Uticaj formulacije i procesnih parametara na karakteristike i fizičku stabilnost. *Hem Ind.* 2013 Sep–Okt;67(5):795–809.
16. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004 May;108–109:303–18.
17. Wu WH. Parenteral nanoemulsions – composition, preparation and cellular uptake [dissertation]. [Freiburg (Germany)]: University of Freiburg; 2007. 45 p.
18. Sila-on W, Vardhanabhuti N, Ongpipattanakul B, Kulvanich P. Influence of incorporation methods on partitioning behavior of lipophilic drugs into various phases of a parenteral lipid emulsion. *AAPS PharmSciTech.* 2008 Jun;9(2):684–92.
19. Burgess DJ, Crommelin DJ, Hussain AS, Chen ML. Assuring quality and performance of sustained and controlled release parenterals: EUFEPS workshop report. *AAPS PharmSci.* 2004 Mar;6(1):100–11.
20. Brown CK, Friedel HD, Barker AT, Buhse LF, Keitel S, Cecil TL et al. FIP/ AAPS joint workshop report: dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech.* 2011 Jun;12(2):782–94.
21. Shen J, Burgess DJ. Accelerated in-vitro release testing methods for extended-release parenteral dosage forms. *J Pharm Pharmacol.* 2012 Jul;64(7):986–96.
22. Shah VP, DeMuth J, Hunt DG. Performance test for parenteral dosage forms. *Dissolution Technol.* 2015 Nov;22(4):16–21.
23. Chidambaram N, Burgess DJ. A novel in vitro release method for submicron sized dispersed systems. *AAPS PharmSci.* 1999;1(3):1–9.
24. Levy MY, Benita S. Drug release from submicronized o/w emulsion: a new in vitro kinetic evaluation model. *Int J Pharm.* 1990 Dec;66(1–3):29–37.
25. Friedman D, Benita S. A mathematical model for drug release from o/w emulsions: application to controlled release morphine emulsions. *Drug Dev Ind Pharm.* 1987;13(9–11):2067–85.
26. Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001 May;13(2):123–33.
27. Marín-Quintero D, Fernández-Campos F, Calpena-Campmany AC, Montes-López MJ, Clares-Náveros B, Del Pozo-Carrascosa A. Formulation design and optimization for the improvement of nystatin-loaded lipid intravenous emulsion. *J Pharm Sci.* 2013 Nov;102(11):4015–23.

# **Diazepam-loaded parenteral nanoemulsions: physicochemical characterization and *in vitro* release study**

**Sanela Đorđević<sup>1</sup>, Tanja Isailović<sup>1</sup>, Nebojša Cekić<sup>2,3</sup>, Gordana Vuleta<sup>1</sup>, Snežana Savić<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Faculty of Technology, University of Niš, Bulevar Oslobođenja 124, 16000 Leskovac, Serbia

<sup>3</sup> DCP Hemigal d.o.o., Tekstilna 97, 16000 Leskovac, Serbia

\*Corresponding author: Dr Snežana Savić, Associate Professor  
Tel.: +381 11 3951 366 E-mail: snexs@pharmacy.bg.ac.rs (S. Savić)

---

## **Summary**

The aim of the present study was to develop parenteral nanoemulsions containing increasing content of oil phase (20, 30 and 40%, w/w of medium-chain triglycerides–soybean oil mixture at 4:1 ratio), stabilized by lecithin–polysorbate 80 mixture, and to assess their feasibility as carriers for poorly water-soluble psychopharmacological drugs. To this purpose, nanoemulsions loaded with diazepam as a model drug were prepared through high pressure homogenization and characterized regarding droplet size, polydispersity, surface charge, viscosity, pH value, and electrical conductivity. Furthermore, the *in vitro* release of diazepam from developed nanoemulsions was examined using reverse dialysis bag technique, and drug release kinetics was evaluated through several mathematical models. After preparation, all formulations revealed small mean droplet size ( $206 \pm 7$  nm), with narrow size distribution ( $0.116 \pm 0.012$ ) and zeta potential around  $-50$  mV, complying with pharmacopoeial requirements (USP 39–NF 34), wherein there were no significant changes in monitored parameters after one year of storage at  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ . *In vitro* drug release study demonstrated that 40–50% of diazepam was released from actual nanoemulsions within 1 h, while the kinetic release process could be described by Korsmeyer–Peppas model. The results obtained suggest that formulated parenteral nanoemulsions might be promising carriers for rapid delivery of lipophilic, poorly water-soluble psychopharmacological drugs.

**Key words:** nanoemulsion; parenteral administration; diazepam; stability; reverse dialysis bag technique.

---

## Farmakoterapija ataka najčešćih primarnih glavobolja

Nikolina Skorupan

Apoteka Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Srbija

e-mail: kljajic.nikolina.so@gmail.com

---

### Kratak sadržaj

Primarne glavobolje su klinički sindromi nepoznate etiologije čija je glavna karakteristika glavobolja, a međusobno se razlikuju na osnovu karakteristika bola i spektra pratećih simptoma. Najznačajnije primarne glavobolje su glavobolja tenzionog tipa (TTG), migrena i klaster glavobolja (KG). S obzirom da je uzrok primarnih glavobolja nepoznat, terapija je simptomatska. Kratkoročni cilj lečenja predstavlja brzo i efikasno otklanjanje/ublažavanje bola tokom ataka glavobolje, što se postiže akutnom terapijom. Neefikasna akutna terapija može dovesti do prekomerne upotrebe analgetika koja predstavlja rizik za razvoj glavobolje usled prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM). GPUM se teško leči i ima veliku stopu relapsa. Za akutnu terapiju primarnih glavobolja koriste se klasični neopiodni analgetici, adjuvantni analgetici i pomoći lekovi za otklanjanje pratećih simptoma. Sa porastom intenziteta i frekvencije glavobolja opada efikasnost lekova koji se koriste u akutnoj terapiji. Zato je efikasnost osnovni kriterijum prilikom odabira analgetika. Sa porastom dužine trajanja bola raste rizik od razvoja centralne senzitizacije koja se može sprečiti, ali ne i prekinuti primenom lekova za akutnu terapiju. Zato je važno naglasiti pacijentu da se lek za akutnu terapiju mora primeniti na samom početku napada.

**Ključne reči:** glavobolja tenzionog tipa, migrena, klaster glavobolja, analgetici, nesteroidni antiinflamatori lekovi, triptani.

---

## UVOD

Na osnovu etiologije glavobolje se klasifikuju kao primarne ili sekundarne (1). Primarne glavobolje su bolesti same po sebi, njihov uzrok nije poznat, a lečenje je simptomatsko. U primarne glavobolje spadaju *migrena*, *glavobolja tenzionog tipa (TTG)*, *klaster glavobolja (KG)* i *ostale trigeminalno autonomne glavobolje (TAG)* (1). TTG i migrena su najčešće primarne glavobolje, sa prosečnim godišnjim prevalencama 42% odnosno 11% (2), a češće pogađaju žene nego muškarce (3). KG se češće sreće kod muškaraca nego kod žena, a ređe se javlja od migrane i TTG (0,1–0,4% u opštoj populaciji), ali značajno onesposobljava i umanjuje kvalitet života pacijenta (4, 5). Dodatan problem predstavlja činjenica da KG i ostale TAG ne reaguju na primenu klasičnih analgetika (3).

Sekundarne glavobolje su posledica drugih oboljenja, traume, upotrebe lekova ili (zlo)upotrebe supstanci. Lečenje sekundarnih glavobolja podrazumeva uklanjanje uzroka, ukoliko je to moguće, uz primenu simptomatske terapije, ukoliko je neophodno (1). Glavobolja uzrokovana prekomernom upotrebom medikamenata (GPUM) je najčešći tip sekundarne glavobolje. Javlja se najčešće kod bolesnika sa čestim napadima migrane i/ili TTG koji prekomerno upotrebljavaju lekove za terapiju napada glavobolje. Teško se leči i ima veliku stopu relapsa (6). Javlja se sa učestalošću do 5%, češće kod žena (4).

U zavisnosti od dužine trajanja i učestalosti javljanja napada, glavobolje mogu biti *epizodične* (napadi glavobolje koji se javljaju i/ili traju < 15 dana mesečno) ili *hronične* ( $\geq 15$  dana mesečno, najmanje 3 uzastopna meseca) (1). Epizodične glavobolje koje nisu česte i koje ne ometaju značajno pacijenta u obavljanju svakodnevnih aktivnosti se leče simptomatski, primenom lekova za terapiju napada. Treba imati na umu da postoji velika interindividualna varijabilnost u odgovoru na analgetike (7), zbog čega je pronalazak efikasnog analgetika ponekad obeshrabrujuće za pacijenta, a izazov za zdravstvenog radnika. Osim toga, učestale epizodične glavobolje kod oko 3% pacijenata prerastaju u hroničnu (2).

Hronična glavobolja predstavlja ozbiljno oboljenje koje značajno ometa pacijenta u radu i obavljanju svakodnevnih aktivnosti i značajno umanjuje kvalitet života. Njene odlike nisu samo učestaliji napadi, već i rezistencija na uobičajene lekove za akutnu terapiju, koja se javlja kao posledica trajnih promena u centralnom nervnom sistemu (CNS) (8). Zato osnovu njihovog lečenja ne čini akutna teapija, već profilaksa primenom adjuvantnih analgetika (pojedinih antidepresiva, antihipertenziva, antiepileptika i dr.) pod nadzorom neurologa (3).

Osnovni preduslov za uspešno lečenje glavobolja je postavljanje dijagnoze, tj. utvrđivanje vrste i učestalosti glavobolje, na osnovu koje će se odabrati i individualno prilagoditi terapijska strategija. Kratkoročni cilj lečenja primarnih glavobolja jeste

otklanjanje/ublažavanje bola, a dugoročni ciljevi su smanjenje učestalosti i težine napada, sprečavanje progresije u hroničnu glavobolju i sprečavanje GPUM (9).

## KLINIČKA SLIKA I ZNAČAJ

**TTG** je najčešći oblik primarne glavobolje i obično se javlja kao epizodična. Simptomi su prikazani u Tabeli I. U najvećem broju slučajeva se efikasno otklanja primenom analgetika sa režimom izdavanja bez lekarskog recepta (BR analgetici).

**Tabela I** Klinička slika najčešćih primarnih glavobolja (2)

**Table I** Clinical features of the most common primary headache syndroms (2)

	TTG	Migrena	KG
<b>Pol</b>	Češće kod žena	Češće kod žena	Češće kod muškaraca
<b>Kvalitet bola</b>	Tup, pritiskajući, stežući	Pulsirajući, pogoršava se sa fizičkom aktivnošću	Oštar, probadajući, žareći
<b>Intenzitet bola</b>	Blag do umeren	Umeren do jak	Jak do izrazito jak
<b>Lokalizacija bola</b>	Obe polovine glave	Jedna (retko obe) polovine glave	Jedna polovina glave u predelu oka i slepoočnica
<b>Trajanje</b>	30 min – 7 dana	4 – 72 h	15 - 180 min, najviše 8 puta dnevno
<b>Prateći simptomi</b>	-	Fotofobija, fonofobija, mučnina, povraćanje, aura	Ipsilateralno*: hiperemija oka, lakrimacija, nazalna kongestija, rinoreja, znojenje lica/čela, mioza, pad i/ili edem kapka.

TTG – glavobolja tenzionog tipa, KG – klaster glavobolja, \* - u istoj polovini glave u kojoj se javlja bol

**Migrena** je sindrom iznenadnih napada srednje jake do jake, unilateralne, pulsirajuće glavobolje, sa pratećim simptomima (Tabela I). Oko 15% pacijenata pre napada glavobolje iskusi neurološke simptome koji se označavaju kao aura (3). Ovi pacijenti imaju povećan rizik od moždanog i srčanog udara (10, 11). Migrena je najčešći neurološki poremećaj u razvijenim zemljama. Više od polovine svih pacijenata sa migrenom ima napade češće od jednom mesečno. Hroničnu migrenu ima 3% pacijenata. Polovina obolelih od migrne nema postavljenu dijagnozu i/ili se neadekvatno leči, a manje od polovine obolelih zatraži pomoć lekara (12). Kod mnogih pacijenata napadi se ne mogu efikasno kupirati primenom BR analgetika.

**KG** ima tri ključne karakteristike: bol veoma jakog intenziteta, autonomne simptome i stereotipni obrazac javljanja napada. Karakterišu je iznenadni napadi jednostrane glavobolje veoma jakog intenziteta, praćeni autonomnim simptomima na istoj strani u kojoj se javlja bol (Tabela I). Napadi se javljaju u periodima koji obično počinju u proleće ili jesen, traju nedeljama ili mesecima (tzv. klaster periodi) sa učestalošću od jednog napada svakog drugog dana do osam napada dnevno, obično u isto doba dana/noći (1, 3).

## PATOFIZIOLOGIJA

Noviji klinički i eksperimentalni podaci ukazuju da u osnovi primarnih glavobolja leže poremećaji moždane funkcije. Iako tačan mehanizam nastanka glavobolja nije razjašnjen, poznato je da glavobolja nastaje usled aktivacije nociceptivnih puteva za prenošenje bola glave koji se sastoje od neurona prvog, drugog i trećeg reda:

1. **aktivacije nociceptora i senzitizacije 1<sup>o</sup> senzitivnih neurona** koji inervišu pojedine strukture unutar i sa spoljašnje strane lobanje (7). Poznato je da prostaglandini (PG) imaju značajnu ulogu u nastanku glavobolja tako što vrše senzitizaciju 1<sup>o</sup> senzitivnih neurona (13).
2. **disfunkcije neurona bolnog puta**, uključujući i **centralnu senzitizaciju** (3). Ponavljane, česte i dugotrajne epizode glavobolje dovode do centralne senzitizacije (povećane ekscitabilnosti 2<sup>o</sup> senzitivnih neurona) i mogućih strukturnih promena u centrima za bol, čime se objašnjava progresija epizodične u hroničnu glavobolju (14). I smanjena aktivnost moždanih struktura koje inhibiraju prenos bolnih informacija ima ulogu u nastanku centralne senzitizacije (15).
3. U napadu migrene dolazi do poremećaja moždane funkcije u centralnim putevima obrade bola, što dovodi do oslobođanja potentnih neuropeptida (*Calcitonine gene-related peptide* – CGRP, supstanca P i neurokinin A) koji uzrokuju vazodilataciju i neurogenu inflamaciju. Vazodilatacija i inflamacija aktiviraju nociceptore na 1<sup>o</sup> senzitivnim neuronima što uzrokuje bol (5), dok aktivacija i senzitizacija 2<sup>o</sup> i 3<sup>o</sup> neurona bolnog puta imaju za posledicu porast bola, pulsirajuću komponentu bola, mučninu, povraćanje i ostale simptome migrene (16), koji slabo reaguju na klasične analgetike. Napad KG se može objasniti istom neurovaskularnom hipotezom koja objašnjava i migrenu (17), dok je cirkadijalni, cirkanalni i sezonski obrazac javljanja napada KG posledica poremećaja ritma lučenja hormona hipotalamus, koji se tokom remisije uglavnom vraća u normalu (18).

## **AKUTNA TERAPIJA NAJČEŠĆIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA**

Lečenje napada glavobolje se postiže farmakoterapijom (19). U tu svrhu se koriste klasični ne opioidni analgetici (paracetamol i NSAIL), migreno- specifična terapija (triptani, ergot alkaloidi) i pomoćni lekovi za otklanjanje pratećih autonomnih simptoma (kiseonik, antiemetici, prokinetici). Lekove za akutnu terapiju treba primeniti što ranije, na samom početku glavobolje, kako bi se predupredila centralna senzitizacija (5). To je naročito važno u napadu migrene, jer se centralna senzitizacija razvija kod oko 75% pacijenata, 20–60 minuta od početka glavobolje (20). Paracetamol, NSAIL, triptani i ergot alkaloidi mogu sprečiti, ali ne i prekinuti centralnu senzitizaciju. Rana primena leka znači bolju efikasnost i ređu upotrebu analgetika, ali kod pacijenata sa čestim glavoboljama nosi povećan rizik od GPUM, pa ove pacijente treba pažljivo pratiti (21).

Izbor leka zavisi od vrste glavobolje, jer nisu svi analgetici podjednako efikasni kod svake vrste glavobolje i prethodnog iskustva pacijenta sa lekom, jer postoje velike interindividualne razlike u odgovoru na analgetike (7). Efikasnost je osnovni kriterijum za izbor analgetika. Ostali kriterijumi za izbor leka su: uzrast, komorbiditeti, podnošljivost odnosno spektar neželjenih reakcija leka (NRL) i cena. Efikasnim analgetikom u terapiji migrene smatra se onaj lek koji u potpunosti otkloni bol u roku od 2 h od trenutka primene ili ublaži umeren/jak do napada blagog intenziteta u roku od 2 h od trenutka primene i pokazuje konzistentnu efikasnost u 2 od 3 napada i ima takvo dejstvo da se neće javiti relaps u okviru 24 h od trenutka primene (22). Kod pojedinih pacijenata treba isprobati niz različitih lekova za terapiju napada dok se ne pronađe efikasan analgetik (21).

### ***Akutna terapija TTG***

Lekovi izbora za napad TTG su paracetamol ili NSAIL kao monokomponentni analgetici (Tabela II) (19). Efikasnost im opada sa porastom učestalosti napada. Paracetamol (1000 mg) je verovatno manje efikasan od NSAIL, a između predstavnika NSAIL verovatno nema značajne razlike u relativnoj efikasnosti (19). Kombinacija paracetamol ili NSAIL sa kofeinom je efikasnija, ali brže može dovesti do GPUM, pa bi trebalo da je rezervisana za napade TTG koji ne reaguju na monokomponentne analgetike (19). Da bi se sprečio razvoj GPUM, monokomponentne NSAIL i paracetamol ne bi trebalo koristiti više od 14 dana mesečno, a kombinovane analgetike sa kofeinom ne više od 9 dana mesečno (19).

NSAIL treba izbegavati kod pacijenata sa aspirinskom astmom, pacijenata na terapiji antikoagulansima i antiagregacionim lekovima i kod pacijenata sa bolestima i stanjima praćenim hiperaciditetom i/ili oštećenjem gastrične sluznice (23).

**Tabela II** Lekovi za akutnu terapiju glavobolje tenzionog tipa (19)**Table II** Drug treatment of acute tension type headache (19)

Aktivna supstanca	Doza (mg)	Put primene	Napomena
<b>Ibuprofen</b>	200 - 800	po	NSAIL I izbora
<b>Ketoprofen</b>	25	po	
<b>Aspirin</b>	500 - 1000	po	
<b>Naproksen</b>	375 - 550	po	
<b>Diklofenak</b>	12,5 - 25	po	
<b>Paracetamol</b>	1000	po	Analgetik I izbora. Manja efikasnost od NSAIL, ali najpovoljniji profil NRL
<b>Kofein, kombinacija sa NSAIL</b>	65 – 200	po	Kofein povećava efikasnost paracetamola i NSAIL, ali verovatno i rizik od GPUM
<b>Ketorolak</b>	60	im	Kod teških napada TTG, u bolničkim uslovima

po – peroralno, im – intramuskularno, NSAIL – nesteroidni antiinfiamatorni lek, NRL – neželjena reakcija na lek, GPUM – glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata, TTG – glavobolja tenzionog tipa

### ***Akutna terapija migrene***

Pronalaženje efikasne akutne terapije migrene predstavlja izazov, što zbog velike interindividualne varijabilnosti u efikasnosti analgetika, što zbog činjenice da neki pacijenti imaju napade različitog intenziteta, koji ne reaguju podjednako na jedan lek. Zato akutna terapija mora biti individualizovana (21).

Prema vodiču Evropske federacije udruženja neurologa (eng. *European Federation of Neurological Societies – EFNS*) za terapiju migrene iz 2009. godine, lekovi prvog izbora su NSAIL i triptani, a prema preporukama danskog Društva za glavobolje iz 2012. godine, prva linija terapije napada migrene su NSAIL (24, 25). Kod pacijenata sa recidivom glavobolje tj. kod kojih se glavobolja ponovo javi u roku od 24h od inicijalnog popuštanja glavobolje na primenjeni lek mogu se korsititi kombinacije triptana i NSAIL (21). Kod jakih, veoma dugih, odnosno rekurentnih napada migrene, kada triptani i kombinacije triptan/NSAIL nisu efikasne ili su kontraindikovane može se pokušati sa ergot alkaloidima (25). *Migrenski status* (napad migrene koji traje duže od 72 h) leči se u bolničkim uslovima primenom prednizona (50–100 mg) ili deksametazona (10 mg) ili ergotamina (25).

Paracetamol i NSAIL su lekovi prvog izbora za napade blagog do umerenog intenziteta (Tabela III), mada mogu biti efikasni kod nekih pacijenata sa napadima jakog intenziteta (25). Najverovatnije nema razlike u efikasnosti između pojedinih predstavnika NSAIL. S obzirom da je potrebno da lek počne da deluje pre nastupa centralne senzitizacije, prednost imaju NSAIL, odnosno farmaceutski oblici paracetamola ili NSAIL sa bržim otpočinjanjem dejstva (Tabela IV). Naproksen je NSAIL izbora kod *dugih napada migrene koji nisu česti*, i to u obliku naproksen-natrijuma, čije dejstvo nastupa duplo brže od naproksena (21). *Kod dugih i čestih napada migrene* paracetamol i NSAIL ispoljavaju slab ili nikakav efekat (21).

**Tabela III** NSAIL za akutnu terapiju blagih do umerenih napada migrene (25)

**Table III** NSAID in mild to moderate acute migraine (25)

Aktivna supstanca	Doza (mg)	Put primene	Napomena
<b>ASA</b>	1000	po	
<b>ASA</b>	1000	iv	Kod veoma jakih napada migrene rezistentnih na prethodno peroralno primenjene lekove za terapiju akutnog napada
<b>Ibuprofen</b>	200 - 800	po	
<b>Naproksen</b>	500 - 1000	po	
<b>Diklofenak</b>	50 - 100	po	
<b>Paracetamol</b>	1000	po	
<b>Paracetamol</b>	1000	r	Kod napada migrene praćenog povraćanjem ili ukoliko se sumnja na gastroparezu
<b>ASA + paracetamol + kofein</b>	250 + 200-250 + 50	po	Efikasnija od monokomponentnih NSAIL ili kombinacija bez kofeina
<b>Metamizol</b>	1000 mg	po	Mali rizik od agranulocitoze
<b>Metamizol</b>	1000 mg	iv	Kod veoma jakih napada migrene rezistentnih na prethodno peroralno primenjene lekove za terapiju akutnog napada; rizik od hipotenzije
<b>Tolfenaminska kiselina</b>	200 mg	po	

ASA – acetilsalicilna kiselina, po – peroralno, iv – intravenski, r – rektalno, NSAIL – nesteroidni antiinflamatori lek

**Tabela IV** Brzina i dužina dejstva odabranih klasičnih analgetika**Table IV** Onset and duration of action of chosen analgesics

<b>Generički naziv</b>	<b>Zaštićeni naziv</b>	<b>Tmax (min)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
<b>Diklofenak K (26)</b>	<i>Rapten K*</i>	20 - 60	1-2
<b>Diklofenak Na (27)</b>	<i>DicloRapid*</i>	40	2
<b>Diklofenak Na (28)</b>	<i>Diklofenak 50</i>	120	1-2
<b>Naproksen (29)</b>	<i>Naproksen</i>	110	13
<b>Naproksen Na (30)</b>	<i>Nalgesin-S*</i>	55	13
<b>Ibuprofen (31)</b>	<i>Brufen 200</i>	60 - 120	2
<b>Ibuprofen (32)</b>	<i>Nurofen express*</i>	35-40	2
<b>Ibuprofen lizinat (33)</b>	<i>Ibalgin rapid*</i>	47	2
<b>Ibuprofen arginat (34)</b>	<i>Spedifen*</i>	15	2
<b>Acetilsalicilna kiselina (35)</b>	<i>Aspirin</i>	10-20	2-3
<b>Paracetamol (36)</b>	<i>Febricet</i>	30-60	1-4

Tmax – vreme za postizanje maksimalne koncentracije leka u plazmi, t<sub>1/2</sub> – poluvreme eliminacije leka; \* - formulacije sa bržim početkom dejstva

Triptani deluju specifično na simptome migrene, otklanjajući/ublažavajući bol i prateće simptome (mučninu, povraćanje, fotofobiju i fonofobiju). Najčešće se koriste za terapiju umerenih do teških napada migrene. Lekovi su izbora za pacijente kod kojih se atak migrene ne može efikasno kupirati paracetamolom i NSAIL. Efikasni su kod približno 60% pacijenata koji ne reaguju na NSAIL (37). Efikasniji su od kombinacije ergot alkaloida i kofeina. Međutim, 15–40% pacijenata doživi recidiv glavobolje u okviru 24h od primene. Obično je druga doza istog leka efikasna, bez ponovnog recidiva glavobolje (21).

Svi triptani pokazuju sličnu kliničku efikasnost, a međusobno se razlikuju po brzini otpočinjanja i dužini trajanja dejstva (Tabela V). Izbor farmaceutskog oblika triptana zavisi od intenziteta glavobolje i da li su prisutni mučnina i povraćanje. Ukoliko je napad migrene praćen mučninom i povraćanjem treba koristiti oblike za intranasalnu ili supkutanu primenu (5).

**Tabela V** Kliničke i farmakokinetičke karakteristike triptana (5)**Table V** Clinical and pharmacokinetic features of triptans (5)

Lek	Put primene	BR (%)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Efikasnost u prva 2 sata (%)	Rekurentna glavobolja (%)	Doza po napadu (mg)	MDD (mg)
<b>Sumatriptan</b>	po	14	1,2	2,5	50 - 69	25-41	25-100	200
	in	-	1-1,5	2,5	62 - 78	10-40	5-40	40
	sc	96	0.2	2,5	43 - 82	10-40	6-12	12
<b>Zolmitriptan</b>	po	40 - 46	1.5	3	62-67	22-37	2.5-10	10
	in	100	3	3	69	-	5-10	10
<b>Naratriptan</b>	po	60 - 70	3-5	6	43-49	17-28	1-5	5
<b>Rizatriptan</b>	po	40 - 45	1.3	2-3	60-77	35-47	5-20	30
<b>Almotriptan</b>	po	70	1-3	3-4	55-65	18-30	6.25-25	25
<b>Frovatriptan</b>	po	20 - 30	2-4	26	37-46	7-25	2.5-5	7.5
<b>Eletriptan</b>	po	50	2	4	47-65	6-34	20-40	80

po – peroralno, in – intranasalno, sc – supkutano; BR – bioraspoloživost; Tmax – vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije leka u krvi; t  $\frac{1}{2}$  - poluvreme eliminacije; MDD – maksimalna dnevna doza

Triptani se uglavnom dobro podnose. Nema značajne razlike u vrsti NRL među pojedinačnim predstavnicima, ali je učestalost manja prilikom primene triptana nove generacije - naratriptana (2,5 mg) i almotriptana (12,5 mg) (38). Češće i neprijatnije NRL se javljaju nakon supkutane primene. *Najčešće NRL* su mučnina i povraćanje, slabost, nesvestica, pritisak i stezanje u grudima i vratu. Pritisak i stezanje u grudima bez EKG promena su blagi, nisu povezani sa ishemijom miokarda i obično prestaju u roku od dva sata (5). *Najozbiljnije NRL* su posledica koronarne vazokonstrikcije (angina pectoris, infarkt miokarda, moždani udar) i javljaju kod osoba koje imaju značajne faktore rizika za navedene bolesti. Kod osoba koje nemaju vaskularne faktore rizika, verovatnoća kardiovaskularnih NRL je 1 na 4 miliona (5).

Ergot alkaloidi koji se koriste u terapiji migrene su ergotamin tartarat (ET) i dihidroergotamin (DHE) (Tabela VI) (25). Ispoljavaju ozbiljnije i češće NRL u

poređenju sa triptanima. Prednosti ergot alkaloida su niža cena i manja stopa rekurentne glavobolje zbog dužeg poluživota u plazmi.

Antiemetici i prokinetici se koriste uz NSAIL, triptane ili ergot alkaloiđe kao pomoćna terapija u lečenju napada migrene praćenih mučninom i/ili povraćanjem (21, 25). Mogu se koristiti i kao monoterapija za suzbijanje refraktarnih napada migrene u bolničkim uslovima (Tabela VI) (21). Kod većine pacijenata tokom napada migrene smanjena je brzina pražnjenja želuca, bez obzira da li je prisutna mučnina. Stepen smanjenja brzine pražnjenja želuca je u korelaciji sa težinom napada migrene tj. sa intenzitetom glavobolje, mučnine i fotofobije (39). Zato neki izvori preporučuju da se razmotri istovremena primena antiemetika čak i u odsustvu mučnine/povraćanja (40).

**Tabela VI** Triptani, ergot alkaloidi i antiemetici za akutnu terapiju migrene (21, 25)

**Table VI** Triptans, ergot derivatives and antiemetics in acute migraine (21, 25)

Lek	Doza (mg)	Put primene	NRL	Napomena
Rizatriptan	10	po		<i>Svi triptani:</i>
Eletriptan	20, 40 (max 80)	po		- Max 9 dana mesečno (zbog rizika od GPUM)
Almotriptan	12,5	po		- KI: kardiovaskularne, cerebrovaskularne, periferne vaskularne bolesti, nekontrolisana hipertenzija
Sumatriptan	25, 50, 100 25 10, 20 6	po r n sc	<i>Svi triptani:</i> Neprijatnost ili stezanje u grudima, vratu, vilici koji spontano prolaze tokom 2h.	- Ako prva doza triptana nije bila efikasna, ne primenjivati drugu dozu, već razmotriti primenu drugog triptana, 2h kasnije, odnosno 4h nakon naratriptana i frovatriptana. Ako prva doza sumatriptana nije bila dovoljno efikasna, razmotriti istovremenu primenu sumatriptana i 500 mg naproksen-natrijuma
Zolmitriptan	2,5 i 5 2,5 i 5	po n	Ako simptomi perzistiraju ili su veoma izraženi, treba se hitno obratiti lekaru.	- Ne primenjivati dva triptana ili triptan i ergot alkaloid istovremeno (povećan rizik od vazospastičnih reakcija).
Frovatriptan	2,5	po		- Ergot alkaloiđe primeniti min 6h nakon primene almotriptana, rizatriptana, sumatriptana i zolmitriptana i min 24h nakon eletriptana i frovatriptana.
Naratriptan	2,5	po		- Triptani se mogu primeniti najmanje 24h nakon primene ergot alkaloida.

<b>Ergotamin tartarat</b>	1-4	po	- mučnina, povraćanje, - parestezije, grčevi, - periferna vasokonstrikcija.	- Max 6mg po napadu, max 10 mg nedeljno - Max 2 puta mesečno (povećan rizik od GPUM) - Min 4 dana između dva tretmana (rizik od NRL).
<b>Dihidro-ergotamin</b>	0,5 1	n iv	Isto kao ergotamin, ali slabiji vazokonstriktor	- Max 4 mg dnevno - Max 6 mg nedeljno
<b>Metoklopramid</b>	20 10	po iv	Slabost, ekstrapiramidalne NRL	Antiemetik izbora za odrasle i adolescente Kod refraktarnih napada migrene u bolničkim uslovima
<b>Domperidon</b>	10 10	po iv	Produženje QT intervala	Antiemetik izbora za decu Kod refraktarnih napada migrene u bolničkim uslovima
<b>Prohlorperazin</b>	10	iv	Slabost, ekstrapiramidalne NRL	Kod refraktarnih napada migrene u bolničkim uslovima
<b>Hlorpromazin</b>	0,1 mg/kg	iv	Slabost, ekstrapiramidalne NRL	Kod refraktarnih napada migrene u bolničkim uslovima

po – peroralno, r – rektalno, n – nazalno, sc - supkutano, iv – intravenski, KI – kontraindikacije, NRL – neželjena reakcija na lek, GPUM – glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata

### **Akutna terapija KG**

Kratkoročni cilj lečenja KG je brzo otklanjanje/ublažavanje bola. Lekove treba primeniti što pre na početku napada.

100% kiseonik primjenjen intranasalno, u istostranu nozdrvu, putem nazalnog katetera, brzinom 7-10 L/min je lek prvog izbora zbog efikasnosti i bezbednosti. Kod 60 % pacijenata dovodi do značajne redukcije bola u roku od 30 minuta, a ne postoje kontraindikacije za njegovu primenu (41).

Sumatriptan, primjenjen supkutano kod oko 75% pacijenata u potpunosti otkloni bol u roku od 20 minuta. Efikasan je i zolmitriptan, u obliku nazalnog spreja ili primjenjen peroralno (41). Rastvor lidokaina se aplikuje na tupferu vate u nozdrvu na strani na kojoj se javlja glavobolja. Terapiju lidokainom treba probati tek ukoliko je terapija prvog izbora bila neefikasna ili je kontraindikovana (Tabela VII) (41).

**Tabela VII** Lekovi za akutnu terapiju klaster glavobolje (41)**Table VII** Drug treatment of acute cluster headache (41)

Aktivna supstanca	Doza	Put primene	Napomena
<b>I IZBOR</b>			
<b>100% kiseonik</b>	7 - 10 l/min, 20 min	inhalacija	
<b>Sumatriptan</b>	6 mg	sc	
<b>Zolmitriptan</b>	5 mg	n	
<b>II IZBOR</b>			
<b>Sumatriptan</b>	20 mg	n	
<b>III IZBOR</b>			
<b>Lidokain</b>	1 ml 4-10% sol	n	Glavu zabaciti unazad pod uglom od 45° tokom aplikacije rastvora. Potom rotirati za 30 – 40° u pravcu polovine glave zahvaćene napadom.
<b>Zolmitriptan</b>	10 mg	po	Česte NRL zbog velike doze

sc – supkutano, n – nazalno, po – peroralno, sol – rastvor

## ZAKLJUČAK

Svest opšte javnosti, a ni zdravstvenih radnika, o značaju glavobolja nije dovoljno razvijena. U vremenu u kome su informacije svakome na dohvrat ruke, još uvek se veruje da su glavobolje manja neprijatnost ili razlog za izbegavanje obaveza i odgovornosti, a ne bolest sama po sebi. Većina pacijenata boluje od epizodičnih glavobolja tenzionog tipa i migrena, te se leči upotrebom analgetika sa režimom izdavanja bez lekarskog recepta, bez konsultacije za zdravstvenim profesionalcima, zbog čega su izloženi povećanom riziku od neželjenih reakcija i razvoja GPUM. Kako su farmaceuti prva linija zdravstvenih radnika sa kojima se ovakvi pacijenti sreću, imaju profesionalnu obavezu da pomognu pacijentima u lečenju glavobolja, u pravilnom izboru i primeni analgetika, ali i da prepoznaju simptome i znake kada pacijente sa glavoboljom treba uputiti lekaru, kako bi dobili efikasniju terapiju, te sprečili neracionalnu primenu analgetika i izbegli razvoj GPUM.

Rad je izведен iz specijalističkog rada „Farmakoterapija primarnih glavobolja” urađenog pod mentorstvom prof. dr Radice Stepanović-Petrović, na Katedri za farmakologiju Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

## LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Stovner L et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalgia* 2007;27:193-210.
3. Goadsby PJ, Raskin NH. Headache. In: Longo DL et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill Companies Inc; 2012. p.112-128.
4. Headache disorders. Fact sheet N°277. [Internet]. Geneva: World Health Organization. c 2012 [cited: 2016 jan 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>
5. Alldredge BK. Headache. In: Alldredge BK et al. editors. *Applied Therapeutics - The Clinical Use of Drugs*:Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.1337-1357.
6. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *European Journal of Neurology* 2011;18:1115-1121
7. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija bola i glavobolje. In: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M editors. *Farmakoterapija za farmaceute*: Farmaceutski fakultet, Beograd; 2011. p.357-386
8. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001;41(7):629-637.
9. Ross LA, Ross BS. Headache. In: DiPiro et al. editors. *Pharmacotherapy principles and practice*: McGraw-Hill Companies Inc; 2013. p.621-632.
10. Facts and Figures about Migraine. [Internet]. London: The Migraine Trust. c 2012. [cited: 2016 jan 24]. Available from: <http://www.migrainetrust.org/factsheet-facts-and-figures-about-migraine-10860>
11. Facts About Migraine. [Internet]. Mount Royal, NJ, USA: American Migraine Foundation. c 2014. [cited: 2016 jan 24]. Available from: [www.americanmigrainefoundation.org/support-the-foundat1on/facts-about-migraine](http://www.americanmigrainefoundation.org/support-the-foundat1on/facts-about-migraine)
12. Pavone E, Banfi R, Vaiani M, Panconesi A. Patterns of triptans use: a study based on the records of a community pharmaceutical department. *Cephalgia*. 2007;27(9):1000- 4.
13. Burke A, Smith EM, Fitzgerald GA. Antiinflammatory, antipyretic and analgesic agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gillmans The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2012.

14. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2012;16(1):14-18.
15. Burstein R, Jakubowski M. Implications of multimechanism therapy. *Neurology.* 2005;64:S16-S20
16. Gantenbein A, Sandor P, Riederer F, Schoenen J. A comprehensive view of migraine pathophysiology. In: Fernandes C, Chaitow L, Schoenen J, editors. *Multidisciplinary management of migraine,* Jones & Bartlet Learning; 2013.
17. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):251-7.
18. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalgia.* 1993;13:309-317.
19. Bendtsen L et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17:1318-1325.
20. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain.* 2000;123:1703-9.
21. Worthington I et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can JNeurol Sci.* 2013;40:Suppl. 3:1-3
22. Tfelt-Hansen P et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalgia.* 2012; 32(1):6-38.
23. Sweetman SC. Martindale The complete drug reference, 37th ed. Pharmaceutical press, 2011.
24. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Ed. *The Journal of Headache and Pain.* 2012;13(Suppl 1):1 -29.
25. Evers S et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968-981.
26. Sažetak karakteristika leka Rapten-K®, obložena tableta, 50mg; [Internet], Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Apr [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6109-11-001.pdf>
27. Sažetak karakteristika leka DicloRapid®, gastrorezistentna kapsula, 75mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Avg [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-9199-11-001.pdf>
28. Sažetak karakteristika leka Diklofenak 50®, film tableta, 50mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2013Jang [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-4182-12-001.pdf>
29. Sažetak karakteristika leka Naproksen®, film tableta, 375mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2011 Oct [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6951-10-001.pdf>

30. Sažetak karakteristika leka NalgesinS®, film tableta, 275mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2015 Apr [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04187-14-001.pdf>
31. Sažetak karakteristika leka Brufen®, film tableta, 200mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Sep [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-1452-11-001.pdf>
32. Sažetak karakteristika leka Nurofen Express®, film tableta, 200mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2013 May [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-3851-12-001.pdf>
33. Sažetak karakteristika leka Ibalgin Rapid®, film tableta, 400mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Dec [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5811-11-001.pdf>
34. Sažetak karakteristika leka Spedifen®, granule za oralni rastvor, 200mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2014 Jan [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-07562-13-001.pdf>
35. Sažetak karakteristika leka Aspirin®, tableta, 500mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2012 Jan [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5535-11-001.pdf>
36. Sažetak karakteristika leka Febricet®, tableta, 500mg; [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2014 Jul [cited: 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-07489-13-001.pdf>
37. Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. Headache. 2004;44:209-216.
38. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia.2002;22(8):633-58.
39. Boyle R, Behan PO, Sutton JA. A correlation between severity of migraine and delayed gastric emptying measured by an epigastric impedance method. Br J Clin Pharmacol. 1990;30(3):405-409.
40. NICE Guideline CG150: Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults. [Internet]. Manchester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence. c 2012 [cited: 2016 Feb 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>
41. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. Cluster headache and other trigemino-autonomic cephalgias. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, editors. European handbook of neurological management, 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011; p. 179 - 190.

# **Acute therapy of the most common primary headaches**

**Nikolina Skorupan**

Pharmacy Sombor, Venac Radomira Putnika 27, 25000 Sombor, Serbia

email: kljajic.nikolina.so@gmail.com

---

## **Summary**

Primary headaches are clinical syndromes of unknown etiology, with headache being the key feature. The most common primary headaches are tension type headache, migraine and cluster headache. Causes of primary headaches are poorly understood, therefore the treatment is mostly symptomatic. The short-term treatment goal is to achieve rapid pain relief which can be achieved using acute drug therapy. Unsuccessful acute drug therapy can lead to acute medications overuse and increased risk of medication overuse headache (MOH). MOH is difficult to treat and relaps rates are high. Drugs for acute pharmacological therapy of primary headaches include nonopioid analgesics, migraine specific medications and miscellaneous symptomatic drugs. Their efficacy decreases with the increase of frequency and severity of headache attacks. Therefore efficacy must be the key feature when choosing the most suitable acute medication. Patients should be advised to take acute medications as early as possible during their headache attacks, unless at risk for MOH. The acute medications must be taken before the onset of central sensitization, because they can prevent but not abort central sensitization.

**Key words:** tension type headache, migraine, cluster headache, analgesics, NSAID, triptans.

---

## Obaveštenja – Informations

# Doktorske akademske studije FARMACEUTSKE NAUKE Univerzitet u Beogradu Farmaceutski fakultet

Steknite najviši nivo obrazovanja iz oblasti farmacije na jednom od najprestižnijih fakulteta na Univerzitetu u Beogradu

Jedini Farmaceutski fakultet sa tradicijom dužom od 70 godina

Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

tel : +381 11 3951 204

fax : +381 11 3972 840

e-mail : [info@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:info@pharmacy.bg.ac.rs)



## Informacije o upisu na doktorske akademske studije

Doktorske akademske studije se realizuju kroz module koji po svojim savremenim sadržajima pružaju studentima mogućnost unapredivanja postojećih znanja stečenih u različitim farmaceutskim oblastima. Studijski program doktorskih akademske studija usklađen je sa priznatim evropskim obrazovnim programima iz oblasti farmacije.

Naučni doprinos i kvalitet doktorskih akademske studije ogleda se u mnogobrojnim publikacijama u renomiranim međunarodnim časopisima iz oblasti farmaceutskih i drugih srodnih nauka.

Moduli doktorskih akademske studije:

- Analitika lekova
- Bromatologija

- Farmaceutska hemija
- Farmaceutska mikrobiologija
- Farmaceutska tehnologija
- Farmakognozija
- Farmakokinetika i klinička farmacija
- Farmakologija
- Kozmetologija
- Medicinska biohemija
- Socijalna farmacija i istraživanja farmaceutske prakse
- Toksikologija

Više informacija o studijskom programu možete pronaći na internet stranici Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta: [www.pharmacy.bg.ac.rs](http://www.pharmacy.bg.ac.rs)

## **Moduli doktorskih akademskih studija FARMACEUTSKE NAUKE**

Farmaceutski fakultet organizuje i izvodi doktorske akademske studije iz više modula koje je akreditovalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Doktorske akademske studije traju 36 meseci.

### **Socijalna farmacija i istraživanja farmaceutske prakse**

Program nudi dodatno obrazovanje iz socijalne farmacije i uvodi u sistemsko razmatranje funkcionalisanja farmaceutske prakse. Doktor nauka iz ove oblasti osposobljen je da samostalno sprovodi istraživanja iz sledećih oblasti: pružanje farmaceutskih usluga, procene profesionalnih performansi farmaceuta, upotrebe lekova u određenim populacijama pacijenata, etičke analize i procene situacija, adherence pacijenata, humanističkih, kliničkih i socijalnih ishoda upotrebe lekova i kvaliteta pruženih usluga i procesa rada.

## **Farmaceutska hemija**

U okviru ovog modula proučavaju se molekulsko modeliranje, sinteza, SAR, QSAR i definisanje strukture novih biološko/farmakološko aktivnih supstanci i stiču znanja iz hemijskog, biofarmaceutskog i analitičkog ispitivanja biološko/farmakološko aktivnih supstanci.

## **Farmakognozija**

Modul koji omogućuje ispitivanje genetske, hemijske i morfološke varijabilnosti samoniklih biljnih vrsta, otvara mogućnost za bolje razumevanje različitih nivoa raznovrsnosti, polimorfizma i regulatornih mehanizama adaptacije biljaka. Usvojena znanja i istraživačke veštine mogu biti korišćene za unapređenje tehnologija proizvodnje biljnih droga, za kontrolu kvaliteta, za proizvodnju i pravilnu primenu biljnih lekovitih proizvoda, kao i za otkrivanje novih biljnih droga i njihovih sastojaka definisane farmakološke aktivnosti.

## **Kozmetologija**

Sticanjem stepena doktora nauka u oblasti Kozmetologije postaje se stručnjak koji je u stanju da na bazi relevantnih naučnih činjenica samostalno pristupi formulaciji, izradi/proizvodnji, proceni kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti kozmetičkih proizvoda različite namene. Kandidat će naučiti i kako da odabere odgovarajuću kozmetičku sirovину, kako da proceni senzorna svojstva proizvoda i organizuje, sprovodi i pravilno analizira rezultate *IN VIVO* studija za procenu efekata preparata koji formuliše.

## **Farmaceutska mikrobiologija**

Modul je osmišljen da pripremi studenta doktorskih studija za buduće istraživačke projekte. Istraživačke aktivnosti obuhvataju širok spektar disciplina i koriste biohemijske i molekularne pristupe za proučavanje naučnih problema u mikrobiologiji.

## **Toksikologija**

Ovaj modul omogućava savremeni pristup izučavanju mehanizama toksičnosti, modela i metoda u toksikologiji, kao i najznačajnijih pojedinih otrova kroz obavezne predmete, nakon čega sledi veliki izbor specijalizovanih užih naučnih oblasti i disciplina koje se biraju u zavisnosti od teme doktorske disertacije. Ovaj program ima za cilj da pripremi i edukuje studente za dalja multidisciplinarna istraživanja uticaja toksičnih agenasa na zdravlje ljudi i životnu sredinu. Naša misija je da obučimo i

obrazujemo sledeću generaciju toksikologa koji će moći da daju značajan doprinos zdravlju ljudi i društva u celini.

## **Farmakologija**

Cilj modula je da obezbedi integralan pristup leku: od receptora i dejstva leka do koristi i rizika terapijskih opcija. Istraživačka metodologija obuhvata široka područja *IN VIVO* i *IN VITRO* farmakoloških testova i modela, kao i primenu oruđa farmakoepidemiologije.

## **Medicinska biohemija**

Ovaj modul pruža studentima široka znanja u oblasti biohemije ljudskog organizma u zdravlju i bolesti i značaja biohemičkih ispitivanja u kliničkoj praksi. Program obuhvata ekstenzivan, samostalni naučno-istraživački rad studenata u oblasti medicinske biohemije, koji rezultuje naučnim publikacijama u renomiranim međunarodnim časopisima.

## **Analitika lekova**

U okviru ovog modula studenti doktorskih studija stiču naučna znanja koja se odnose na razvoj i unapređenje postojećih metoda koje su u skladu sa najnovijim naučnim trendovima, a koje omogućavaju sticanje novih znanja o analitici leka. Posebna pažnja posvećena je proučavanju različitih hemometrijskih strategija koje omogućavaju rešavanje kompleksnih analitičkih problema primenom matematičkih i statističkih tehnika.

## **Farmaceutska tehnologija**

Doktorske studije na ovom modulu obuhvataju sledeća istraživanja: preformulaciona i formulaciona istraživanja konvencionalnih farmaceutskih oblika i farmaceutskih oblika sa modifikovanim oslobođanjem za različite puteve primene; dizajn i karakterizaciju nosača aktivnih supstanci tipa mikročestica, koloidnih nosača aktivnih supstanci i terapijskih sistema za različite puteve primene; biofarmaceutsku karakterizaciju aktivnih supstanci i farmaceutskih oblika lekova i primenu optimizacionih tehnika, metoda multivarijantne analize i mašinskog učenja u razvoju formulacije i procesa.

## **Farmakokinetika i klinička farmacija**

U okviru ovog modula stiču se znanja i veštine za kritičku procenu naučne literature, realizaciju samostalnog istraživačkog rada, interpretaciju i prezentaciju naučnih rezultata u oblasti populacione farmakokinetike, praćenja neželjenih reakcija, interakcija i adherence. Kroz seminarske radove, obavezne i izborne predmete modula i samostalni istraživački rad, studenti se osposobljavaju za rešavanje specifičnih problema sa kojima će se susretati u praksi. Po završetku studija, kandidati će biti kompetentni za samostalno sprovođenje naučnih projekata iz oblasti farmakokinetike i kliničke farmacije.

## **Bromatologija**

U okviru ovog modula primarno se proučava sastav hrane, fiziološke uloge sastojaka hrane, njihovo mesto u dijetarnim režimima, kao i njihova uloga u zdravlju i bolesti. Posebna pažnja posvećuje se i proučavanju zdravstvene bezbednosti hrane i uticaju procesa prerade i pripreme hrane na njenu bezbednost i kvalitet.

**Specijalističke akademske studije  
Univerzitet u Beogradu  
Farmaceutski fakultet**

**Usavršite svoje znanje i veštine iz oblasti farmacije**

**Jedini Farmaceutski fakultet sa tradicijom dužom od 70 godina**

**Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd**

**tel : +381 11 3951 204**

**fax : +381 11 3972 840**

**e-mail : [info@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:info@pharmacy.bg.ac.rs)**



**Informacije o upisu na specijalističke akademske studije**

U prvu godinu specijalističkih akademske studija mogu se upisati kandidati koji su završili osnovne akademske i diplomske akademske studije ili integrisane akademske studije u obimu od najmanje 300 ESPB, tj. Farmaceutski fakultet i druge fakultete predviđene pojedinačnim studijskim programom.

Više informacija o svakom studijskom programu možete pronaći na internet strani Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu: [www.pharmacy.bg.ac.rs](http://www.pharmacy.bg.ac.rs)

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu organizuje akademska usavršavanja iz više oblasti kroz specijalističke akademske studije:

- Biohemijska dijagnostika
- Biološki lekovi
- Farmaceutska zdravstvena zaštita
- Farmaceutski menadžment i marketing
- Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa
- Farmakoterapija u farmaceutskoj praksi
- Industrijska farmacija

- Kozmetologija
- Puštanje leka u promet
- Toksikološka procena rizika od zagađivača životne sredine

## **Programi specijalističkih akademskih studija**

Farmaceutski fakultet organizuje i izvodi specijalističke akademske studije na osnovnu programa koji je akreditovalo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

### **Farmaceutski menadžment i marketing (12 meseci – 60 ESPB)**

Studijski program koji Vam omogućuje sticanje akademskih znanja iz farmaceutskog menadžmenta i marketinga kao i razvoj kompetencija neophodnih za uspešno vođenje poslovnih procesa i sprovođenje marketinške aktivnosti.

### **Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa (12 meseci – 60 ESPB)**

Po završetku ovog programa bićete sposobljeni za sprovođenje farmakoekonomskih analiza i primenu metoda za izračunavanje potreba u lekovima. Program omogućuje sticanje znanja iz oblasti farmaceutske legislative tj. nacionalnih i međunarodnih zakonskih i podzakonskih propisa koji regulišu farmaceutsku delatnost.

### **Industrijska farmacija (12 meseci – 60 ESPB)**

Program koji Vam omogućuje razvoj kompetencija za specifične poslove u farmaceutskoj industriji u oblasti formulacije farmaceutskih oblika, planiranja i organizacije proizvodnje, kao i implementacije zahteva za obezbeđenje kvaliteta.

### **Farmaceutska zdravstvena zaštita (18 meseci – 90 ESPB)**

Ishod ovog studijskog programa je sticanje znanja i veština za prevenciju, identifikaciju i rešavanje problema vezanih za primenu lekova kod individualnog

pacijenta, praćenje ishoda pacijenta u cilju kontinuiranog obezbeđenja racionalne terapije.

### **Kozmetologija (12 meseci – 60 ESPB)**

Po završetku ovog programa, kao specijalista kozmetologije, bićete osposobljeni za specifične poslove u oblasti nacionalnih i propisa EU vezanih za kozmetičke proizvode, za formulaciju, izradu i ispitivanja kako kozmetičkih proizvoda za različite namene, tako i dermokozmetičkih preparata. Takođe, bićete obučeni za pružanje kompletnih informacija i saveta o primeni i efektima kozmetičkih proizvoda i dermokozmetičkih preparata, kao i njihovim potencijalnim neželjenim dejstvima.

### **Puštanje leka u promet (24 meseca – 120 ESPB)**

Nakon ovog programa postaćete kompletan stručnjak koji poznaje farmaceutsko zakonodavstvo i sve pravne i stručne propise u vezi sa stavljanjem leka i medicinskih sredstava u promet, i poseduje unapređena znanja koja se odnose na poznavanje kritičnih parametara kvaliteta.

### **Biohemijska dijagnostika (18 meseci – 90 ESPB)**

Unapređenjem znanja iz biohemije, nakon ovog programa, bićete osposobljeni da pravilno izaberete analize koje treba uraditi u cilju laboratorijske dijagnostike različitih oboljenja. Takođe, bićete obučeni kako da obezbedite njihovo kvalitetno izvođenje u pravilno odabranom biološkom materijalu i protumačite dobijene rezultate.

### **Biološki lekovi (12 meseci – 60 ESPB)**

Po završetku ovog programa bićete upoznati sa dobijanjem i primenom bioloških lekova, kao i nacionalnom i regulativom zemalja EU u oblasti ovih lekova.

### **Farmakoterapija u farmaceutskoj praksi (18 meseci – 90 ESPB)**

Nakon studija stičete znanja i sposobnosti da analizirate i kritički evaluirate primenu lekova, biljnih proizvoda i dijetetskih proizvoda, kao i da u dogовору са

lekarom modifikujete terapiju, i/ili pružite pacijentu kompletan savet u vezi sa primenom lekova, kao i mogućnostima primene biljnih lekovitih proizvoda i dijetetskih proizvoda.

### **Toksikološka procena rizika od zagadivača životne sredine (12 meseci – 60 ESPB)**

Nakon uspešnog savladavanja ovog programa bićete sposobljeni da kritički analizirate podatke o toxikološkim svojstvima supstanci, procenite rizik u određenim uslovima izloženosti različitim hemijskim supstancama, kao i da pravilno примените propise u oblasti toxikologije.

# Specijalizacije zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika

## Univerzitet u Beogradu

## Farmaceutski fakultet

Unapredite svoje znanje i veštine iz oblasti farmacije

Jedini Farmaceutski fakultet sa tradicijom dužom od 70 godina

Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

tel : +381 11 3951 204

fax : +381 11 3972 840

e-mail : [info@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:info@pharmacy.bg.ac.rs)



### Informacije o specijalizacijama i užim specijalizacijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet organizuje specijalizacije zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika u skladu sa važećim Pravilnikom o specijalizacijama i užim specijalizacijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika i to za sledeće programe:

- Klinička farmacija
- Farmaceutska tehnologija
- Farmakoterapija
- Ispitivanje i kontrola lekova
- Kontrola i primena lekovitih biljaka
- Medicinska biohemija
- Sanitarna hemija
- Socijalna farmacija

- Toksikološka hemija
- Klinička enzimologija (uža specijalizacija)
- Klinička imunohemija (uža specijalizacija)
- Laboratorijska endokrinologija (uža specijalizacija)

Posle položenog specijalističkog ispita, student stiče stručni naziv **specijaliste za odgovarajuću oblast.**

Detaljnije informacije možete naći na internet stranici Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta: [www.pharmacy.bg.ac.rs](http://www.pharmacy.bg.ac.rs)

## **Programi specijalizacija za zdravstvene radnike i zdravstvene saradnike**

### **Klinička farmacija (3 godine)**

Sticanje specifičnih znanja i veština iz oblasti kliničke farmacije koja obuhvataju identifikaciju i rešavanje terapijskih problema pacijenta, praćenje ishoda terapije, tumačenje laboratorijskih parametara i savetovanje pacijenta. Sticanje znanja i veština za unapređenje kompetentnosti kliničkog farmaceuta, kao neophodnog člana zdravstvenog tima, u sprovođenju racionalne terapije u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti.

### **Farmaceutska tehnologija (2 godine)**

Studijskim programom specijalizacije predviđeno je sticanje/proširenje teorijskog znanja i veština iz oblasti farmaceutske tehnologije vezano za formulaciju različitih farmaceutskih oblika lekova, postupke njihove izrade/proizvodnje, farmaceutsko-tehnološka i biofarmaceutska ispitivanja njihovog kvaliteta, kao i stabilnosti lekovitih preparata. Program takođe uključuje neke aspekte dizajna, razvoja, proizvodnje i obezbeđenja kvaliteta lekova u farmaceutskoj industriji.

### **Famakoterapija (3 godine)**

Ova specijalizacija ima za cilj da pruži kandidatu informacije neophodne za rekapitulaciju pojedinih oboljenja i razumevanje odgovarajućih terapijskih mogućnosti,

savremene dokaze o efikasnosti i bezbednosti lekova kod pojedinih oboljenja, znanje potrebno za kritičko vrednovanje lekova, kao i znanje potrebno za kritičku procenu znakova i simptoma predočenih od strane pacijenata u apoteci.

### **Ispitivanje i kontrola lekova (3 godine)**

Ovim studijskim programom predviđeno je proširivanje teorijskih i praktičnih znanja vezanih za fizičko-hemijska, farmaceutsko-tehnološka i mikrobiološka ispitivanja farmaceutskih proizvoda, kao i odgovarajuća ispitivanja aktivnih farmaceutskih supstanci i medicinskih sredstava.

### **Kontrola i primena lekovitih biljaka (2 godine)**

Cilj specijalizacije je sticanje znanja i veština iz morfološke karakterizacije i identifikacije biljnih droga, hemijske karakterizacije i kontrole kvaliteta biljnih droga, preparata i lekova, farmakološke karakterizacije i primene biljnih droga i lekova.

### **Medicinska biohemija (4 godine)**

Sticanje fundamentalnih bioloških, biohemijskih i medicinskih znanja i razvijanje sposobnosti za njihovu primenu u oblasti medicinske biohemije i kliničko-biohemijske laboratorijske dijagnostike pri odgovoru na kliničke zahteve u procesu dijagnostikovanja oboljenja i planiranja i praćenja terapijske obrade pacijenata. Specijalista medicinske biohemije mora biti osposobljen za organizaciju i rukovođenje laboratorijom na svim nivoima zdravstvene zaštite.

### **Sanitarna hemija (3 godine)**

Cilj specijalizacije iz sanitarne hemije je sticanje znanja i veština iz oblasti biohemije namirnica, kontrole zdravstvene ispravnosti namirnica, ispitivanja biološke vrednosti namirnica. Specijalista sanitarne hemije mora biti osposobljen da primenjuje stečena znanja u analitici životnih namirnica, kao i da razvija nove metode i unapređuje laboratorijski rad.

## **Socijalna farmacija (2 godine)**

Cilj specijalizacije iz socijalne farmacije je formiranje stručnjaka sa specijalističkim znanjima i iskustvom u oblastima koje izučava socijalna farmacija, farmaceutska praksa, farmakoepidemiologija, zdravstvena etika i farmaceutsko zakonodavstvo, kao i savladavanje odgovarajućih veština iz svake pojedine oblasti.

## **Toksikološka hemija (3 godine)**

Teorijskom i/ili praktičnom nastavom kandidat stiče šira znanja i veštine iz opšte toksikologije i toksikološke hemije kao i najznačajnijih oblasti toksikologije: profesionalne, sudske, kliničke i ekotoksikologije. Kandidati stručnu obuku stiču kroz praksu.

### **Uža specijalizacija – Klinička enzimologija (12 meseci)**

Razumevanje enzimskih procesa kroz upoznavanje strukture, fizičko-hemijskih i katalitičkih osobina enzima, kao i upoznavanje sa filogenetskim i ontogenetskim razvojem tkivnih enzima, topologijom i morfometrijom enzima. U oblasti dijagnostičke enzimologije razumevanje patoloških vrednosti enzima i njihovo učešće u enzimskim profilima pojedinih organa, a na osnovu poznavanja procesa transporta i raspodele, kao i eliminacije.

### **Uža specijalizacija – Klinička imunohemija (12 meseci)**

Cilj specijalizacije je sticanje specifičnih znanja i veština iz imunologije, imunohemije i imunoheminskih metoda. Kandidat će biti sposobljen da praktikuje kontinuiranu medicinsku edukaciju - izučavanjem i praćenjem literature, posećivanjem naučnih i stručnih sastanaka i izradom i prezentacijom naučnih i stručnih radova.

### **Uža specijalizacija – Laboratorijska endokrinologija (12 meseci)**

Cilj specijalizacije je sticanje specifičnih znanja i veština kroz upoznavanje novih dostignuća u oblasti laboratorijske endokrinologije i molekularne dijagnostike. Nakon završene specijalizacije kandidat će znati primenu novih laboratorijskih dijagnostičkih procedura u odnosu na rano otkrivanje i epidemiologiju endokrinog oboljenja, dijagnozu zavisno od lokalizacije endokrinog poremećaja, primenu funkcionalnih testova kao i primenjenu terapiju.