

UDK 615 (497.11)

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

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 67

Broj 6

Beograd, 2017.

ČASOPIS SAVEZA  
FARMACEUTSKIH  
UDRUŽENJA SRBIJE

6/2017

**SADRŽAJ – CONTENTS**

**Stručni radovi – Professional papers**

- **Valentina Topić Vučenović, Zvezdana Rajkovača,  
Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljković, Katarina Vučićević** 333

**Izazovi i stavovi o doziranju radioaktivnog joda u terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde**

**Challenges and current views on dosing of radioactive iodine in the treatment of benign thyroid disease**

- **Ljiljana Đekić, Željko Pavlović, Marija Primorac** 345

**Karakteristike i mogućnosti primene sprejeva za kožu u dermalnoj i transdermalnoj isporuci lekova**

**Characteristics and application of cutaneous spray preparations in dermal and transdermal drug delivery**

- **Milica Filipović, Ljiljana Đekić** 360

**Karakteristike terapijskih sistema za vaginalnu primenu**

**Characteristics of vaginal delivery systems**

**Prilozi – Contributions**

- **Spisak recenzentata radova razmatranih za objavljivanje u Arhivu za farmaciju u 2017. godini** 378

**Obaveštenja – Informations**

- **Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini** 381
- **Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini** 382
- **Spisak studenata koji su završili specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini** 389
- **Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini** 394
- **Spisak odbranjenih doktorskih disertacija na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini** 405
- **Spisak specijalista kojima je dodeljeno zvanje primarijus u 2017. godini** 408

## Izazovi i stavovi o doziranju radioaktivnog joda u terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde

**Valentina Topić Vučenović<sup>1\*</sup>, Zvezdana Rajkovača<sup>2</sup>,  
Sandra Vezmar Kovačević<sup>3</sup>, Branislava Miljković<sup>3</sup>,  
Katarina Vučićević<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitaste žlijezde, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd

\*Autor za korespondenciju: Valentina Topić Vučenović,  
email: valentina.topic.vucenovic@med.unibl.org

---

### Kratak sadržaj

Radioaktivni jod predstavlja značajnu terapijsku opciju u liječenju benignih oboljenja štitaste žlijezde. Uprkos višedecenijskom iskustvu i velikom broju liječenih pacijenata, mnoga pitanja vezana za terapiju radioaktivnim jodom još su uvijek predmet diskusija, uključujući način određivanja terapijske doze, kao i faktore koji utiču na ishod terapije. Klinička praksa, kao i preporuke odgovarajućih vodiča u pogledu doziranja radioaktivnog joda široko variraju u svijetu, od primjene fiksnih doza do kompleksnih dozimetrijskih protokola. Veća zastupljenost dozimetrijskog pristupa olakšala bi uspostavljanje korelacije doza-efekat i proučavanje uticaja raznih faktora na ishod terapije. Razvoj novih protokola za izračunavanje terapijske doze aktivnosti, kao i nova saznanja o faktorima koji utiču na ishod terapije omogućavaju dalje unaprijeđenje kako efikasnosti, tako i bezbjednosti terapije radioaktivnim jodom za individualnog pacijenta.

**Ključne riječi:** fiksna doza, dozimetrija, biokinetika, faktori varijabilnosti

---

Radioaktivni jod je u terapiji hipertireoidizma prvi put upotrijebljen još davne 1941. godine i od tada predstavlja značajnu terapijsku opciju u liječenju benignih oboljenja štitaste žlijezde (1, 2). Ovaj vid terapije je efikasan, a smatra se ekonomičnim, bezbjednim i prihvatljivim za pacijenta (3). Indikacije za primjenu radioaktivnog joda u savremenoj terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde su: toksična autoimuna difuzna struma (Grejvs – Bazelovljeva bolest), toksični adenom, toksična multinodozna struma, velika (kompresivna) netoksična multinodozna struma, kao i supklinički hipertireoidizam izazvan nekim od prva tri navedena entiteta (4, 5). Apsolutne kontraindikacije jesu trudnoća i dojenje, budući da radioaktivni jod može izazvati ablaciju štitaste žlijezde fetusa i koncentriše se u žlezdanom tkivu dojke tokom laktacije (5). Uprkos višedecenijskom iskustvu i velikom broju liječenih pacijenata, mnoga pitanja vezana za terapiju radioaktivnim jodom još su uvjek predmet diskusija, uključujući način određivanja terapijske doze, kao i faktore koji utiču na izbor optimalne doze i ishod terapije (6).

### **Fizičke karakteristike radioaktivnog joda i način primjene**

U terapiji se koristi radioaktivni izotop  $^{131}\text{I}$ , koji je beta i gama emitujući radionuklid. Emisijom beta čestica on se raspada do stabilnog izotopa  $^{131}\text{Xe}$ . Vrijeme poluraspada  $^{131}\text{I}$  je 8.02 dana, maksimalna energija beta čestica 0.807 MeV, a srednja energija 0.192 MeV. Prosječni domet ovih čestica u mekim tkivima iznosi 0.4 mm, a maksimalni 3 mm. Najzastupljeniji gama zraci imaju energiju 364 keV i oni su korisni za scintigrafiju štitaste žlijezde, dok su za terapijski efekat gotovo u potpunosti odgovorne beta čestice (4, 7).

$^{131}\text{I}$  se u obliku natrijum-jodida najčešće primjenjuje peroralno u obliku kapsula. Takođe, može da se primjeni i u tečnom obliku, peroralno, ukoliko pacijent ima problema sa gutanjem ili intravenskim putem u slučaju da pacijent ima gastrointestinalne probleme (uključujući emezu) prilikom oralne primjene (4).

### **Biokinetika i radiobiološki efekti radioaktivnog joda**

Na isti način kao i stabilni izotop joda ( $^{127}\text{I}$ ), radioaktivni jod se u obliku jodida resorbuje najvećim dijelom u tankom crijevu. Resorpcija je veoma brza i skoro kompletna: 90% peroralno primjenjenog jodida se resorbuje u roku od 60 min nakon primjene, a u roku od 2 h resorbuje se 99%. Jodid se iz plazme veoma brzo uklanja putem renalnog izlučivanja i preuzimanjem od strane štitaste žlijezde, gdje ga aktivnim transportom, pomoću natrijum-jodid simportera, preuzimaju i koncentrišu tireociti. Pri normalnoj funkciji štitaste žlijezde, 20-30% peroralno primjenjenog joda biva preuzeto, dok se ovaj procenat znatno uvećava kod hipertireoidnih pacijenata. Nakon oksidacije u tireocitima, jod se ugrađuje u tireoglobulin, koji proteolizom oslobađa hormone štitaste žlijezde u cirkulaciju. Male količine radioaktivnog joda se nakupljaju i u pljuvačnim

žljezdama, gastričnoj sluznici, horoidnom pleksusu, kao i u žljezdanom tkivu dojke u periodu laktacije. Urinom se izluči od 37 do 70%, a fecesom oko 10% radioaktivnog joda, dok je izlučivanje putem znoja gotovo zanemarljivo (4, 8, 9). Placenta takođe ima sposobnost da preuzima jod i transportuje ga u fetalni prostor (10).

Radiobiološki efekti  $^{131}\text{I}$  na tkiva dijele se na direktnе i indirektnе. Direktни efekti podrazumijevaju direktna oštećenja DNK i drugih makromolekula dejstvom beta čestica, dok indirektni efekti uključuju stvaranje slobodnih radikala, koji zatim reaguju sa makromolekulama (4, 6). Procesi apoptoze i/ili nekroze, inicirani oštećenjima u tireocitima (11, 12), dovode do smanjenja funkcije, odnosno veličine štitaste žljezde, tj. omogućavaju postizanje terapijskog cilja (6).

Neki pacijenti mogu biti osjetljiviji na efekte zračenja od drugih. Još uvijek ne postoji idealan metod za procjenu individualne radiosenzitivnosti (13). Otkriće i primjena takvog testa imalo bi veliki klinički značaj, jer bi se tada mogla mnogo preciznije odrediti doza zračenja za individualnog pacijenta (6).

### Doziranje radioaktivnog joda

Pri terapiji benignih oboljenja štitaste žljezde radioaktivnim jodom  $^{131}\text{I}$  pacijentu treba da se primjeni doza radioaktivnosti koja će tkivu štitaste žljezde predati određenu energiju zračenja i izazvati razaranje oboljelog tkiva. To je takozvana terapijska doza aktivnosti, koja se obično izražava u MBq. Veličina za kvantifikaciju apsorbovane energije po jedinici mase tkiva nazvana je doza apsorbovanog zračenja. SI jedinica za dozu apsorbovanog zračenja je Gray (1 J/kg = 1 Gy). Generalno, što je veća doza apsorbovanog zračenja, niža je frakcija ćelija koje prežive zračenje, mada je odnos doza-efekat veoma složen i uključuje ćelijske mehanizme adaptacije (6, 12).

Apsorbovanu dozu zračenja u ciljnim organima nije moguće direktno izmjeriti, već ona mora da se modeluje i izračuna, čime se bavi interna dozimetrija. Prema generalizovanoj šemi za internu dozimetriju Komiteta za medicinsku internu dozu zračenja (*Medical Internal Radiation Dose Committee*) srednja apsorbovana doza zračenja  $D(r_T, T_D)$  u ciljnem tkivu ( $r_T$ ) tokom definisanog integracionog perioda  $T_D$  nakon davanja radioaktivne supstance pacijentu izračunava se pomoću jednačine:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) \cdot dt$$

gdje je:

$A(r_S, t)$  aktivnost u izvornom tkivu koja se mijenja sa vremenom, a

$S(r_T \leftarrow r_S, t)$  veličina specifična za radionuklid, koja predstavlja srednju brzinu apsorbovanja doze u ciljnem tkivu u vremenu  $t$  nakon davanja radionuklida po jedinici aktivnosti prisutne u izvornom tkivu (14).

U slučaju terapije benignih oboljenja štitaste žlijezde radioaktivnim jodom, ciljno tkivo je štitasta žlijezda u cjelini i/ili njen hiperaktivni dio, a veza primjenjene aktivnosti i apsorbovane doze zračenja se može prikazati sljedećom jednačinom:

$$A_a = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M \cdot D}{\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt}$$

gdje je  $A_a$  - primjenjena aktivnost [MBq],

$D$  - apsorbovana doza zračenja [Gy],

$\bar{E}$  - srednja energija deponovana u 1 g ciljnog tkiva po jednom radioaktivnom raspadu  $^{131}\text{I}$  [Gy·g/MBq·dan] koja zavisi od veličine i oblika ciljnog tkiva

$M$  - masa ciljnog tkiva [g],

$RIU(t)$  - frakcija primjenjene radioaktivnosti  $Aa$  koja je preuzeta u cilnjom tkivu u određenom trenutku vremena t (*fractional  $^{131}\text{I}$  uptake*)

$\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt$  - vremenski integral frakcije preuzete radioaktivnosti u cilnjom tkivu koji se po novijoj terminologiji naziva *vremenski integriran koeficijent aktivnosti* (ranije vrijeme zadržavanja – residence time) (15).

Vremenski integriran koeficijent aktivnosti je u suštini površina ispod krive  $RIU(t) = f(t)$  i može se procijeniti na osnovu prostornog biokinetičkog modela za  $^{131}\text{I}$  u štitastoj žlijezdi (16) ili neprostornom farmakokinetičkom analizom tj. primjenom pravila trapezoida.

U kliničkoj praksi postoji više različitih pristupa u određivanju potrebne doze aktivnosti radioaktivnog joda za postizanje određenog terapijskog cilja:

1. Protokoli koji zanemaruju individualnu kinetiku  $^{131}\text{I}$  u štitastoj žlijezdi pacijenta, što podrazumijeva da se svim pacijentima primjenjuje ista fiksna doza aktivnosti za određenu indikaciju ili, alternativno, fiksna doza aktivnosti po g ciljnog tkiva štitaste žlijezde - *metoda fiksne aktivnosti*.
2. Protokoli koji se zasnivaju na individualnoj kinetici  $^{131}\text{I}$  u štitastoj žlijezdi, što podrazumijeva primjenu male testne doze aktivnosti  $^{131}\text{I}$  pacijentu nakon čega se u štitastoj žlijezdi mjeri aktivnost u toku vremena i na osnovu dobijenih vrijednosti izračuna individualna doza aktivnosti, koja će tkivu štitaste žlijezde isporučiti propisanu dozu apsorbovanog zračenja za datu indikaciju – *dozimetrijski pristup* (4-6).

Protokoli koji uključuju mjerjenje individualne kinetike tj. mjerjenje preuzimanja i retencije radioaktivnog joda u štitastoj žlijezdi mogu biti različite složenosti. Neke

procedure zahtijevaju samo mjerjenje preuzimanja radioaktivnog joda u štitastu žljezdu 24 h nakon primjene testne aktivnosti (*RIU(24)*), dok se poluvrijeme eliminacije iz štitaste žljezde aproksimira jednom empirijskom vrijednošću za sve pacijente. S druge strane, složenije procedure, pored mjerjenja maksimalnog preuzimanja (obično *RIU(24)*), zahtijeva i individualno određivanje poluvremena  $^{131}\text{I}$ , što zahtijeva više mjerjenja tokom nekoliko dana (5). Dozimetrijski pristup zahtijeva takođe i precizno mjerjenje volumena štitaste žljezde, odnosno ciljnog tkiva, što se obično izvodi primjenom ultrazvučnih metoda (15, 17).

Doze apsorbovanog zračenja koje treba da primi tkivo štitaste žljezde za postizanje terapijskog cilja su određene empirijski. Preporučene doze su: 100 – 150 Gy za toksičnu ili netoksičnu multinodularnu gušu, 300 – 400 Gy za pacijente sa autonomnim čvorovima, dok se kod pacijenta sa Grejvsom bolešću preporučuje za uspostavljanje eutireoidnog stanja 150 Gy, a za totalnu ablaciјu 200 – 300 Gy (4). Fiksne doze aktivnosti, nezavisno od metode određivanja, variraju u opsegu od 200 – 800 MBq, pri čemu većina pacijenata prima između 400 i 600 MBq (4).

Primjena radioaktivnog joda  $^{131}\text{I}$  u terapiji benignih oboljenja štitaste žljezde, preporuke odgovarajućih vodiča, klinička praksa u pogledu doziranja radioaktivnog joda, pa i sam cilj terapije (eutireoidizam ili hipotireodizam) široko variraju u svijetu (1, 18-22). U Sjedinjenim Američkim Državama  $^{131}\text{I}$  je prva linija terapije za Grejvsovu bolest (19), cilj terapije je hipotireoidizam i uglavnom se praktikuje primjena fiksnih doza (5). S druge strane, u Evropi se zagovara dozimetrijski pristup (15), cilj terapije je postizanje eutireoidnog ili hipotireoidnog stanja (otklanjanje hipertireoidizma) (4), ali klinička praksa varira od zemlje do zemlje, kao i od centra do centra. Tako je u Njemačkoj dozimetrija zakonska obaveza (23, 24), dok je u Francuskoj praksa u pogledu doziranja  $^{131}\text{I}$  heterogena, s tim da većina centara primjenjuje fiksne doze (25, 26). Istraživanje o dozimetrijskoj praksi u Evropi objavljeno 2017. godine, koje je obuhvatilo 27 zemalja i oko 20% od ukupnog broja centara u Evropi koji primjenjuju radioterapiju, pokazalo je da je terapija benignih oboljenja štitaste žljezde pomoću  $^{131}\text{I}$  najzastupljenija vrsta radioterapije i da 54% centara sprovodi individualno planiranje apsorbowane doze za tu vrstu terapije (27).

Iako je ova tematika već dugo vremena predmet istraživanja i diskusija, još uvijek nije postignut konsenzus stručne javnosti o tome koji je pristup u određivanju doze aktivnosti bolji (1, 6, 22, 28-31). Kada su u pitanju terapijski rezultati, meta analiza studija koje su poredile kliničke ishode metode fiksne aktivnosti i dozimetrijske metode pokazala je da nema značajne razlike između ova dva pristupa, ali metodološki nedostaci pomenute meta analize (heterogenost studija, različiti uzroci hipertireoidizma i periodi praćenja uspjeha terapije, različiti metodi procjene volumena štitaste žljezde) onemogućavaju donošenje definitivnog zaključka (18). S druge strane, meta analiza u koju su bile uključene samo studije sa toksičnom multinodularnom strumom kao

uzrokom hipertireoidizma ukazuje da dozimetrijski pristup daje bolje rezultate u tretmanu pacijenata sa ovom vrstom oboljenja (32).

U prilog primjene metode fiksne doze idu, prije svega, jednostavnost pristupa i manji zahtjevi u pogledu vremena i potrebnih resursa. Takođe, značajan argument pobornika pristupa fiksne doze predstavlja i nepreciznost izračunate doze apsorbovanog zračenja, koja otežava korelaciju doza-efekat (6, 22, 33). Stvarna doza apsorbovanog zračenja koju prime tireociti nakon primjene izračunate doze aktivnosti može da se razlikuje od namjeravane (propisane) doze, što može biti posljedica primjene pojednostavljenih protokola za procjenu retencije radioaktivnog joda u štitastoj žljezdi (17, 34, 35), razlika u poluvremenu eliminacije  $^{131}\text{I}$  prije i tokom terapije (36, 37), zatim smanjenja volumena štitaste žljezde u toku terapije (38, 39), razlika u veličini tireoidih folikula od koje zavisi izloženost tireocita zračenju (40), kao i primjena standardizovanih modela (fantoma) za procjenu  $\bar{E}$  vrijednosti (33, 41). Osim toga i brojni drugi faktori mogu da utiču na ishod terapije, poput individualne radiosenzitivnosti pacijenata i primjene antitireoidnih lijekova(42), što je, takođe, otežavajući faktor uspostavljanju korelacije između apsorbovane doze zračenja i efekta terapije (6).

S druge strane, primjena fiksnih doza aktivnosti može da dovede do nepotrebnog, ekscesivnog izlaganja zračenju kod izvjesnog broja pacijenata (35). Sa stanovišta zaštite od zračenja kako pacijenata i njihovih porodica, tako i opšte populacije, veoma je važno da se poštuje ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*) princip, koji nalaže da se terapija sproveđe sa najmanjom mogućom dozom zračenja, kojom se može postići željeni terapijski ishod. U tom smislu, jasno je da je potrebno da se doza individualno planira, odnosno da je potrebno primjeniti dozimetrijski pristup. Imajući ovaj princip u vidu, Evropska asocijacija nuklearne medicine (*European Association of Nuclear Medicine*, EANM) je 2013. godine izdala vodič za dozimetriju prije terapije benignih oboljenja štitaste žljezde radioaktivnim jodom (15).

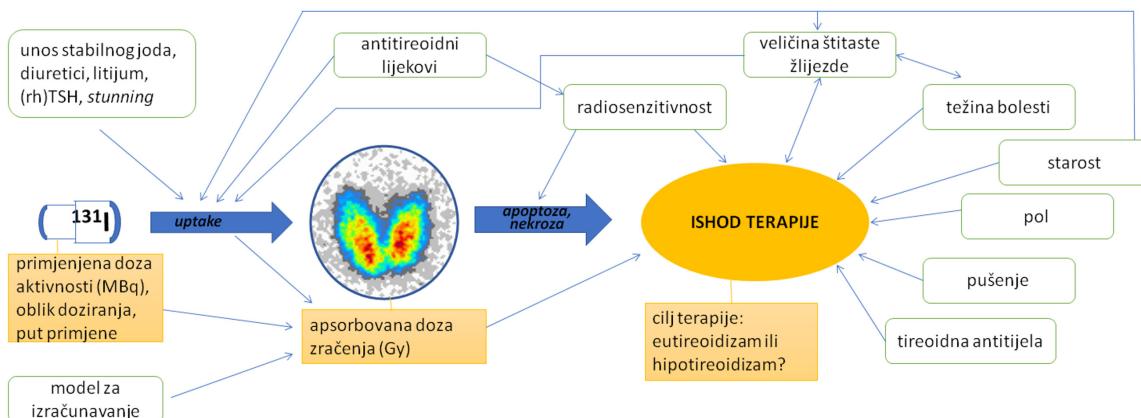
U prilog primjene dozimetrijskog pristupa ide i Direktiva Evropske zajednice za atomsku energiju (*European Atomic Energy Community*, EURATOM) 2013/59: „Za sva medicinska izlaganja pojedinaca u svrhu radioterapije, izloženost ciljnih tkiva treba da se planira individualno tako da apsorbovane doze zračenja za ostala tkiva budu što niže, koliko je moguće postići, a da to bude konzistentno sa namjeravanom radioterapijskom svrhom izlaganja“ (43). Odredbe ove direktive u pogledu obezbjeđivanja informacija o izlaganju pacijenata zračenju moraju da se implementiraju do 6. februara 2018. u svim zemljama članicama Evropske unije (22, 27).

Trenutno nema dovoljno znanja o tome koji nivo dozimetrije je potreban da bi se u potpunosti razumjeli i predvidjeli efekti zračenja (44). Postoji značajan prostor za unapređenje postojećih dozimetrijskih protokola npr. uzimanje u obzir promjena u masi

štitaste žljezde u toku terapije (45), poboljšanje metoda mjerenja individualne kinetike radioaktivnog joda (46, 47). Preciznije kvantifikovanje apsorbovane doze zračenja u toku terapije doprinjeće boljem razumijevanju efekata zračenja i uspostavljanju korelacije doza-terapijski efekat, što će kao krajnji rezultat imati i bolji ishod za individualnog pacijenta (30).

## Faktori koji utiču na ishod terapije radioaktivnim jodom

Osim primjenjene doze apsorbovanog zračenja, na efekte terapije radioaktivnim jodom utiče i veći broj drugih faktora, pri čemu ovi faktori vjerovatno međusobno stupaju u interakcije na veoma složan način (Slika 1), tako da je teško odvojiti i procijeniti uticaj svakog faktora ponaosob (6).



**Slika 1. Shematski prikaz faktora koji utiču na frakciju primjenjene radioaktivnosti koja je preuzeta u štitastu žljezdu i na ishod terapije radioaktivnim jodom**

**Figure 1. Factors affecting the uptake and the outcomes of the treatment with radioactive iodine**

Među faktore koji mogu da ispolje uticaj na efekat terapije spadaju starost i pol pacijenta, veličina štitaste žljezde, veličina tireoidnih folikula, tzv. *thyroid stunning* fenomen (pojava da male, testne, doze radioaktivnosti mogu da dovedu do prolaznog suprimiranja funkcije preuzimanja jodida u štitastu žljezdu), težina bolesti, preuzimanje radioaktivnog joda od strane štitaste žljezde, pušenje, antitireoidni lijekovi, ostali lijekovi (beta adrenergički blokatori, kortikosteroidi), antioksidansi, tireoidna antitijela, individualna radiosenzitivnost, metabolički status tireocita (6).

Neki od navedenih faktora uticaja su proučavani u većem obimu, ali su zaključci studija često kontradiktorni, moguće upravo zbog prikazane složenosti međusobnih interakcija, ali i nedostataka u dizajnu studija (mala veličina uzorka, nedostatak kontrolne grupe, retrospektivne studije), kao i činjenice da je u mnogim studijama primjenjivana fiksna doza  $^{131}\text{I}$  i da nema podataka o apsorbovanoj dozi zračenja. Takođe je vjerovatno, da jedan ili više faktora koji značajno utiču na ishod terapije tek treba da budu identifikovani (6).

Uzimajući u obzir sve navedeno, može se zaključiti da je potrebno dobiti još mnogo odgovora da bi se preporuke o terapiji temeljile na čvrstim dokazima, ali i da će veća zastupljenost dozimetrije u planiranju terapije generisati kvalitetnije informacije koje će olakšati dobijanje tih odgovora.

## Zaključak

Nova saznanja o faktorima koji utiču na ishod terapije, kao i razvoj novih protokola za izračunavanje terapijske doze omogućavaju dalje unaprijedenje kako efikasnosti, tako i bezbjednosti terapije radioaktivnim jodom.

## Literatura

1. McCready VR. Radioiodine - the success story of Nuclear Medicine: 75th anniversary of the first use of Iodine-131 in humans. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(2):179-82.
2. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. Thyroid. 1997;7(2):163-76.
3. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. The Lancet. 2016;388(10047):906-18.
4. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(11):2218-28.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421.
6. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. Endocr Rev. 2012;33(6):920-80.
7. Wong FC. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes. J Nucl Med. 2009;50(12):2091.
8. Leggett RW. A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. Radiat Res. 2010;174(4):496-516.
9. Melo DR, Brill AB, Zanzonico P, Vicini P, Moroz B, Kwon D, et al. Organ dose estimates for hyperthyroid patients treated with  $(131)\text{I}$ : An update of the thyrotoxicosis follow-up study. Radiat Res. 2015;184(6):595-610.

10. Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. Regulation of iodide uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):243-51.
11. Marx K, Moka D, Schomäcker K, Fischer T, Gabruk-Szostak B, Kobe C, et al. Cell death induced by  $^{131}\text{I}$  in a differentiated thyroid carcinoma cell line in vitro: Necrosis or apoptosis? *Nucl Med Commun.* 2006;27(4):353-8.
12. Russo E, Guerra A, Marotta V, Faggiano A, Colao A, Del Vecchio S, et al. Radioiodide induces apoptosis in human thyroid tissue in culture. *Endocrine.* 2013;44(3):729-34.
13. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(3):351-68.
14. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature. *J Nucl Med.* 2009;50(3):477-84.
15. Hanscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(7):1126-34.
16. Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, et al., editors. Nonlinear mixed effects modelling approach for investigation of  $^{131}\text{I}$  kinetics in patients with benign thyroid disease (Abstr 7151). Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe - PAGE 26; 2017 Jun 6-9; Budapest, Hungary. Available from: <https://www.page-meeting.org/?abstract=7151>
17. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC, Buchpiguel CA. Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys.* 2014;41(1):012503.
18. de Rooij A, Vandebroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):771-7.
19. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4549-58.
20. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724-34.
21. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):115-20.
22. Hegedus L, Bonnema SJ. Calculating the incalculable. Optimal radioiodine dose in Graves' hyperthyroidism. *Endocrine.* 2017;56(1):222-3.
23. Dietlein M, Grunwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M. [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine.* 2016;55(6):213-20.

24. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4), Stand: 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012 (2014). Available from:  
[http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-012l\\_S1\\_Radioiodtest\\_2014-10.pdf](http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-012l_S1_Radioiodtest_2014-10.pdf)
25. Bernard D, Desruet MD, Wolf M, Roux J, Boin C, Mazet R, et al. Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(4):241-6.
26. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in france. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152-9.
27. Sjogreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Ciccone F, Stokke C, et al. Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI physics*. 2017;4(1):28.
28. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(7):1129-30.
29. van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(11):1883-4.
30. Stabin MG. Update: the case for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;23(3):273-84.
31. Flux G, Bardies M, Chiesa C, Monsieurs M, Savolainen S, Strand SE, et al. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1699-700.
32. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14424.
33. Stabin MG. Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2008;49(5):853-60.
34. Amato E, Campenni A, Leotta S, Ruggeri RM, Baldari S. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods. *Phys Med*. 2016;32(6):847-53.
35. Jonsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry*. 2004;108(2):107-14.
36. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlf I, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of  $^{131}\text{I}$ ? *Nucl Med Commun*. 2010;31(3):201-5.
37. Guhne F, Kuhnel C, Freesmeyer M. Comparing pre-therapeutic  $(^{124}\text{I})$  and  $(^{131}\text{I})$  uptake tests with intra-therapeutic  $(^{131}\text{I})$  uptake in benign thyroid disorders. *Endocrine*. 2017;56(1):43-53.
38. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M. A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass. *Med Phys*. 2004;31(7):2121-7.

39. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, et al. A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with 131I. *Phys Med Biol.* 2005;50(9):2181-91.
40. Eterovic D, Antunovic Z, Markovic V, Grosev D. Planning of 131I therapy for graves disease based on the radiation dose to thyroid follicular cells. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2026-30.
41. Stabin M, Xu XG. Basic principles in the radiation dosimetry of nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2014;44(3):162-71.
42. Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, et al., editors. Investigation of influence of anti-thyroid drug discontinuation time on 131I biokinetics in patients with benign thyroid disease. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine; 2017 Oct 21-25; Vienna, Austria: European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria: Springer; 2017. S809 p. (*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Oct; vol. 44 (Suppl 2)).
43. European Commission. Council Directive 2013/59/Euratom laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union L13/2014.* 2014;57:1-73.
44. Mattsson S. Patient dosimetry in nuclear medicine. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;165(1-4):416-23.
45. Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (131)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med.* 2010;26(2):71-9.
46. Shapiro B, Zanin DE, Schipper R. Reference-free thyroid uptake measurement. *Nucl Med Commun.* 2014;35(4):382-90.
47. van Gils K, Brinks P, Lavalaye J, Verberne HJ, Habraken JBA. A method to measure the absorbed dose of the thyroid during I-131 therapy, using a collar detector system and a SPECT acquisition. *Med Phys.* 2017;44(10):5450-6.

# **Challenges and current views on dosing of radioactive iodine in the treatment of benign thyroid disease**

**Valentina Topić Vučenović<sup>1\*</sup>, Zvezdana Rajkovača<sup>2</sup>,  
Sandra Vezmar Kovačević<sup>3</sup>, Branislava Miljković<sup>3</sup>,  
Katarina Vučićević<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>University of Banja Luka - Faculty of Medicine, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Institute of Nuclear Medicine and Thyroid Gland Disease, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina,

<sup>3</sup> University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

\*Coressponding author: Valentina Topić Vučenović,  
e – mail: valentina.topic.vucenovic@med.unibl.org

---

## **Summary**

Radioactive iodine represents the significant therapeutic option in the treatment of benign thyroid disease. Despite a decades-long experience and a large number of treated patients, many issues related to the therapy with radioactive iodine are still under discussion, including the method of therapeutic dose determination and the factors that affect the therapy outcome. Clinical practice, as well as recommendations of the relevant guidelines in terms of the dosing of radioactive iodine, vary widely in the world: from the fixed dose application to the complex dosimetric protocols. A greater presence of dosimetric approach would facilitate the establishment of dose-effect correlation and the study of influence of various factors on the therapy outcome. Development of the new dosing protocols, as well as new insights into factors that affect therapeutic outcome, enable further improvement of both efficacy and safety of the radioactive iodine therapy for an individual patient.

**Keywords:** fixed dose, dosimetry, biokinetics, variability factors

---

## Karakteristike i mogućnosti primene sprejeva za kožu u dermalnoj i transdermalnoj isporuci lekova

Ljiljana Đekić<sup>1\*</sup>, Željko Pavlović<sup>2</sup>, Marija Primorac<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ZU Apoteka Lilly Drogerie, Žorža Klemansoa 19, 11000 Beograd

---

### Kratak sadržaj

Tečni sprej preparati (sprejevi) za kožu su rastvori, suspenzije ili emulzije koji koriste snagu komprimovanog ili gasa prevedenog u tečno stanje, za raspršivanje aktivne supstance u vidu aerosola ili su to preparati sa pumpom koji ne sadrže propelent (nisu pod pritiskom) i takođe mogu raspršiti aktivnu supstancu u obliku aerosola. U radu su navedeni podaci iz stručnih propisa i relevantne stručne literature koji se odnose na farmaceutske oblike, karakteristike i sastav sprejeva za kožu, i na unutrašnje pakovanje (kontejneri i sistemi pumpi/ventila i raspršivača), koje predstavlja glavnu specifičnost ovih preparata. Najčešće se formulišu u obliku sprejeva za kožu, rastvora, za lokalnu primenu atimikrobnih supstanci ili za regionalnu isporuku nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i transdermalnu isporuku hormona. U razvoju transdermalnih sprejeva za kožu velika pažnja se pridaje strategijama za unapredjenje isporuke lekovitih supstanci i njihove terapijske efikasnosti (npr. korišćenjem permeacionih inhensera, koloidnih nosača). Podjednako značajan je i dizajn unutrašnjeg pakovanja koje treba da obezbedi očuvanje kvaliteta leka, ali i precizno i reproduktivno doziranje u skladu sa individualnim terapijskim potrebama pacijenata, što je uz jednostavnu primenu, dobru podnošljivost i zadovoljavajuća estetska svojstva, značajna prednost sprejeva za kožu u poređenju sa ostalim tečnim i polučvrstim preparatima za primenu na koži i transdermalnim flasterima.

**Ključne reči:** tečni sprej preparati (sprejevi) za kožu; sprej za kožu, rastvor; transdermalni sprej sa dozatorom; individualizacija terapije.

---

## **1. Uvod**

Koža, kao najveći organ ljudskog tela, može biti zahvaćena različitim dermatološkim poremećajima (20-30% opšte populacije), ali i brojne sistemske bolesti (npr. krvnih sudova i vezivnog tkiva) mogu da imaju manifestacije na koži (1). Pored upotrebe dermofarmaceutskih preparata (dermatoloških lekova), obično sa aktivnim supstancama iz grupe antiseptika, adstringenasa, lokalnih anestetika, antimikotika, lokalnih antibiotika i kortikosteroida, primena tečnih i polučvrstih farmaceutskih oblika na koži u cilju postizanja regionalne isporuke nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili sistemskog delovanja (npr. estrogena, testosterona), sve više dobija na značaju kao alternativa peroralnim i parenteralnim farmaceutskim preparatima. U savremenoj terapiji prednost se daje farmaceutskim oblicima koji se jednostavno primenjuju na određenoj (većoj ili manjoj) površini kože, imaju poboljšanu estetsku prihvatljivost u odnosu na polučvrste preparate za primenu na koži i transdermalne flastere, a u slučaju isporuke preko kože, pogodni su za precizno doziranje leka i ostvarivanje željene kinetike oslobođanja i perkutane permeacije ili apsorpcije (2, 3). Tečni preparati za primenu na koži u obliku sprejeva, prepoznati su kao pogodni da se ispunе navedeni zahtevi.

## **2. Farmaceutski oblici i sastav sprejeva za kožu**

Prema važećem devetom izdanju Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 9.0) tečni sprej preparati (sprejevi) za kožu, ukoliko se izrađuju kao preparati koji nisu pod pritiskom, svrstani su u *Tečne preparate za primenu na koži* (rastvori, suspenzije i emulzije) koji kao ambalažu imaju bocu sa mehaničkom sprej pumpom, sa ili bez mehanizma za doziranje. Kada se sprejevi za kožu pakuju u ambalažu (kontejner) pod pritiskom potisnog gasa (propelenta), ona mora biti u skladu sa zahtevima propisanim u monografiji *Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom* (lat. *Preparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu*), a preparat se oslobađa iz pakovanja pokretanjem odgovarajućeg mehanizma za oslobođanje (ventila), u vidu disperzije kapi tečnosti u gasu (aerosol) (4). Na listi standardnih termina Evropskog direktorata za kvalitet lekova (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM*) (5) koju je preuzela Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije (ALIMS) navode se kao farmaceutski oblici sprej za kožu, rastvor (engl. *cutaneous spray, solution*), sprej za kožu, suspenzija (engl. *cutaneous spray, suspension*), transdermalni sprej (engl. *transdermal spray, solution*) (6), kao i kombinovani termini sprej za kožu, emulzija (engl. *cutaneous spray, emulsion*) i koncentrat za sprej za kožu, emulzija (engl. *concentrate for cutaneous spray, emulsion*) (7).

USP 38/NF 33 (8) propisuje sprejeve (engl. *Sprays*, <1151> *Pharmaceutical Dosage Forms*) kao preparate kojima se može primeniti precizno odmerena doza ili proizvoljna količina rastvora ili suspenzije sa lekovitom supstancom i primenjuju se u

vidu aerosola. Sprejevi se sastoje od formulacije koja sadrži lekovitu(e) supstancu(e), rastvarač(e) i druge ekscipijense, a mogu da sadrže i kontejner, pumpu, aktivator ili raspršivač. Izbor i karakteristike svake od navedenih komponenata značajni su za osobine preparata i veličinu kapi. Raspodela veličine kapi, ujednačenost doziranja, geometrija raspršenog „oblaka” i brzina kapi su ključni parametri koji utiču na efikasnost isporuke primjenog leka. Kod višedoznih pakovanja, neophodan je dodatak konzervansa. Formulacije sprejeva za lokalnu terapiju obično su vodeni rastvori i sadrže sredstva za povećanje viskoziteta i za podešavanje pH. Sprejevi nisu pakovani pod pritiskom i to je glavna razlika od farmaceutskih preparata tipa *aerosola za spoljašnju primenu* (engl. *Topical aerosols*), koje takođe propisuje USP 38/NF 33 u okviru monografije 1151 *Pharmaceutical Dosage Forms*. USP 38/NF 33 definiše aerosole kao farmaceutske preparate pakovane pod pritiskom koji sadrže lekovitu supstancu(e) i propelent i oslobođaju se aktiviranjem odgovarajućeg ventila. USP 38/NF 33 propisuje monografije više farmaceutskih preparata u obliku aerosola za spoljašnju upotrebu (8):

*Bacitracin and polymyxin B sulfate topical aerosol*

*Benzocaine, butamben and tetracaine hydrochloride topical aerosol*

*Benzocaine topical aerosol*

*Benzocaine and menthol topical aerosol*

*Betamethasone dipropionate topical aerosol*

*Dexamethasone topical aerosol*

*Lidocaine topical aerosol*

*Polymyxin B sulfate and bacitracin zinc topical aerosol*

*Povidone-Iodine topical aerosol*

*Thimerosal topical aerosol*

*Tolnaftat topical aerosol*

*Triamcinolone acetonide topical aerosol.*

Aerosol tehnologije su u upotrebi od ranih 50-ih godina prošlog veka. Aerosoli su preparati kod kojih snaga propelenta (komprimovanog gasa ili gasa prevedenog u tečno stanje pod pritiskom od 2-4 bara) potiskuje sadržaj iz kontejnera, a imaju i ulogu rastvarača/vehikuluma i značajno utiču na postizanje odgovarajućih karakteristika

proizvoda, nakon njegovog oslobođanja iz pakovanja. Kada se otvorи ventil, koji povezuje unutrašnjost kontejnera sa spoljašnjom sredinom, tečna faza se istiskuje zbog razlike u pritiscima. Unutar kontejera se održava ravnoteža između propelenta u gasovitom i tečnom stanju. Aerosoli za primenu na koži tipa rastvora predstavljaju rastvor aktivne supstance u čistom propelentu ili u smeši propelenta i rastvarača. Rastvarač ima ulogu da rastvori aktivnu supstancu i/ili da uspori isparavanje propelenta. Aerosoli tipa rastvora se jednostavno formulišu, pod uslovom da su aktivna i pomoćne supstance rastvorljivi u propelentu. Ipak, propelenti su po prirodi nepolarni i u mnogim slučajevima su loši rastvarači za pojedine često korišćene supstance. Korišćenjem rastvarača koji se meša sa propelentom (etanol, a ređe izopropanol, izopropilmiristat i polietilenglikoli) može se obezbediti različit stepen rastvorljivosti određene supstance. Kod supstanci koje su nerastvorne u propelentu odnosno smešama propelenta i rastvarača, može se formulisati aerosol tipa suspenzije. U tom slučaju lekovita supstanca mora biti mikronizovana do čestica prosečne veličine 10 µm ili manje. Kao propelenti se koriste ugljovodonici (butan, izobutan, propan) i komprimovani gasovi (ugljen-dioksid, azot, azot-suboksid). Hlorirani i fluorirani ugljovodonici (CFC i HCFC) su godinama, zbog osobina skoro idealnih propelenata, bili najčešće korišćeni propelenti u preparatima za lokalnu upotrebu. Međutim, zbog oštećivanja ozonskog omotača i u skladu sa odredbama Montrealskog sporazuma, CFC su globalno morali biti povučeni iz upotrebe do kraja 2010. godine, a potpuno povlačenje HCFC iz upotrebe se očekuje do kraja 2030. godine. Hidrofluoroalkani (HFA), kao što su difluoroetan i heptafluoropropan, se preporučuju kao dobre alternative bez hlorova i sa minimalnim uticajem na oštećenje ozonskog omotača (4, 9-11). Ograničenja u pogledu upotrebe propelenata su značajan podsticaj za razvoj sprejeva za kožu bez propelenata.

Komercijalno dostupni farmaceutski preparati na domaćem tržištu su u obliku sprejeva za kožu, rastvora (12). Podaci o njima prikazani su u Tabeli I. To su vodeni ili vodeno/alkoholni rastvori koji pored prečišćene vode mogu da sadrže i korastvarače (izopropanol, etanol, propilenglikol, makrogol 300), solubilizatore (lecitin, poloksamer 407, natrijum-laurilsulfat, tokoferil polietilenglikol 100 sukcinat (TPGS), Labrasol<sup>®</sup>), humektanse (glicerol, sorbitol, butilenglikol, propilenglikol), sredstva za podešavanje pH (hlorovodonika kiselina, natrijum-hidroksid, limunska kiselina), pufere (fosfatni, citratni) i konzervante (fenoksietanol) (11, 13-15). Raspršivanjem se postiže ujednačeno rasprostiranje lekovite supstance na manjim ili velikim površinama kože, uključujući i kosmate delove glave, bez direktnog kontakta. Po isparavanju rastvarača na koži, zaostaje tanak film sa lekovitom supstancom.

### **3. Karakteristike i primena sprejeva za kožu**

Pored jednostavne primene i povoljnih estetskih karakteristika na koži, oblikovanjem (formulacijom) aktivne supstance u sprej za kožu, rastvor, može da se unapredi dermalna ili transdermalna isporuka leka. Na svetskom tržištu dostupan je sprej za kožu, rastvor kortikosteroida klobetazolpropionata 0,05% u smeši etanola, izopropilmiristata, natrijum-laurilsulfata i undecilenske kiseline (Clobex®, Galderma, Švajcarska). Pogodan je za tretman velikih površina kože (do 15-20% površine tela), čime se povećava efikasnost terapije kod pacijenata sa psorijazom, uz povećanje kvaliteta života u poređenju sa drugim farmaceutskim oblicima. Ovaj preparat je odobren za terapiju do 4 nedelje, kod pacijenata sa umerenim do teškim psorijaznim plakovima kod kojih je odnos koristi i rizika takav da ide u prilog 2 nedelje dužem lečenju, čime bi se znatno povećala efikasnost, bez negativnih efekata na bezbednosni profil leka. Njegova bezbednost i efikasnost su detaljno procenjeni u kliničkim studijama na više od 2200 pacijenata sa umerenim do teškim psorijaznim plakovima. Dobijeni konzistentni rezultati u kontrolisanim randomizovanim studijama tokom 4 nedelje terapije su dokazali uspešnost terapije (potpuno ili skoro potpuno eliminisanje plakova) kod 75-85% pacijenata. Pored toga, sprej za kožu i pena sa klobetazolpropionatom 0,05% su direktno upoređivane u randomizovanoj studiji na 60 pacijenata sa 3 - 15% telesne površine zahvaćene psorijatičnim promenama. Procene telesne površine, težine bolesti, kvaliteta života i bezbednosti su izvršene na početku studije, druge nedelje, odnosno, na kraju terapije (2 do 4 nedelje prema uputstvu za lek) i 2 nedelje nakon tretmana. Poboljšanje kvaliteta života je bilo veće za pacijente kod kojih je primenjivan sprej (poboljšanje za 7,8 vrednosnih poena) u odnosu na preparat u obliku pene (poboljšanje za 3,9 vrednosnih poena) (16).

Sprejevi za kožu, rastvori sa NSAIL se primenjuju direktno na kožu bolnih predela (kolena i ručni zglobovi) za postizanje regionalne isporuke. Uobičajeni sastojci su i permeacioni inhensi (lecitin, etarska ulja ili izolovani terpeni i terpenodi, dimetilsulfoksid (DMSO), propilenglikol, etanol, izopropanol) (Tabela I). Pakuju se u boćice sa sprej pumpom sa dozatorom što omogućava pravilnu primenu i precizno doziranje. Regionalna isporuka obezbeđuje terapijsku koncentraciju lekovite supstance u potkožnim tkivima (mišićima, zglobovima), u blizini područja primene, dok je sistemska raspoloživost niska, čime se smanjuje rizik od neželjenih dejstava NSAIL. Nakon nanošenja na kožu 1,5 g Diclofenac Duo spreja za kožu, rastvora, utvrđena je brza resorpcija diklofenaka sa koncentracijom u plazmi od približno 1 ng/ml posle 30 min do maksimalno 3 ng/ml nakon 24 h. Postignute koncentracije diklofenaka u sistemskoj cirkulaciji su oko 50 puta niže od onih nakon peroralnog uzimanja ekvivalentne doze diklofenaka (17).

**Tabela I** Farmaceutski oblik, sastav i upotreba komercijalno dostupnih lekova u obliku sprejeva za kožu na tržištu Republike Srbije (<https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>; [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL\\_2017\\_fin.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL_2017_fin.pdf))

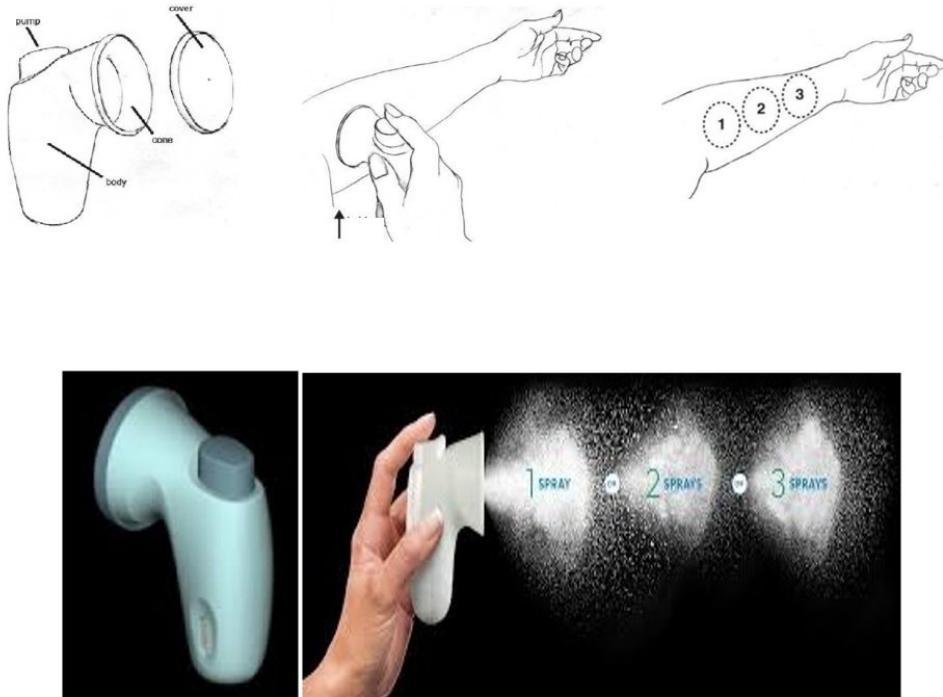
**Table I** Pharmaceutical dosage form, composition, uses and administration of marketed cutaneous sprays in the Republic of Serbia (<https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>; [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL\\_2017\\_fin.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL_2017_fin.pdf))

Ime leka i prozvodač	Farmaceutski oblik	Aktivna supstanca i koncentracija/ doza	Lista pomoćnih supstanci	Unutrašnje pakovanje (kontaktna ambalaža)	Upotreba
<b>Mycofin®</b> (Nobelafarma Ilac Sanayii ve Tivaret A.S., Turska)	Sprej za kožu, rastvor	Terbinafin, 1%	Etanol; makrogoli (Eumulgın B2); propilenglikol; voda, prečišćena	Bela neprovodna HDPE bočica od 30 ml sa HDPE zatvaračem i sprej pumpom.	Lečenje atletskog stopala i gljivične infekcije u intertriginoznom predelu izazvanih sojevima <i>Trichophyton</i> i <i>Epidermophyton floccosum</i> . Upotreba: 1 dnevno, nedelju dana, na oboleli deo kože sa razdaljine 5-10 cm.
<b>Alomax®</b> (Belupo, Lijekovi i kozmetika, Hrvatska)	Sprej za kožu, rastvor	Minoksidil, 5%	Propilenglikol; etanol 96%; voda, prečišćena	Boca bele boje od 60 ml od HDPE sa zatvaračem od PP i sprej pumpom sa plastičnim aplikatorom za ciljanu primenu.	Lečenje alopecije androgenog porekla kod muškaraca. Upotreba: po 1 ml leka nanositi 2 puta na dan na površinu glave zahvaćenu gubitkom kose, tokom najmanje 2 meseca.
<b>Pilfud®</b> (Bosnalijek, Bosna i Hercegovina)	Sprej za kožu, rastvor	Minoksidil, 5%	Propilenglikol; etanol 96%; voda, prečišćena	Boca sa sprej pumpom od polietilena, bele boje (75 ml).	Lečenje alopecije androgenog porekla kod muškaraca. Upotreba: po 1 ml leka nanositi 2 puta na dan na površinu glave zahvaćenu gubitkom kose, tokom najmanje 2 meseca.
<b>Traumon®</b> (Media Manufacturing, Nemačka)	Sprej za kožu, rastvor	Etofenamat, 10%	Polioksietilen-(7-8)-oleilcelitalkohol ; makrogol 400; diizopropil adipat; izopropil alkohol; propilenglikol; voda, prečišćena	Boca od smeđeg stakla od 50 ml sa belim plastičnim zatvaračem u koji je integrisana sprej pumpa sa transparentnom plastičnom cevi koja je uronjena u bocu (za podizanje rastvora) i zaštitnom, providnom plastičnom kapicom.	Za lokalnu, simptomatsku terapiju bola: kod akutnog istegnuća, uganuća i modrica na ekstremitetima (nakon tupih povreda kao što su sportske povrede) ili u mekim tkivima oko zglobova (npr. bursa, tetiva, ligamenti i kapsula zglobova) i kod osteoartritisa kolena. Upotreba: 4 puta dnevno na bolno područje se 7 puta naprska rastvor pritiskom na pumpicu (jedan pritisak na pumpicu oslobađa oko 18 mg etofenamata). Preporučuje se da se rastvor nežno utrljava u kožu nakon svakih 1-2 naprskavanja i sačeka da se tretirano područje osuši.

**Tabela I** (nastavak)  
**Table I** (continued)

ime leka i prozvodač	Farmaceutski oblik	Aktivna supstanca i koncentracija/ doza	Lista pomoćnih supstanci	Unutrašnje pakovanje (kontaktna ambalaža)	Upotreba
<b>Diclofenac Duo</b> (Pharmaswiss, Republika Srbija)	Sprej za kožu, rastvor	Diklofenak natrijum, 4%	Izopropilalkohol ; soja-lecitin; etanol, bezvodni; dinatrijum-fosfat, dodekahidrat; natrijum-dihidrogenfosfat , dihidrat; dinatrijum-edetat; propilenglikol; etarsko ulje pitome nane; askorbilpalmitat ; hlorovodonična kiselina, koncentrovana; natrijum-hidroksid; voda, prečišćena.	Bočica od smeđeg stakla (tip III - Ph Eur) od 15 ml ili 30 ml sa sprej pumpom i plastičnom kapicom.	NSAIL koji ima i analgetske osobine. Upotreba: dovoljnu količinu tečnosti u spreju naneti na kožu tako da obolelo mesto bude u potpunosti prekriveno. Obično je dovoljno naprskati 4-5 puta pritiskom na pumpicu (0,8-1,0 g spreja sadrži 32-40 mg diklofenak-natrijuma). Postupak treba ponoviti tri puta dnevno u ravnomernim razmacima. Maksimalna dnevna doza je 15 pritisaka na pumpicu (3,0 g spreja sadrži 120 mg diklofenak-natrijuma). Diclofenac Duo 4% Spray Gel treba lagano utrljati u kožu i sačekati nekoliko minuta dok se ne osuši, a nakon toga obući ili pokriti površinu kože koja se tretira.
<b>Lenzetto®</b> (Richter Gedeon, Mađarska)	Transder malni sprej, rastvor	Estradiol-hemihidrat, 1,58 mg/potisak (što odgovara 1,53 mg/potisak estradiola)	Oktisalat; etanol 96%.	Bočica od tamnog stakla tip I (od 10 ml) zatvorena ugrađenom sprej pumpom za doziranje (90 µl) i raspršivačem, smeštena u plastično kućište sa konusnim otvorom i dugmetom za raspršivanje i zaštitnim poklopcem preko otvora za raspršivanje. Svako pakovanje sadrži 8,1 ml rastvora, transdermalnog spreja za 56 potisaka.	Za terapiju simptoma nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi (kod kojih je proteklo najmanje 6 meseci od poslednje menstruacije) ili hirurški indukovane menopauze, sa matericom ili bez nje). Upotreba: jednom dnevno 1-3 raspršivanja (1,53 mg-4,59 mg estradiola) na unutrašnju stranu podlaktice između laktika i ručnog zglobova. Nakon primene, potrebno je oko 2 min da se osuši. Mesto primene bi trebalo zaštитiti odećom ukoliko bi neka druga osoba mogla da dođe u kontakt sa tim područjem kože nakon što se sprej osuši. Tokom 60 min nakon primene, mesto primene se ne sme prati i ne sme da se dopusti da ga druga osoba dodirne.

Kompanija Acrux (Australija) je razvila patentiranu tehnologiju transdermalnih sprejeva sa dozatorom (engl. *metered dose transdermal sprays, MDTs*) (18). Formulišu se kao rastvori lekovitih supstanci u smeši isparljivih rastvarača (etanol, aceton, izopropanol, etil acetat i metilen hlorid) i neisparljivih rastvarača (propilenglikol, dipropilenglikol, mineralna ulja, oleinska kiselina, oleil alkohol i triacetin) sa dodatkom pogodnih polimera (karbomeri, poloksameri, polimetakrilati, polivinilacetat, polivinilalkohol, povidonvinilacetat, polivinilpirolidon, derivati celuloze (celulozaacetat, etilceluloza, hidroksietilceluloza, hipromeloza)) i pojačivača penetracije. Nakon raspršivanja na intaktnu kožu, isparljivi rastvarač vrlo brzo isparava i formira se polimerni film sa lekovitom supstancom u koncentraciji zasićenja. Neisparljive komponente sprečavaju precipitaciju lekovite supstance u filmu. Formirani film je nevidljiv i ne iritira kožu. Plastifikatori (supstance koje povećavaju plastičnost ili fluidnost filma) (trietil citrat, dimetil izosorbid, ricinusovo ulje, propilenglikol, polietilenglikol) čine polimerni film fleksibilnijim. Kinetika oslobađanja lekovite supstance je u direktnoj korelaciji sa molekulskom masom polimera. Ovakve formulacije omogućavaju neokluzivnu primenu aktivne supstance, bez vidljivih tragova na koži uz dobru podnošljivost i minimalnu irritaciju (11). Američka agencija za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) je odobrila Estradiol MDTs® transdermalni sprej 2007. godine za terapiju umerenih do teških vazomotornih simptoma (valunga) u postmenopauzi. Lek je dostupan od 2009. godine na tržištu SAD (Eexamist®, Perrigo, SAD), a 2017. godine dobio je dozvolu za stavljanje u promet i na tržištu Republike Srbije (Lenzetto®, Richter Gedeon, Mađarska) (Tabela I). Sadrži estradiol, u obliku hemihidrata, rastvoren u smeši etanola 96% (isparljivi rastvarač) i oktisalata (penetracioni inhenser). Sprej pumpa sa dozatorom omogućava primenu estradiola u dozi od 1,53 mg (jedno raspršivanje), 3,06 mg (dva raspršivanja) ili 4,59 mg (tri raspršivanja) na čistu, suvu, neoštećenu površinu kože na unutrašnjoj strani podlaktice između lakta i ručnog zgloba (19, 20) (Slika 1). Konični aplikator omogućava primenu definisane zapremine preparata (90 µl) pod određenim uglom i sa određene udaljenosti, na ograničenoj površini kože ( $20\text{ cm}^2$ ). Na koži, rastvarač vrlo brzo (prosečno za 90 sekundi) isparava, a lekovita supstanca i penetracioni inhenser obrazuju „rezervoar“ u *stratum corenum*-u, iz kojeg se estradiol kontinuirano apsorbuje u sistemsku cirkulaciju, tako da se terapijska koncentracija održava tokom 24 h (21).



**Slika 1.** Izgled Lenzetto® / Evamist® transdermalnog spreja, rastvora i demonstracija primene na koži sa mogućnošću prilagodavanja doze estradiola (jednom dnevno 1,53 mg (jedno raspršivanje), 3,06 mg (dva raspršivanja) ili 4,59 mg (tri raspršivanja)) individualnim potrebama pacijentkinja. Ukoliko se zahteva primena 2 ili 3 raspršivanja, aplikator se postavlja na susedni, netretirani deo kože (19).

**Figure 1.** Appearance of Lenzetto® / Evamist® transdermal spray, solution and demonstration of the application on the skin with the possibility of adjusting the dose of oestradiol (once a day, 1.53 mg (one spray), 3.06 mg (two sprays), or 4.59 mg (three sprays)) to individual needs of the patient. If application of 2 or 3 sprays is required, the applicator is placed on the adjacent untreated part of the skin (19).

MDTS tehnologija korišćena je i u razvoju Axiron® spreja za kožu, rastvora (Eli Lilly, SAD) za supstituciju deficitia testosterona kod odraslih muškaraca. To je prvi odobreni sprej za kožu, rastvor za primenu testosterona (30 mg u 1,5 ml rastvora) na područje pazušnih jama preko aplikatora. Plasiran je na tržište SAD, Kanade, Australije, Nemačke, Brazilia i Južne Koreje. FDA ga je svrstala u kategoriju kontrolisanih supstanci (CIII) zbog potencijalnih zloupotreba testosterona. Pomoćne supstance su:

isparljivi rastvarači (etanol i izopropanol), permeacioni inhenser (oktisalat) i polimer povidon za obrazovanje filma na koži. Preporučena početna doza je 60 mg testosterona (2 raspršivanja) jednom dnevno. Aktivna supstanca se isporučuje iz "rezervoara" u površinskom sloju kože u sistemsku cirkulaciju tako da se postižu koncentracije u krvi slične fiziološkim (300-1050 ng/dl) (22).

Sprejevi za kožu mogu da se formulišu i kao vodene disperzije liposoma sa inkapsuliranim aktivnom supstancicom. Nakon nanošenja na kožu i isparavanja tečne faze, fosfolipidi prelaze u stanje „gela“ odnosno lamelarnu tečnokristalnu mezofazu, koja pospešuje perkutanu penetraciju aktivne supstance. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa površinskim tromboflebitisom utvrđena je slična efikasnost za ublažavanje bola, crvenila i ograničavanje veličine tromba kod Lipohep® spreja za kožu (vodena disperzija liposoma sa inkapsuliranim heparin-natrijumom) u dozi od 1832 i.j. tokom 1-2 nedelje i supkutano primjenjenog rastvora enoksaparin-natrijuma (Clexane®, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu) jednom dnevno u dozi od 40 mg (23, 24).

#### **4. Pakovanje sprejeva za kožu**

Za pakovanje sprejeva za kožu koriste se stakleni, plastični i metalni kontejneri sa različitim sistemima za zatvaranje (pumpa ili ventil, sa ili bez dozatora, i raspršivač). Kod sistema sa pumpom, energija potrebna za raspršivanje prilikom primene se generiše pritiskom prsta na raspršivač, dok kod sistema sa ventilom, energija potiče od pritiska propelenta (11).

Kontejneri sprejeva za kožu koji nisu pod pritiskom su najčešće boce od tamnog (smeđeg) stakla tip III (Ph. Eur.) ili boce i (ređe) tube od polietilena visoke gustine (engl. *high-density polyethylene, HDPE*). Komercijalno dostupne staklene boce imaju otvor (grlić) promera 20 mm koji omogućava postavljanje svih trenutno dostupih pumpi sa dozatorom. Na tržištu su dostupne i staklene boce koje imaju dno sa udubljenjem „V“ oblika u koje se postavlja cevčica pumpe tako da se postiže potpuno pražnjenje sadržaja (25). Za preparate pod pritiskom kontejneri su najčešće boce od aluminijuma, a ređe od nerđajućeg čelika (11). Preko pumpe/ventila se potiskuje sadržaj iz kontejnera kroz raspršivač, a ima i funkciju da zatvori kontejner i zaštiti sadržaj od kontaminacije i oksidacije. Pumpa/ventil mora da obezbedi potpunu zatvorenost kada preparat nije u upotrebi i da reguliše njegovo oslobođanje tokom primene (kontinuirano ili u tačno određenoj količini, precizno i ponovljivo, sa svakim pritiskom raspršivača kod pakovanja sa dozatorom). Na karakteristike dobijenog speja utiču tip pumpe/ventila, kao i broj, veličina i pozicija otvora (4). Sistemi sa dozatorom prilikom jedne aktivacije

oslobađaju zapremine u rasponu od 25 µl do 1 ml (26). Komponente pumpi/ventila su od plastike (HDPE i polipropilen (PP)), nerđajućeg čelika i aluminijuma (11).

Raspršivač predstavlja deo pakovanja koji je povezan sa izlaznom cevčicom pumpe/ventila i pritiskom na njega se postiže oslobađanje preparata u obliku spreja. Proizvode se preciznim oblikovanjem različitih vrsta plastike (najčešće HDPE i PP). Boca i sistem za zatvaranje i raspršivanje su dizajnirani tako da omogućavaju lako nanošenje preparata pod različitim uglovima. Od dizajna raspršivača zavisi ugao pod kojim treba primenjivati preparat, a udaljenost od površine kože određena je promerom mlaznice (11). Primeri raspršivača su dati na Slici 2.



Slika 2. Primeri raspršivača i raspršivača povezanih sa ventilom (27, 28)

Figure 2. Examples of actuators and actuators/activators associated with the valve (27, 28)

APF Plus (engl. *Advanced Preservative Free Plus*) (Aptar pharma, Nemačka) (<https://pharma.aptar.com/en-us/dispensing-solutions/advanced-preservative-free-plus.html>) je noviji tip sprej kontejnera sa dozatorom bez propelenta i konzervansa. Obezbeđuje precizno i tačno doziranje preparata pa je pogodan za sprejeve sa lekovitim supstancama jakog dejstva. Mehanizam zatvarača sa oprugom funkcioniše kao fizička barijera kojom se sprečava kristalizacija i kontaminacija preparata, kao i začepljenje mlaznice raspršivača. Na kanal za dotok vazduha postavljena je membrana koja ima ulogu filtera koji sprečava kontaminaciju preparata. Ovaj sistem obezbeđuje dobro raspršivanje preparata u obliku kružnog polja na koži (11).

Kod transdermalnih sprejeva sa dozatorom na bazi MDT<sup>®</sup> tehnologije površina kože na koju se nanosi preparat pri jednoj aplikaciji zavisi od sastava preparata, konstrukcije raspršivača i načina raspršivanja (mehanička sprej pumpa ili aerosol ventil) (21). Kod Estradiol MDT<sup>®</sup> transdermalnog spreja sa dozatorom koristi se staklena boca sa mehaničkom pumpom sa dozatorom koji su postavljeni unutar specijalno dizajniranog plastičnog aplikatora. Aplikator određuje udaljenost i ugao pod kojim se nanosi preparat, kao i površinu kože na koju se primenjuje odmerena doza (Slika 1). Time se osigurava preciznost i visoka reproduktivnost u doziranju preparata. Pakovanje je zaštićeno od otvaranja (engl. *tamper proof*) i kontaminacije preostalog sadržaja (19, 20).

## 5. Zaključak

Tečni sprej preparati (sprejevi) za kožu se mogu formulisati u različitim farmaceutskim oblicima, a komercijalno dostupni farmaceutski proizvodi ove vrste su uglavnom tipa rastvora. U pogledu sastava i pakovanja su često vodeni rastvori ili složenije formulacije sa sistemom nevodenih rastvarača i pojačivača penetracije (permeacionih inhensera) koji obezbeđuju određenu kinetiku isporuke aktivne supstance preko kože. Pakovanje je glavna specifičnost sprejeva za kožu i najviše se koriste jednostavne plastične ili staklene boce sa mehaničkom pumpom za raspršivanje, sa ili bez dozatora, međutim, dizajnirani su i sistemi zatvarača sa aplikatorima koji imaju ključnu ulogu za pravilnu primenu i precizno doziranje leka. Sprejevi za kožu imaju niz prednosti u poređenju sa konvencionalnim tečnim i polučvrstim preparatima za primenu na koži, ali i transdermalnim flasterima. Jednostavno se primenjuju i ravnometerno (uniformno) rasprostiru po koži, bez direktnog kontakta sa obolelim područjem prilikom nanošenja. Sprejevi za kožu, rastvori ne ostavljaju vidljiv trag na mestu primene, osećaj mašćenja ili lepljivosti. Uočena su i poboljšanja u dermalnoj i transdermalnoj isporuci aktivnih supstanci primenjenih putem sprejeva za kožu u poređenju sa drugim farmaceutskim oblicima za isti put primene, parenteralno ili peroralno. Od posebnog značaja su noviji transdermalni sprejevi sa dozatorom za hormonsku supstitucionu terapiju (terapija supstitucije hormona). Dizajn formulacije i pakovanja omogućava precizno i reproduktivno doziranje leka i prilagođavanje doze individualnim terapijskim potrebama pacijenata, kao i kontinuirano održavanje koncentracija hormona u krvi na nivou sličnom fiziološkom, korišćenjem značajno nižih doza u odnosu na peroralne, uz bolju podnošljivost na koži u poređenju sa preparatima hormona u obliku transdermalnih flastera. Trenutno su na domaćem i svetskom tržištu lekova zastupljeni različiti tečni sprej preparati za kožu, ali bi u skladu sa terapijskim izazovima njihov broj mogao biti i veći.

## 6. Literatura

1. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth Edition, 2 Volume set. London: McGraw-Hill Professional; 2012.
2. Keservani RK, Sharam AK. Novel Approaches for Drug Delivery. Hershey: IGI Global; 2016.
3. Donelly RF, Sinhg TRR. Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery. Chichester: John Wiley and Sons; 2015.
4. European Pharmacopoeia ninth Edition. Strasbourg: Council of Europe, 2017.
5. EDQM Standard terms [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: [http://www.edqm.eu/sites/default/files/standard\\_terms\\_internal\\_vocabularies\\_for\\_pharmaceutical\\_dose\\_forms.pdf](http://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_internal_vocabularies_for_pharmaceutical_dose_forms.pdf)
6. Dosage forms. Standardna terminologija [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files//2017/03/Part-1a-Standardna-terminologija.pdf>
7. Combined terms. Kombinovani termini [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/08/combination-1.pdf>
8. The United States Pharmacopoeia 38. National Formulary 33. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2015.
9. Allen LV. Remington, the science and practice of pharmacy, 22nd Edition. London: The Pharmaceutical Press; 2013.
10. Hill C, Eastoe J. Foams: From nature to industry. Adv Colloid Interface Sci. 2017; 247: 496–513.
11. Chavan P, Bajaj A, Parab A. Topical Sprays: Novel Drug Delivery System. Int J Pharma Chem Res. 2016; 2: 102-11.
12. Nacionalni register lekova Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije [Internet] Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva; 2017 [cited 2018 Feb 15]. Available from: [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL\\_2017\\_fin.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL_2017_fin.pdf)
13. Prausnitz M, Langer R. Transdermal drug delivery. Nat Biotechnol. 2008; 26: 1261–8.
14. Williams AC, Barry BW. Penetration Enhancers. Adv Drug Deliv Rev. 2012; 64: 128–37.
15. Lane ME. Skin penetration enhancers. Int J Pharm. 2013; 447: 12–21.
16. Mraz S. Clobetasol propionate 0.05% spray versus clobetasol propionate 0.05% foam for the treatment of plaque psoriasis on the body. J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 126.
17. Acrux Technology. [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <http://www.acrux.com.au/what-we-do/research-development/technologies/>
18. Evamist® estradiol transdermal spray. [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.evamist.com/>
19. Lenzetto® 1,53 mg/potisak, transdermalni sprej, rastvor. Sažetak karakteristika leka. [Internet] Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije; 2017. [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-02546-16-001.pdf>
20. Algin-Yapar E, Inal O. Transdermal Spray in Hormone Delivery. Trop J Pharm Res. 2014; 13: 469–74.

21. Axiron® testosterone topical solution. [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://www.rxlist.com/axiron-drug.htm>
22. Đekić Lj. Nanoinkapsulacija - primena i značaj u isporuci aktivnih supstanci. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2014.
23. Đekić Lj, Krajišnik D, Đuriš J, Primorac M. Farmaceutsko-tehnološki aspekti preparata za prevenciju i lečenje poremećaja venske cirkulacije. Arh Farm. 2013; 63: 279–92.
24. Sukhbir K, Navneet K et al. Development of modified transdermal spray formulation of Psoralen extract. Pharm Lett. 2013; 5: 85–94.
25. Aptar Pharma Product Solutions. [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: <https://pharma.aptar.com/en-us/product-solutions>
26. Spray Actuator. [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: [http://img2.tradeee.com/photo/51334080/Spray\\_Actuator.jpg](http://img2.tradeee.com/photo/51334080/Spray_Actuator.jpg)
27. Aerosol Metered Valve and Actuator, metering spray aerosol can valve [Internet] [cited 2018 Feb 15]. Available from: [http://eachome.diytrade.com/sdp/862461/4/pd-4452065/5085449-1756966/Aerosol\\_Metered\\_Valve\\_and\\_Actuator\\_metering\\_spray.html](http://eachome.diytrade.com/sdp/862461/4/pd-4452065/5085449-1756966/Aerosol_Metered_Valve_and_Actuator_metering_spray.html)

# **Characteristics and application of cutaneous spray preparations in dermal and transdermal drug delivery**

**Ljiljana Đekić<sup>1\*</sup>, Željko Pavlović<sup>2</sup>, Marija Primorac<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> ZU Apoteka Lilly Drogerie, Žorža Klemansoa 19, 11000 Belgrade

---

## **Summary**

Liquid spray preparations for cutaneous administration are solutions, suspensions or emulsions that use compressed or converted gas to a liquid state, to disperse the active substance in the form of aerosols or they are propellant-free (not pressurized) pumps and can also disperse the active substance in the form of aerosols. The paper presents data from professional regulations and relevant literature related to dosage forms, characteristics and composition of cutaneous sprays, and on inner packaging (containers and pump/valve systems and sprays), which is their main specificity. They are most commonly formulated as cutaneous spray, solution, for local administration of antimicrobials, or for regional delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and transdermal delivery of hormones. In the development of transdermal sprays, great attention is paid to strategies for improving the drug delivery and therapeutic efficacy (e.g., by using permeation enhancers, colloidal carriers). Equally important is design of inner packaging that should ensure preservation of drug quality, but also precise and reproductive dosing according to the individual therapeutic needs of patients, which, with simple application, good tolerance and satisfactory aesthetic properties, is a significant advantage of cutaneous sprays compared to other liquid and semisolid preparations for cutaneous administration as well as transdermal patches.

**Key words:** liquid spray preparations for cutaneous administration; cutaneous spray, solution; metered dose transdermal spray (MDTS); individualization of therapy.

---

## Karakteristike terapijskih sistema za vaginalnu primenu

Milica Filipović<sup>1</sup>, Ljiljana Đekić<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Apoteka Kragujevac, Kralja Aleksandra I Karađorđevića 36, 34000 Kragujevac

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

---

### Kratak sadržaj

Vaginalni lumen je uobičajeno mesto primene vaginalnih preparata sa antimikrobnim lekovitim supstancama, ali dobra prokrvljenost i visoka permeabilnost velike površine vaginalne mukoze, kao i zaobilaženje metaboličke degradacije u gastrointestinalnom traktu (GIT), povoljno utiču na apsorpciju brojnih aktivnih supstanci koje treba da ispolje sistemsko dejstvo ili su namenjene ciljnoj isporuci u uterus. Razvoj terapijskih sistema za vaginalnu primenu je značajna savremena strategija za unapređenje terapije ovim putem, u poređenju sa konvencionalnim vaginalnim preparatima, pri čemu je primarni interes da se obezbedi dobro rasprostiranje i produženo zadržavanje na mestu primene i željeni profil isporuke aktivne supstance na mesto delovanja ili apsorpcije. U radu je dat pregled podataka o terapijskim sistemima tipa vaginalnih prstenova za hormonsku kontracepciju i hormonsku supsticijonu terapiju (HST) u postmenopauzi, SILCS dijafragmi i vaginalnim dostavnim sistemima za cervikalno sazrevanje pre porođaja. Ukazano je i na izuzetan značaj intenzivnog razvoja vaginalnih prstenova sa mikrobicidima za efikasnu prevenciju infekcije virusom humane imunodeficiencije (engl. *human immunodeficiency virus, HIV*), kao i onih koji su dizajnirani za višenamensku prevenciju trudnoće i infekcija prenosivih seksualnim putem.

**Ključne reči:** vaginalni terapijski sistemi; vaginalni dostavni sistem; vaginalni prsten; SILCS dijafragma; tehnologije za višenamensku prevenciju.

---

## 1. Uvod

Konvencionalni tečni, polučvrsti i čvrsti vaginalni preparati se koriste najčešće za postizanje lokalnog delovanja antimikrobnih susptanci, kontraceptiva iz grupe spermicidnih sredstava i steroidnih hormona. Njihova prihvatljivost od strane pacijentkinja i terapijska efikasnost mogu se poboljšati korišćenjem savremenih formulacionih strategija i razvojem terapijskih sistema koji su pogodniji za primenu i obezbeđuju dobro rasprostiranje lekovite supstance po vaginalnoj mukozi i produženo zadržavanje na mestu primene. Pored toga, dobra prokrvljenost ovog organa složenom mrežom arterijskih i venskih krvnih sudova, povoljna je za apsorpciju steroidnih hormona i drugih aktivnih supstanci, preko visoko permeabilne vaginalne mukoze u sistemsku cirkulaciju ili ciljno u uterus. Prednost vaginalnog puta primene lekovitih supstanci koje ostvaruju sistemski efekat ogleda se u izbegavanju njihove hemijske i enzimske degradacije u gastrointestinalnom traktu i metabolizma prvog prolaza kroz jetru, što obezbeđuje povećanje biološke raspoloživosti, u poređenju sa primenom istih doza drugim putevima (*per os* i parenteralno). Ovo omogućuje postizanje farmakodinamskog efekta upotreboru manjih doza leka, uz snižavanje rizika za sistemska neželjena dejstva (1). Međutim, vaginalni put primene ima određene specifičnosti koje mogu dovesti do variranja u biološkoj raspoloživosti lekovite supstance. Uslovi u vaginalnom lumenu kao što su pH, sastav, zapremina i reološke karakteristike vaginalne tečnosti, varijabilni su zbog uticaja brojnih faktora. Brzina i obim apsorpcije lekovite supstance nakon intravaginalne primene može varirati zavisno od faze menstrualnog ciklusa, godina pacijenta i osobnosti vaginalne mukoze tokom menopauze, ali takođe i od karakteristika primenjenog farmaceutskog oblika, uključujući brojne formulacione faktore. Mukus ima važne fiziološke funkcije u lubrikaciji i formiranju fiziološke barijere koja štiti vaginu od patogena, ali pogoduje brzoj eliminaciji vaginalnog preparata i značajno može uticati na apsorpciju lekovite supstance. Zbog toga je velika pažnja usmerena ka razvoju terapijskih sistema kojima je moguće prevazići problem kratkog zadržavanja i ostvariti kontrolisanu isporuku aktivne supstance na mesto delovanja ili apsorpcije (2).

Za razliku od konvencionalnih vaginalnih preparata (*Vaginalia*, Ph. Eur. 9.0), koji se primenjuju uglavnom da se postigne lokalno delovanje, savremeni farmaceutski oblici za vaginalnu primenu mogu biti korišćeni sa ciljem ispoljavanja lokalnog efekta, sistemskog dejstva, kao i za postizanje ciljne isporuke lekovite supstance u uterus. Velika pažnja se posvećuje razvoju vaginalnih terapijskih sistema (vaginalnih dostavnih sistema) (3) zbog niza prednosti u poređenju sa konvencionalnim farmaceutskim oblicima za isti put primene. Uobičajeno se dizajniraju kao vaginalni prsten ili u drugom pogodnom obliku. Razvijeni su vaginalni prstenovi za efikasnu, dugoročnu i reverzibilnu hormonsku kontracepciju, čime se proširuje izbor hormonske kontracepcije, kao i za hormonsku supstolucionu terapiju (HST) niskim dozama

estrogena, koji su potencijalno bezbedniji od oralno primenjenih hormona. Vaginalni prstenovi i dijafragma sa mikrobicidnim supstancama pokazuju prednost u odnosu na druge farmaceutske oblike vaginalnih preparata kada je u pitanju prihvatljivost od strane korisnika. Pojam *mikrobicid* odnosi se na aktivnu supstancu koja se primenjuje vaginalno (ili rektalno), sa ciljem smanjenja rizika od seksualno prenosivih infekcija, uključujući HIV. Vaginalni dostavni sistemi sa odgovarajućim aktivnim supstancama koje obezbeđuju cervikalno sazrevanje neposredno pred porođaj, daleko su pogodniji za upotrebu u poređenju sa konvencionalnim farmaceutskim oblicima (endocervikalni gel, vagitorije i vaginalne tablete), za istu namenu. U radu su detaljno prikazane karakteristike različitih vaginalnih terapijskih sistema.

## 2. Vaginalni prstenovi

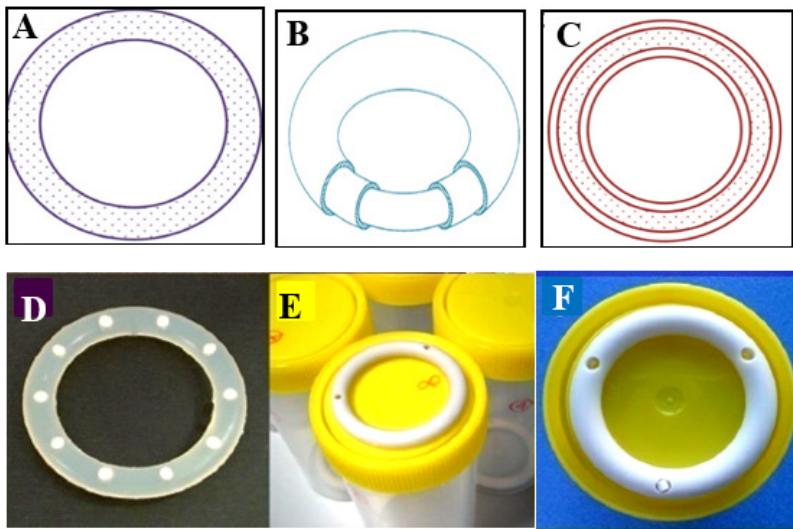
Vaginalni prstenovi su fleksibilni terapijski sistemi dizajnirani da nakon postavljanja u vaginu kontrolisano oslobađaju lekovitu supstancu, sa ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog dejstva. Ovaj terapijski sistem pacijentkinja samostalno postavlja i uklanja. Prečnik većine komercijalno dostupnih prstenova je oko 5,5 cm, a debljina poprečnog preseka je 4 – 9 mm. Sastoje se od jedne ili više lekovitih supstanci inkorporiranih u fleksibilni nosač oblika prstena od silikonskih elastomera, poli(etilen-ko-vinilacetat) (pEVA ili EVA) kopolimera i termoplastičnih poliuretana. Silikonski polimeri su predstavljeni polimer izbora u izradi vaginalnih prstenova zbog svoje male težine, fleksibilnosti i biokompatibilnosti, ali se sve manje koriste. Sa unapređenjem dizajna vaginalnih prstenova, mnogo više su u upotrebi EVA kopolimeri (sa sadržajem vinilacetata od 10 – 40%) i termoplastični poliuretani. Vaginalni prstenovi od termoplastičnih polimera dobijaju se ubrizgavanjem u kalupe ili kontinuiranom ekstruzijom rastopa polimera. Jedini vaginalni prsten trenutno dostupan na svetskom tržištu i u Republici Srbiji, NuvaRing®, vaginalni dostavni sistem (Organon Ireland Limited, Holandija), izrađen je od EVA kopolimera sa različitim udedom vinilacetata. Kako se udeo vinilacetata povećava, kristalinitet polimera se smanjuje, a permeabilnost lekovite supstance unutar polimerne mreže se povećava. Zbog ovih osobina moguće je proizvoditi ko-ekstruzijom prstenove EVA kopolimera koji imaju mešavinsku unutrašnjost, koja doprinosi većini mehaničkih karakteristika prstena i gde je visoka permeabilnost lekovite supstance, dok je spoljašnji deo prstena od EVA kopolimera većeg kristaliniteta i ima ulogu membrane koja kontroliše brzinu oslobađanja aktivne supstance (1, 4, 5).

Oslobađanje u vodi rastvornih lekovitih supstanci iz hidrofobnih polimera, kao što su silikonski elastomeri ili EVA kopolimer je generalno ograničeno. Zato se javlja potreba za razvoj prstenova od polimera koji su pogodni za isporuku hidrosolubilnih aktivnih supstanci (npr. antiretrovirusni mikrobicid tenofovir). Poliuretani koji bubre u vodi su termoplastični elastomeri koji se za sada koriste u manjoj meri u oblasti

isporuke lekovite supstance. Miligramske količine tenofovira mogu da se oslobađaju tokom 24 h iz hidrofilnih, u vodi bubrećih poliuretana, sa segmentima od smeše polietilenoksida (PEO) (dominantno bubri u vodi) i politetrametenoksida (PTMO) (dominantno hidrofoban). Kada se ovakav sistem nađe u vodenom okruženju, polimer hidratiše i bubri, a lekovita supstanca se rastvara i potom difunduje kroz nabubrelu polimernu mrežu. Prednost ovih sistema je što je moguće inkorporirati veće količine lekovite supstance (više od 20%). Nedostatak je to što su mehanizmi oslobađanja aktivne supstance vrlo složeni usled uzajamnog uticaja bubrenja i promenljivog difuzionog koeficijenta lekovite supstance u polimeru pri različitom stepenu hidratacije (4, 5).

U razvoju vaginalnog prstena na bazi termoplastičnih materijala, moraju se razmotriti brojni aspekti, uključujući stabilnost lekovite supstance i mehaničke karakteristike terapijskog sistema. Tipična procesna temperatura u proizvodnji ovakvih prstenova je u rasponu od 130–190 °C i neophodno je da su aktivne supstance stabilne pod ovim uslovima tokom najmanje nekoliko minuta (dok sa rastopljenim polimerom formiraju finalni proizvod). Dodatni zahtev odnosi se na visoku rastvorljivost hidrofobnih lekovitih supstanci u polimernom matriksu, što je obično više izraženo pri visokim temperaturama ekstruzije topljenjem. Ovo dovodi do pojave amorfног oblika polimera, koji je potencijalno termodynamički nestabilan i u kojem lekovita supstanca može podleći amorfno-kristalnoj transformaciji. Kristali lekovite supstance se mogu formirati na međupovršini prsten/vazduh ili se mogu formirati u polimernom matriksu tokom hlađenja (primećeno tokom proizvodnje vaginalnog prstena NuvaRing®). Obe ove fizičke promene se dešavaju pri visokim udelima lekovite supstance (> 10%) (4, 5).

Najjednostavniji dizajn vaginalnog prstena je *matriksni tip* i sadrži čvrstu lekovitu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu (Slika 1A). Kod takvog tipa prstena, brzina oslobađanja lekovite supstance proporcionalna je količini lekovite supstance u prstenu i površini prstena. Vaginalni prsten *tipa sendviča* (Slika 1B) se sastoji od tankog polimernog sloja sa lekovitom supstancom, koji je smešten između površine prstena, bez lekovite supstance, i centralnog dela prstena koji takođe ne sadrži lekovitu supstancu. Pozicioniranje sloja sa lekovitom supstancom blizu spoljne površine prstena obezbeđuje relativno brzo oslobađanje. Prstenovi *tipa jezgra (rezervoara)* (Slika 1C) se sastoje od jezgra ispunjenog lekovitom supstancom (ili više jezgara), koje je inkapsulirano unutar polimernog prstena bez lekovite supstance. U ovakav tip vaginalnog prstena može se inkorporirati više zasebnih jezgara omogućavajući primenu većeg broja lekovitih supstanci, koje se oslobađaju uzajamno nezavisnom kinetikom. Kao i kod vaginalnog prstena sendvič tipa, brzine oslobađanja aktivnih supstanci se mogu podešavati promenom debljine membrane koja je kontroliše (4, 6).



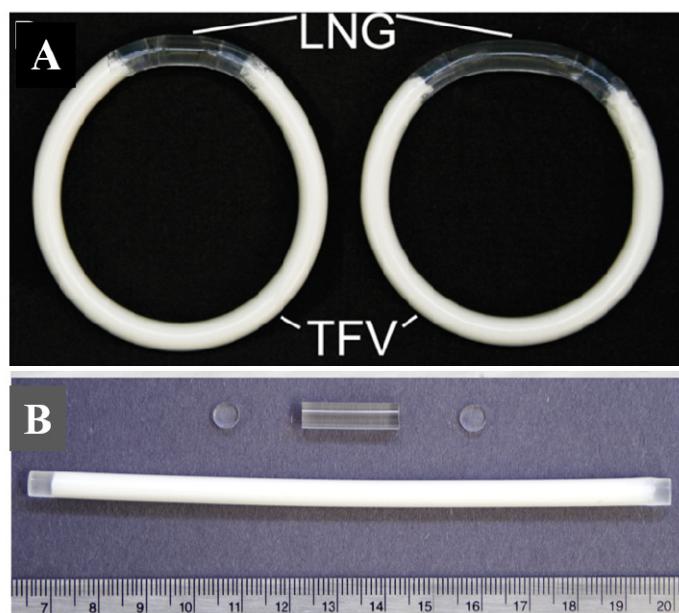
**Slika 1. Dizajn različitih tipova vaginalnih prstenova: matriksni tip (A), tip sendviča (B), tip jezgra (rezervoara) (C), vaginalni prstenovi sa tabletnim insertima (D – F) (prilagodjeno iz referenci 4 i 6)**

**Figure 1. Design of different types of vaginal rings: matrix type (A), sandwich type (B), reservoir (core) type (C), vaginal rings with tablet inserts (D - F) (adapted from the references 4 and 6)**

Razvoj tehnologije vaginalnih prstenova za primenu mikrobicida za prevenciju infekcija prenosivih seksualnim putem, uključujući HIV, dovela je do značajnih inovacija u njihovom dizajnu tokom poslednjih desetak godina. Novi tipovi vaginalnih prstenova razvijeni su kako bi se prevazišli nedostaci prvobitnog dizajna, posebno ograničenja vezana za permeaciju i oslobađanje aktivnih supstanci velike molekulske mase i/ili relativno hidrofilnih potencijalno novih HIV mikrobicida, upotrebatim hidrofobnih silikonskih elastomera i EVA kopolimera. Korišćenjem prstena kao nosača u koji se umeću čvrsta jezgra (inserti) sa aktivnom supstancom, moguće je prevazići ograničenja vezana za permeaciju (5). *Vaginalni prstenovi sa obloženim insertima* sadrže čvrsto jezgro sa lekovitom supstancom, koje je obloženo polimerom i inkorporirano u silikonski elastomerni prsten (Slika 1D). Jezgra lekovite supstance su obložena slojem polupropustljivog polimera polimlečne kiseline. Lekovita supstance se oslobađa kroz specijalne otvore u vaginalnom prstenu, brzinom koja je određena prečnikom otvora. Količina oslobođene lekovite supstance iz svakog prstena može da se optimizuje izmenom količine i sastava polimernog omotača jezgra lekovite supstance, veličinom otvora na vaginalnom prstenu i brojem inserata u svakom prstenu. *Vaginalni prstenovi sa štapićastim i tabletnim insertima* sadrže jedan ili više čvrstih inserata

štapićastog oblika, na bazi liofiliziranog polimernog gela i direktno komprimovane tablete, koji su ugrađeni u silikonski elastomerni prsten (Slika 1E-F). Prsten, pre svega, ima ulogu nosača čvrstog inserta, ali je moguće i da sam prsten sadrži lekovitu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu, i na taj način isporučuje i druge mikrobicidne supstance, koje se iz prstena oslobađaju konvencionalnim mehanizmima kontrolisanim permeacijom. Liofilizirani inserti se pripremaju sušenjem smrzavanjem gelova koji sadrže mikrobicid, pa je ova tehnologija potencijalno prihvatljiva za peptidne i proteinske supstance jer ne uključuje visoke temperature, a suvi proizvod je pogodan sa aspekta stabilnosti lekovite supstance. Gel se sporo rekonstituiše u *in vivo* uslovima u prisustvu vaginalne tečnosti, što dovodi do produženog oslobađanja aktivne supstance (4, 5).

*Multisegmentni (segmentirani) vaginalni prstenovi* se sastoje od dva ili više segmenata, od kojih svaki sadrži jednu ili više lekovitih supstanci, i koji se međusobno povezuju specifičnim tehnologijama zatapanja (Slika 2). Ovaj tip terapijskih sistema ima nekoliko prednosti, uključujući individualno kontrolisanje brzine oslobađanja inkapsuliranih lekovitih supstanci, što je poželjno u slučaju da postoji interakcija među njima. Nedostatak su komplikovani tehnološki procesi proizvodnje ovakvih vaginalnih prstenova (7).



**Slika 2.** Segmentirani vaginalni prsten od hidrofilnog poliuretana (A) sa levonorgestrelom (LNG) i tenofovirom (TFV) u odvojenim segmentima (B) (prilagođeno iz reference 7)

**Figure 2.** Segmented vaginal ring from hydrophilic polyurethane (A) with levonorgestrel (A) and tenofovir (TFV) in separate segments (B) (adapted from the reference 7)

Komercijalno dostupni vaginalni prstenovi su farmaceutski proizvodi za hormonsku kontracepciju i HST, a intenzivno se radi na razvoju vaginalnih prstenova za prevenciju infekcija seksualnim putem, samostalno ili u kombinaciji sa hormonskim kontraceptivima. Postavljaju se u gornju trećinu vagine, uglavnom do cerviksa. Iako položaj prstena nije od kritične važnosti za kliničku efikasnost, može uticati na komfor i podnošljivost kod određenog broja pacijentkinja (1, 4).

## *2.1 Vaginalni prstenovi za kontracepciju*

Među savremenim metodama regulacije fertiliteta, hormonska kontracepcija ima vodeću ulogu. Kombinovana hormonska kontracepcija u obliku tableta bila je prvi i još uvek najzastupljeniji vid oralne kontracepcije. Iako pokazuju visoku efikasnost u kontrolisanim kliničkim studijama, njihova realna efikasnost je znatno niža, uglavnom zbog neadekvatne upotrebe, zaboravljanja jedne ili više tableta i potom iniciranja novog ciklusa. Ovo ograničenje je značajan podsticaj za razvoj dugodelujućih hormonskih kontraceptivnih metoda koje ne zahtevaju svakodnevnu primenu, gde se ubrajaju i vaginalni prstenovi za ovu namenu (8).

Koncept kontraceptivnih vaginalnih prstenova baziran je na kombinaciji dva principa: sporo oslobađanje hormona difuzijom konstantnom brzinom kroz biokompatibilni silikonski elastomer i sposobnost vaginalnog epitela da brzo apsorbuje oslobođene steroidne hormone iz vagine u cirkulaciju. Objavljena su brojna klinička istraživanja, sa ispitivanjem različitih doza i različitih steroidnih hormona. Najpre su samo dva kontraceptivna prstena razvijena do nivoa komercijalnog farmaceutskog proizvoda: NuvaRing® vaginalni prsten za kombinovanu hormonsku kontracepciju etonogestrelom i etinilestradiolom, i Progering® vaginalni prsten (Laboratorios Silesia, SA, Čile), za progesteronsku kontracepciju posle porođaja za žene koje doje (9).

Kod većine vaginalnih prstenova uočeno je inicijalno brzo povećanje koncentracije hormona u plazmi, koje se pripisuje migraciji i akumulaciji dela aktivne supstance na površini prstena tokom čuvanja, ali sledi oslobađanje supstance konstantnom brzinom, što rezultuje u konstantnim nivoima u krvi, koji odgovaraju minimalnim dozama, nasuprot dnevnim fluktuacijama koncentracije steroidnih hormona koje su prisutne kada se koriste oralni kontraceptivi. Dodatno, steroidi koji su neaktivni kada se oralno primene, mogu biti primjenjeni korišćenjem vaginalnog prstena. Sledeća prednost je da položaj tj. mesto u vagini gde se postavlja prsten, nema značaja za njegovu efikasnost, pošto je svaki deo vaginalnog epitela podjednako permeabilan. Posledično, nisu potrebna posebna podešavanja niti bilo kakva specijalna uputstva za postavljanje, što ženi daje mogućnost da otpočne ili prekine upotrebu kad god želi. Od izuzetnog značaja je da kontraceptivni vaginalni prsten ne zahteva svakodnevno postavljanje, eliminшуći mogućnost zaboravljanja dnevnog unosa, što je upravo glavni razlog za smanjenje efikasnosti oralnih kontraceptiva u zaštiti od začeća (8).

NuvaRing® vaginalni prsten tipa sendviča, sačinjen od EVA kopolimera sa 28% vinilacetata (u unutrašnjosti) i 9% vinilacetata (u spoljašnjem sloju). Prsten sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola. Kontinuirano oslobađa 120 µg etonogestrela i 15 µg etinilestradiola dnevno. Prsten na mestu primene ostaje tokom tri nedelje, a nakon 1 nedelje pauze, postavlja se novi prsten. Kombinovani prstenovi (progesteron+estrogen) imaju nekoliko prednosti: estrogen povećava kontraceptivnu efikasnost progesterona sinergističkim efektom na inhibiciju ovulacije, ali još značajnije, estrogen održava razvoj endometrijuma, štiti od obilnih krvarenja, što obezbeđuje dobru kontrolu menstrualnog ciklusa sa regularnom shemom krvarenja. Sistemsko izlaganje etonogestrelu je slično između NuvaRing®-a i oralnih kontraceptiva koji sadrže 150 µg dezogestrela i 30 µg etinilestradiola, dok je biološka raspoloživost etilenestradiola iz ovog vaginalnog prstena za oko 50% niža u poređenju sa odgovarajućim kombinovanim hormonskim kontraceptivima za peroralnu primenu (1, 8). Najčešći neželjeni efekti su glavobolja, mučnina, leukoreja. Incidenca estrogen-zavisnih neželjenih efekata, kao što su nabreklost grudi, glavobolja i mučnina, bili su slični između NuvaRing® vaginalnog prstena i odgovarajuće oralne kontracepcije. U manjoj meri javlja se nelagodnost na mestu primene (osećaj stranog tela), ispadanje prstena, leukoreja, vaginitis (10).

Privodi se kraju faza III kliničkih ispitivanja vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku kontraceptiva nestorona (150 µg/24 h) i etinilestradiola (15 µg/24 h), za kontracepciju tokom jedne godine. On je razvijen od strane međunarodne neprofitne nevladine organizacije The Population Council (<http://www.popcouncil.org/>) i može se очekivati njegovo odobravanje od strane FDA u bliskoj budućnosti. U toku jednog mesečnog ciklusa prsten se zadržava na mestu primene 3 nedelje, a zatim uklanja na nedelju dana (tokom menstrualnog krvarenja). Nakon toga, isti prsten se ponovo postavlja i započinje sledeći ciklus (ukupno 13 ciklusa). Bitna prednost ovog prstena, u odnosu na NuvaRing®, ogleda se u značajnom dužem trajanju kontraceptivne zaštite (do 1 godine), umesto 4 nedelje, što može povećati nivo adherence i sniziti ukupne troškove. Uzimajući u obzir relativno visoku cenu ovih terapijskih sistema, vaginalni prstenovi za jednokratnu primenu (za kontracepciju tokom jednog mesečnog ciklusa) su prihvatljiviji u razvijenim zemljama, dok bi prstenovi sa dugim delovanjem, koji pružaju zaštitu od začeća tokom više meseci, mogli biti dostupni i u zemljama sa većim ekonomskim restrikcijama. Za razliku od NuvaRing® vaginalnog prstena koji se mora čuvati na temperaturi 2-8 °C do izdavanja, vaginalni prsten nestorona+etinilestradiol se čuva na sobnoj temperaturi, što je važan preduslov za dostupnost što većem broju potencijalnih korisnika, uključujući i one iz nerazvijenih zemalja (11).

Nova strategija u razvoju vaginalnih prstenova za kombinovanu hormonsku kontracepciju bazira se na odgovarajućoj zameni etinilestradiola manje potentnim estrogenima (estradiol), sa ciljem da se smanji rizik od venske tromboembolije, pre svega kod gojaznih žena. Gojaznost u kombinaciji sa etinilestradiolom pokazuje

sinergistički efekat u povećanju rizika od venske tromboembolije. U SAD se sprovode klinička ispitivanja vaginalnog prstena koji isporučuje nestoron (200 µg/24 h) i estradiol (10-40 µg/24 h) tokom 3 meseca (11).

Kontraceptivni vaginalni prsten sa progesteronom Progering® (Silesia, Čile), efikasan je tokom perioda dojenja i trenutno je dostupan na tržišta većeg broja zemalja Južne Amerike. Prsten je izrađen od silikonskog elastomera i oslobađa 10 mg/dan progesterona, kontinuirano tokom 3 meseca, nakon čega treba da se zameni novim prstenom. Može da se koristi do jedne godine u kontinuitetu. S obzirom da se radi o terapijskom sistemu matriksnog tipa, najviša koncentracija progesterona u plazmi dostiže se tokom prve nedelje upotrebe (33,7 nmol/l), a potom opada do 50% i 30% ove vrednosti, u 9. i 16. nedelji upotrebe, redom. Mada je efikasnost Progering® vaginalnog prstena manja od NuvaRing® vaginalnog prstena, efikasnost progesteronskog vaginalnog prstena kod dojilja je visoka (preko 98,5%), jer kod njih već postoji određeni fiziološki nivo zaštite od trudnoće. Prednost je i to što ovaj vaginalni prsten ne sadrži estrogensku komponentu koja može da redukuje laktaciju. Ipak, u periodu odvikavanja od dojenja neophodno je koristiti dodatne metode kontracepcije (1, 8). Progesteron ima mogućih prednosti za kontracepciju tokom laktacije jer je prirodni hormon i gotovo je neaktivan kada se primeni oralno (isto je i kod novorođenčadi, čak i kada je prisutan u mleku), a postoje i rezultati naknadne studije o bezbednoj i efikasnoj upotrebni ovog prstena u toku produžene upotrebe do 4 meseca (umesto 3 meseca). Pored toga, ovaj hormon produžava laktacionu amenoreju, što je dodatna pogodnost za žene sa anemijom, pošto smanjuje krvarenje i poboljšava se nivo hemoglobina (11).

Organizacija The Population Council se bavi i razvojem vaginalnog prstena za tromesečnu kontracepciju koji oslobađa modulator progesteronskog receptora, ulipristal-acetat. Prednost ovog prstena je što ne sadrži estrogen. Ulipristal-acetat je derivat 19-norprogesterona i specifično se vezuje za humani progesteronski receptor. Odobren je isključivo za urgentnu kontracepciju. Nedostatak je mogući rizik za razvoj benignog endometrijalnog zadebljanja. Dalja ispitivanja ovog prstena trebalo bi da obezbede veću brzinu oslobađanja aktivne supstance kako bi se povećao procenat uspešnosti u postizanju supresije ovulacije (11).

Uprkos globalnom naporu koji se ulaže u razvoj vaginalnih prstenova za kontracepciju, za sada je neznatan broj zastupljen na tržištu. Visoka cena razvoja terapijskih sistema ove vrste i veća složenost ispitivanja za procenu njihovog kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti, koja zahtevaju regulatorna tela, otežavaju njihovu komercijalizaciju.

## **2.2 Vaginalni prstenovi za HST u postmenopauzi**

Kontinuirana isporuka niskih doza estrogena iz vaginalnih prstenova prepoznata je kao značajna pogodnost sa aspekta bezbednosti HST u postmenopauzi (12). Estring® (Pfizer, Velika Britanija) vaginalni prsten je komercijalno dostupan farmaceutski preparat koji sadrži 2,0 mg estradiol hemihidrata (odgovara 1,94 mg estradiola) u prstenu od silikonskih elastomera, tečnih silikona i barijum-sulfata. Prosečno se oslobađa 7,5 µg hormona tokom 24 h, u periodu od 3 meseca. Indikacija za primenu ovog vaginalnog prstena je ublažavanje simptoma atrofičnog vaginitisa usled deficitia estrogena u postmenopauzi (13). Femring® (Allergan, SAD) vaginalni prsten oslobađa 50 µg ili 100 µg estradiola na dan, tokom perioda od 3 meseca, a osnovu prstena čine silikonski elastomeri. Veća dnevno isporučena količina hormona obezbeđuje i apsorpciju preko vaginalne sluzokože tako da se pored ublažavanja urogenitalnih simptoma, regulišu i vazomotorni simptomi (valunge) u postmenopauzi (14).

## **2.3 Vaginalni prstenovi za prevenciju infekcije HIV-om**

HIV pandemija motivisala je razmatranje i razvoj novih preventivnih strategija i tehnologija. U većini zemalja upotreba kondoma je do sada jedini metod za zaštitu od infekcije HIV-om. Do danas, nisu dostupni registrovani preparati mikrobicida za ovu namenu, ali se intenzivno radi na njihovom razvoju. Najviše ispitivane supstance su inhibitori reverzne transkriptaze, kao što su tenofovir (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTIs)) i dapivirin (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze, NNRTIs). Ove dve aktivne supstance su sastojci vaginalnih prstenova za prevenciju infekcije HIV-om koji su dizajnirani i intenzivno se ispituju tokom poslednjih nekoliko godina (15).

Vaginalni prsten sa dapivirinom je fleksibilni, silikonski prsten matriksnog tipa. Privodi se kraju III faza kliničkog ispitivanja ovog terapijskog sistema. Dapivirin je inicijalno razmatran za peroralni put primene, ali zbog niske apsorpcije, procenjeno je da bi bio efikasniji kao vaginalni mikrobicid. Iz vaginalnog prstena se oslobađa kontinuirano tokom jednog meseca, a radi se na razvoju vaginalnog prstena za kontinuiranu tromesečnu zaštitu. Prema izveštajima dve velike studije (*The Ring Study* i *ASPIRE*) (<https://www.ipmglobal.org/the-ring-study>) iz jula 2016. godine, vaginalni prsten sa dapivirinom je bezbedan i smanjuje rizik od infekcije HIV-om za preko 50%, ukoliko se koristi na dosledan način. S obzirom da vaginalni prstenovi obezbeđuju kontinuirano oslobađanje mikrobicida i nisu vezani za seksualni odnos, ovaj terapijski sistem ima potencijal da doprinese poboljšanju adherence. Dapivirin je supstituisani diamino-pirimidinski derivat. Sintetiše se u dvostepenom procesu i ustanovljen mu je četvorogodišnji *re-test* period. Relativno jednostavna sinteza, komercijalna dostupnost polaznog materijala i reagenasa i dugi *re-test* period predstavljaju značajne uštede, što

ga čini pogodnim za upotrebu u zemljama u razvoju. U fazi I kliničkih studija ispitivana su 4 tipa dapivirin vaginalnih prstenova (od kojih su 2 tipa rezervoara, a 2 matriksnog tipa). Isporuka dapivirina je bila znatno bolja iz vaginalnog prstena matriksnog tipa i karakterisala se velikim inicijalnim oslobađanjem lekovite supstance brzo nakon primene, sa postepenim smanjenjem oslobađanja lekovite supstance tokom preostalog četvoronedeljnog perioda upotrebe (kinetika prvog reda). Suprotno, vaginalni prsten tipa rezervoara isporučuje aktivnu supstancu kinetikom nultog reda, pa je duže vreme za dostizanje maksimalne koncentracije na mestu apsorpcije i u sistemskoj cirkulaciji, nakon čega nivo dapivirina postaje približno konstantan. Lokalna i sistemska koncentracija bile su niže kod vaginalnog prstena tipa rezervoara (15-18).

Dalji razvoj vezan za ovaj prsten odnosio se na prevazilaženje problema vezanih za stabilnost, a koji se javljaju kao rezultat odgovarajućeg procesa unakrsnog povezivanja lanaca polimera, koji se razlikovao između ispitivanih prstenova matriksnog tipa. Ovaj problem je prevaziđen upotreborazličitih katalizatora u reakciji unakrsnog povezivanja, na primer platina-silosan kompleksa, koji ne uslovljavaju nastanak propanola kao sporednog proizvoda, pa je manja sklonost ka inicijalnom naglom oslobađanju aktivne supstance (engl. *burst effect*) (19).

Međunarodno udruženje za mikrobicide (The International Partnership for Microbicides, IPM) (<https://www.ipmglobal.org/>) vodi program licenciranja vaginalnog prstena sa dapivirinom, tražeći odobrenja od međunarodnih i nacionalnih regulatornih tela, za upotrebu prstena u zemljama gde se žene susreću sa najvećim rizikom za infekciju HIV-om. Kao dodatak dve pomenute studije (The Ring Study i ASPIRE), zahtevaju se još tri tipa ispitivanja, koja uključuju lek-lek interakcije (istovremena primena vaginalnog prstena sa dapivirinom i mikonazola u obliku vaginalnih kapsula 1200 mg), kompatibilnost sa muškim i ženskim kondomom i bezbednost kod određenih populacija (adolescenti i žene 45-60 godina) (19).

Inovacija u razvoju vaginalnih prstenova za prevenciju HIV infekcije je dizajn multisegmentnih terapijskih sistema. Moguća je kombinacija dapivirina sa maravirokonom (CCR5 antagonist), koja smanjuje verovatnoću za pojavu rezistentnih virusa i obično je efikasnija protiv šireg spektra HIV-1 podtipova (19).

### **3. Vaginalni terapijski sistemi za višenamensku prevenciju**

Postoji potreba za brzim razvojem tehnologija usmerenih na različite aspekte očuvanja reproduktivnog zdravlja, uključujući prevenciju od začeća, prevenciju infekcije HIV-om i drugih seksualno prenosivih infekcija. Tehnologije za višenamensku prevenciju (engl. *Multipurpose prevention technologies, MPT*) su pogodne za ovakve zdravstvene probleme i baziraju se na upotrebi različitih terapijskih sistema čime se ostvaruju brojne pogodnosti: jednostavnija upotreba, poboljšana adherenca, veća efikasnost i niži troškovi. Stalno uvećanje broja inficiranih HIV-om je podsticaj za

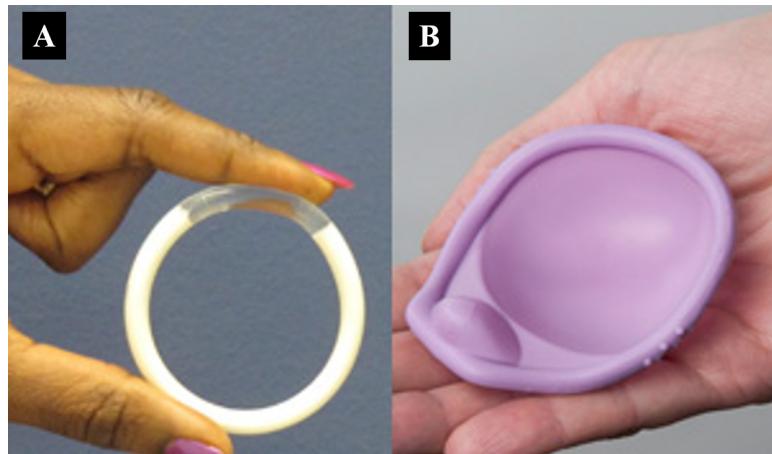
sprovođenje neophodnih kliničkih ispitivanja farmaceutskih proizvoda na bazi MPT i njihovo stavljanje u promet u bliskoj budućnosti. Farmaceutski proizvodi na bazi MPT se mogu svrstati u sledeće kategorije:

1. terapijski sistemi i farmaceutski preparati koji oslobađaju više aktivnih komponenata, od kojih je svaka efikasna za različitu indikaciju,
2. terapijski sistemi i farmaceutski preparati koji oslobađaju jednu aktivnu komponentu, koja je efikasna u različitim indikacijama,
3. barijerna sredstva, kao što su kondom i dijafragma, u kombinaciji sa jednom ili više aktivnih supstanci efikasnih u raznim indikacijama (20, 21).

Vodeći terapijski sistemi na bazi MPT za višenamensku prevenciju trudnoće i infekcija izazvanih HIV-om i *Herpes* virusima su vaginalni prstenovi sa kombinacijama antiretroviotika i hormonskih kontraceptiva. Za razliku od vaginalnih kontraceptivnih prstenova, koji su dizajnirani tako da se uklanjuju zbog menstrualnog krvarenja, vaginalni prstenovi za prevenciju HIV-a i na bazi MPT treba da se koriste kontinuirano (20).

Neprofitna američka naučnoistraživačka organizacija za istraživanje i razvoj kontracepcije (engl. *The Contraceptive Research and Development, CONRAD*), bavi se razvojem vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku inhibitora HIV-1 reverzne transkriptaze tenofovira i levonorgestrela tokom 90 dana (faza I kliničkih studija je započeta 2015. god.). Prsten sadrži dva poliuretanska segmenta i unutar svakog od njih nalazi se rezervoar aktivne supstance. Levonorgestrel je prihvaćen u okviru programa razvoja MPT kao kontraceptiv izbora jer je dobro okarakterisan i bezbedan. Od posebnog značaja je procena pogodnosti ovog prstena da se oslobođenim tenofovirom ostvari antimikrobno delovanje u području primene, uz zanemarljivu sistemsku isporuku kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na antiretroviotike, što je uobičajeno kada se primenjuju peroralno (9, 11, 20).

U toku je razvoj SILCS dijafragme sa mikrobicidom, inkorporiranim u jezgru ovog sredstva od termoplastičnog materijala. Takva dijafragma predstavlja značajan napredak jer se jednim sredstvom obezbeđuje kontracepcija i isporuka mikrobicida. SILCS dijafragma se izrađuje od jezgra nalik opruzi od termoplastičnog najlona i pokrovnog sloja od silikonskih elastomera i kao takva ima sličnu strukturu vaginalnim prstenovima tipa rezervoara (Slika 3) (21, 22).



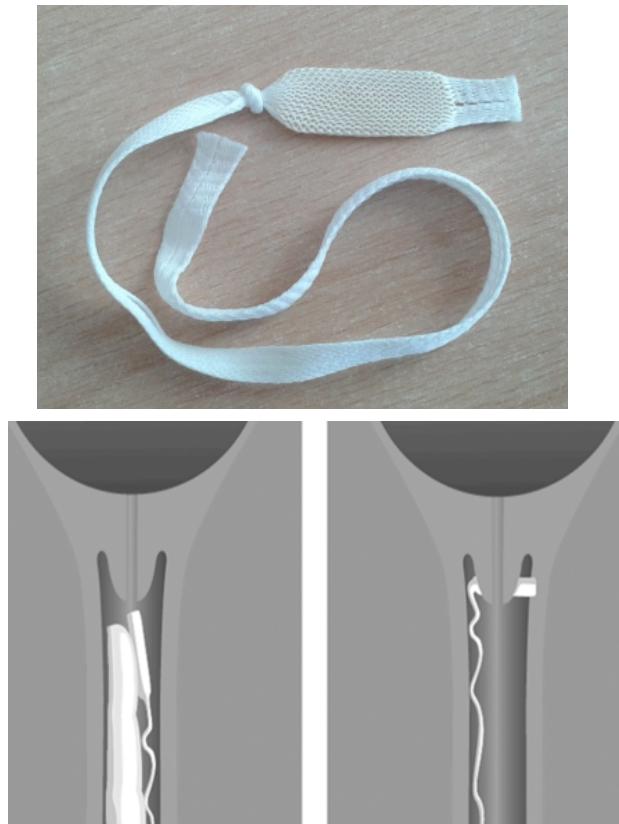
**Slika 3. Vaginalni terapijski sistemi za višenamensku prevenciju začeća i infekcija prenosivih seksualnim putem: vaginalni prsten (A) i SILCS dijafragma (B) (prilagođeno iz reference 23)**

**Figure 3. Vaginal delivery systems for multipurpose prevention (conception prevention and sexually transmitted infections): vaginal ring (A) and SILCS diaphragm (B) (adapted from the reference 23)**

#### **4. Vaginalni terapijski sistemi za cervikalno sazrevanje**

Aktivne supstance za cervikalno sazrevanje i indukciju porođaja, dinoproston i misoprostol, komercijalno su dostupne u obliku vaginalnih terapijskih sistema, koji su pogodniji za primenu u poređenju sa odgovarajućim vaginalnim gelovima, vagitorijama i vaginalnim tabletama. Dinoproston ima ulogu prirodnog hormona, u niskim koncentracijama se nalazi u većini tkiva u organizmu, takođe je poznat kao prostaglandin E2 i važan je faktor u nizu biohemičkih reakcija uključenih u cervikalno sazrevanje (transformacija cerviksa materice iz rigidne u meku, dilatiranu strukturu). Misoprostol je sintetski analog prostaglandina E1, koji omekšava grlić materice i podstiče porođaj (24, 25, 28). Propess® (Ferring Pharmaceuticals Ltd, Velika Britanija) vaginalni dostavni sistem je specifično dizajnirani terapijski sistem, koji sadrži dinoproston kao aktivnu supstancu. Sastoji se od nebiodegradibilnog polimerna sa 10 mg aktivne supstance koja je dispergovana unutar matriksa od umreženog polietilenglikola (hidrogel) i poliestera. To je tanak, ravan, poluprovidan polimerni sistem, pravougaonog oblika sa zaobljenim uglovima i sadrži traku od poliestera za uklanjanje sa mesta primene (Slika 4). Upotrebljava se u dozi od 10 mg tokom 24 h (0,3 mg/h) za postizanje cervikalnog sazrevanja i indukovana porođaja u očekivanom terminu. Postavlja se visoko u posteriorni vaginalni svod, korišćenjem male količine u vodi rastvornog lubrikansa, vodeći računa da je dovoljno trake van vagine, kako bi bilo

omogućeno uklanjanje. Mora se ukloniti nakon 24 h, bez obzira da li je cervikalno sazrevanje postignuto ili ne (odluku o trenutku uklanjanja donosi ginekolog). Propess® se u originalnom pakovanju čuva u zamrzivaču (od -10 °C do -25 °C) (rok upotrebe preparata je 3 godine), odakle se vadi neposredno pre primene (24, 25).



**Slika 4. Izgled Propess® vaginalnog terapijskog sistema (levo) i shematski prikaz pravilnog postavljanja (desno) (prilagođeno iz referenci 26 i 27)**

**Figure 4. The appearance of Propess® vaginal delivery system (left) and schematic representation of correct placement (right) (adapted from the references 26 and 27)**

Od početka korišćenja misoprostola za indukciju porođaja, intenzivno je izučavana njegova vaginalna primena i dosta je oprečnih mišljenja u pogledu efikasnosti peroralne i vaginalne primene ove aktivne supstance. Po nekim autorima, doza potrebna za peroralnu primenu misoprostola je obično 4 puta veća od vaginalne doze, dok po drugima autorima nema značajne razlike u potencijalu ova dva puta primene. Postoje i nalazi da je peroralni put primene bio praćen većom učestalošću jake materične kontrakcije i mogućom rupturom uterusa (2). Misodel® (Ferring Pharmaceuticals Ltd,

Velika Britanija) je vaginalni dostavni sistem od umreženog hidrogel polimera koji sadrži makrogol 8000, 1,2,6-heksantriol, dicikloheksilmetan-4,4-diizocijanat i gvožđe-hlorid, a ostali sastojci su butilhidroksianizol i mrežasta traka za izvlačenje od poliestera. Nalazi se u prometu na tržištu Republike Srbije (28). Nebiorazgradivi polimerni nosač u obliku poluprovidne, ružičaste pločice sa zaobljenim uglovima (dimenzija 30 x 10 x 0,8 mm), sadrži misoprostol u dozi od 200 µg, a aktivna supstanca se oslobađa brzinom od 7 µg/h, tokom 24 h. Lek primenjuje zdravstveni radnik u posteriorni vaginalni svod, uz grlić materice, gde maksimalno može ostati do 24 h. Mada je rok upotrebe ovog leka 3 godine, neophodno je da se čuva u zamrzivaču ali nije potrebno odmrzavanje pre upotrebe.

## 5. Zaključak

Vaginalni put ima niz prednosti za primenu kontraceptivnih hormona, HST, mikrobicida, uglavnom antiretrovirotika, kao i aktivnih supstanci za cervikalno sazrevanje pred porođaj. Tokom poslednje dve decenije intenzivirani su napori na razvoju različitih terapijskih sistema za ovaj put primene. Odgovarajućim izborom aktivnih i pomoćnih susptanci, kao i poboljšanjem u dizajnu terapijskog sistema, teži se unapređenju kinetike oslobađanja lekovite supstance, smanjenju doze i neželjenih efekata, uz olakšanu primenu, bolju podnošljivost i zadovoljavajuću efikasnost. Napori vezani za razvoj kontraceptivnih vaginalnih prstenova pokrenuti su pre četiri decenije i proučavani su brojni modeli, uprkos činjenici da je mali broj ovih vaginalnih terapijskih sistema dostupan na tržištu. Dosadašnji vaginalni prstenovi ne predstavljaju uobičajenu kontraceptivnu metodu, uglavnom zbog nedostatka bolje stručne promocije i relativno visoke cene. Prstenovi u razvoju sa modulatorima progesteronskih receptora, kao i prsten sa kombinacijom nestoron+etinilestradiol sa trajanjem upotrebe tokom 1 godine, imaju značajan potencijal za veću prihvatljivost među korisnicama. Adherenca za odgovarajući proizvod ostaje izazov kada je u pitanju primena mikrobicida. Vaginalni prstenovi sa mikrobicidima mogu imati prednosti u poređenju sa drugim farmaceutskim oblicima, jer obezbeđuju kontinuirano oslobađanje aktivne supstance i efikasnu zaštitu od infekcija prenosivih seksualnim putem tokom više nedelja, koja ne zahteva svakodnevnu primenu i nije povezana sa seksualnim odnosom. Glavni aspekti u razvoju novih vaginalnih terapijskih sistema jesu inovacije vezane za produžetak trajanja reverzibilne zaštite od neplanirane trudnoće, kao i dalja istraživanja vaginalnih prstenova za višenamensku prevenciju začeća i seksualno prenosivih infekcija, sa ciljem unapređenja reproduktivnog zdravlja žena širom sveta.

## 6. Literatura

1. Brache V, Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception* 2010;82:418-27.
2. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release*. 2005;103:301-13.
3. Dosage forms. Standardna terminologija [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files//2017/03/Part-1a-Standardna-terminologija.pdf>
4. Karl Malcom R, Edwards KL, Kiser P, Romano J, Smith TJ. Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral Res*. 2010;885:530-9.
5. Karl Malcolm R, Boyd PJ, McCoy CF, Murphy DJ. Microbicide vaginal rings: Technological challenges and clinical development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;103:33-56.
6. Representative vaginal ring designs [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/233830787\\_fig1\\_Representative-vaginal-ring-designs-A-Over-molded-metal-spring-design-first-described](https://www.researchgate.net/figure/233830787_fig1_Representative-vaginal-ring-designs-A-Over-molded-metal-spring-design-first-described)
7. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, Johnson TJ, Smith EM, Andreasen AK, Nebeker JS, Fabian J, Friend DR, Kiser PF. Engineering a Segmented Dual-Reservoir Polyurethane Intravaginal Ring for Simultaneous Prevention of HIV Transmission and Unwanted Pregnancy. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e88509. doi:10.1371/journal.pone.0088509
8. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception* 2011; 83: 107-15.
9. Đekić Lj, Primorac M. Farmaceutsko-tehnološki aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju. *Arh farm*. 2016;66:217-38.
10. Sažetak karakteristika leka. NuvaRing®, vaginalni dostavni sistem, 120 mikrograma/24 h + 15 mikrograma/24 h [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-04543-14-001.pdf>
11. Brache V, Payáan LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception* 2013;87:264-72.
12. Primorac M, Đorđević Lj, Vasiljević D. Karakteristike savremenih farmaceutskih preparata za terapijsku supsticiju hormona u menopauzi. *Arh farm*. 2005;55:131-47.
13. eMC Estring [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1083>
14. Femring, Allergan products Prescribing and Labeling Information [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: [https://www.alergan.com/assets/pdf/femring\\_pi](https://www.alergan.com/assets/pdf/femring_pi)
15. Antimisiaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;92:123-45.
16. International Partnership for Microbicides, Dapivirine Ring [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.ipmglobal.org/our-work/our-products/dapivirine-ring>
17. Devlin B, Nuttall J, Wilder S, Woodsong C, Rosenberg Z. Development of dapivirine vaginal ring for HIV prevention. *Antiviral Res*. 2013;100:53-8.

18. McConville C, Major I, Devlin B, Brimer A. Development of a multi-layered vaginal tablet containing dapivirine, levonorgestrel and acyclovir for use as a multipurpose prevention technology. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;104:171-9.
19. Ries Thurman A, Clark MR, Hurlburt JA, Doncel GF. Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *Int J Womens Health.* 2013;5:695-708.
20. Boyd P, Fetherston SM, McCoy CF, Major I, Diarmaid JM, Kumar S, Holt J, Brimer A, Blanda W, Devlin B, Karl Malcolm R. Matrix and reservoir-type multipurpose vaginal rings for controlled release of dapivirine and levonorgestrel. *Int J Pharm.* 2016;511:619-29.
21. A new kind of diaphragm [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: [www.path.org/projects/silcs.php](http://www.path.org/projects/silcs.php)
22. Contraception: Caya SILCS Diaphragm & Contraceptive gel [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.anarreshealth.ca/content/contraception-caya-silcs-diaphragm-contraceptive-gel>
23. Albert Einstein College of Medicine. Taking Research Beyond the Bench. An Einstein Alumna's Path from the Lab to Global Health. *Posted on: Wednesday, July 23, 2014.* [Internet][cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.einstein.yu.edu/features/stories/1026/an-einstein-alumna-path-from-the-lab-to-global-health/>)
24. Propess 10 mg vaginal delivery system [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://medicens.org.uk/EMC/medicine/16898/SPC/Propess+10mg+vaginal+delivery+system>
25. Propess, FERRING pharmaceuticals [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://ferring.cl/areas-terapeuticas/obstetricia/propess/>
26. de Biasi di V. Parto indotto: rischi, durata e tecniche per stimolare la nascita. Pubblicato il 26 maggio 2016. [Internet][cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://www.alfemminile.com/parto/parto-indotto-s780908.html>
27. Propess® Ovulos Vaginales [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P11207.HTM>
28. Sažetak karakteristika leka. Misodel®, vaginalni dostavni sistem, 200 mikrograma [Internet] [cited 2018 Mar 22]. Available from: <https://alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-01167-15-001.pdf>

# **Characteristics of vaginal delivery systems**

**Milica Filipović<sup>1</sup>, Ljiljana Đekić<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Pharmacy Kragujevac, Kralja Aleksandra I Karađorđevića 36, 34000 Kragujevac

<sup>2</sup> University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

---

## **Summary**

The lumen of vagina is the usual route for application of vaginal preparations with antimicrobial drug substances, however, good vascularisation and high permeability of the large surface of vaginal mucosa, as well as the circumvention of metabolic degradation in the gastrointestinal tract (GIT), favor the absorption of numerous active substances for systemic administration or targeted drug delivery in the uterus. The development of drug delivery systems for vaginal administration is a significant current strategy for improving therapy in this way, compared to conventional vaginal preparations, with the primary interest to ensure good spreading and prolonged retention at the site of administration and the desired profile of delivery of the active substance to the site of action or absorption. The article provides an overview of available data on vaginal rings, vaginal delivery systems for cervical maturation before childbirth and SILCS diaphragm. It was also pointed out the exceptional importance of intense development of vaginal rings with microbicides for effective prevention of human immunodeficiency virus (HIV) infection, as well as those designed for multipurpose prevention of pregnancy and sexually transmitted diseases.

**Keywords:** vaginal delivery system; vaginal ring; SILCS diaphragm; multipurpose prevention technologies.

---

## Prilozi – Contributions

### SPISAK RECENZENATA RADOVA razmatranih za objavljivanje u Arhivu za farmaciju u 2017. godini

Ime i prezime recenzenta	Ustanova
Doc. dr Aleksandra Janošević Ležaić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Aleksandra Sokić-Milutinović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Dr Aleksandra Zeljković, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Ana Micov	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Branka Brzaković	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
Prof. dr Brižita Đorđević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Čedo Miljević, klinički asistent	Institut za mentalno zdravlje, Beograd
Prim. dr sci. Dragana Begović	Biohemijska laboratorija KBC “Dr Dragiša Mišović”, Beograd
Dr sci. Dragan Đurović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
Prof. dr Dragan Popović	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Dr Dragana Vasiljević, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Dušica Lečić-Toševski	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Prof. dr Gordana Leposavić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Gordana Vučeta	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Ivana Arsić, vanredni profesor	Univerzitet u Nišu – Medicinski fakultet
Dr Jelena Kotur-Stevuljević, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Jelena Parojčić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prim. dr sci. Lidija Memon	KBC „Bežanijska kosa“, Beograd

<b>Ime i prezime recenzenta</b>	<b>Ustanova</b>
Dr Ljiljana Đekić, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr Maja Tomić, vanredni profesor	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Doc. dr Marija Milić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Marija Primorac	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Milan Senčanski, naučni saradnik	Centar za multidisciplinarna istraživanja i inženjering, Institut za nuklearne nauke Vinča
Doc. dr Mirjana Marčetić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Miroslav Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Nada Kovačević	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik	Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, Beograd
Dr sci. Nina Dragičević, naučni saradnik	Apoteka „Beograd“, Beograd
Prof. dr Radica Stepanović-Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Sanela Savić	DCP-Hemigal, Leskovac
Prof. dr Silvana Petrović	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Prof. dr Slobodanka Tamburić	London College of Fashion, University of the Arts, London, UK
Prof. dr Snežana Savić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Tijana Miletić, naučni saradnik	Hemofarm a.d., Vršac
Dr sci. Vanja Tadić, naučni savetnik	Institut za proučavanje lekovitog bilja "Dr Josif Pančić", Beograd
Prof. dr Vera Artiko	Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
Doc. dr Vladimir Dobričić	Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
Dr sci. Žarko Jović	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd

**Najsrdačnije se zahvaljujemo svim recenzentima**

## **Obaveštenja**

U toku 2017. godine na Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu odbranjeno je:

- 285 diplomskih/završnih radova
- 17 doktorskih disertacija
- 32 specijalistička rada na specijalističkim studijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika
- 111 kandidata završilo je specijalističke akademske studije

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

**Spisak studenata koji su završili diplomske osnovne studije na  
Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini**

1. Vovk (Slavko) Snežana	18.01.2017.
2. Mitrović (Petar) Sunčica	02.02.2017.
3. Milošević (Žarko) Nataša	07.02.2017.
4. Mišulić (Petar) Bojana	08.02.2017.
5. Trnavac (Dragan) Aleksandra	28.02.2017.
6. Vlahović (Miodrag) Natalija	16.03.2017.
7. Marić (Todor) Marina	17.03.2017.
8. Ramović (Rašo) Aleksandra	31.03.2017.
9. Stojneva (Ljuben) Nadica	07.04.2017.
10. Tašić (Zoran) Danijela	27.04.2017.
11. Stojisavljević (Bogdan) Milena	05.04.2017.
12. Branković (Slavoljub) Milena	05.29.2017.
13. Mladenović (Slavko) Vesna	20.06.2017.
14. Kostadinović (Dimitrije) Sandra	29.06.2017.
15. Radojević (Milorad) Maja	10.07.2017.
16. Stojanović (Nebojša) Marina	31.07.2017.
17. Popović (Vladeta) Vesna	26.08.2017.
18. Đukić (Želimir) Ana	12.09.2017.
19. Arunović (Milutin) Goran	03.10.2017.
20. Kovačević (Dimitrije) Igor	27.12.2017.
21. Stojanović (Božidar) Marija	27.12.2017.

**Spisak studenata koji su završili integrisane akademske studije na  
Univerzitetu u Beogradu - Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini**

1. Vasilić (Blazimir) Ivana	14.02.2017.
2. Todorović (Ljubiša) Ana	17.02.2017.
3. Tomić (Aleksandar) Andrijana	20.02.2017.
4. Savić (Dušan) Dragana	20.02.2017.
5. Tomović (Zoran) Vera	24.02.2017.
6. Ugarković (Dušan) Ana	27.02.2017.
7. Gajić (Milan) Aleksandar	28.02.2017.
8. Radić (Ljiljana) Marko	03.03.2017.
9. Stanković (Dragoslav) Milica	09.03.2017.
10. Milutinović (Slobodan) Tijana	09.03.2017.
11. Lukić (Miodrag) Sanja	15.03.2017.
12. Pavlović (Milarad) Biljana	15.03.2017.
13. Milenković (Radiša) Sanelia	16.03.2017.
14. Karović (Bojan) Jovan	17.03.2017.
15. Džodić (Dejan) Sara	17.03.2017.
16. Stojić (Goran) Milena	24.03.2017.
17. Miladinović (Zoran) Ivana	31.03.2017.
18. Stanojčić (Ratko) Marko	31.03.2017.
19. Čović (Goran) Olivera	07.04.2017.
20. Lilić (Boza) Marija	10.04.2017.
21. Todosijević (Zvonko) Sara	11.04.2017.
22. Stojanović (Miomir) Jovan	12.04.2017.
23. Hajdin (Veljko) Jelena	18.04.2017.
24. Radojčić (Dragan) Aleksandra	21.04.2017.
25. Škrijelj (Abit) Edina	24.04.2017.
26. Vlajčić (Vera) Sofija	24.04.2017.
27. Ješić (Obrad) Ema	24.04.2017.
28. Marković (Komen) Jelena	25.04.2017.
29. Srećković (Milorad) Katarina	27.04.2017.
30. Veličković (Tomislav) Snežana	27.04.2017.
31. Simić (Zoran) Stefan	27.04.2017.
32. Perčobić (Jozo) Marija	28.04.2017.
33. Rakić (Stevan) Radmila	28.04.2017.
34. Simachev (Mulat) Ionas	28.04.2017.
35. Vidaković (Dragomir) Dragana	04.05.2017.

36. Popović (Milenko) Marija	05.05.2017.
37. Bogojević (Nenad) Nemanja	08.05.2017.
38. Milošević (Dragan) Vanja	09.05.2017.
39. Čolović (Zoran) Danijela	09.05.2017.
40. Perić (Dejan) Jelena	10.05.2017.
41. Radović (Miroslav) Marija	11.05.2017.
42. Aleksić (Nebojša) Tijana	15.05.2017.
43. Marić (Dragan) Nataša	15.05.2017.
44. Alomerović (Nezir) Admira	16.05.2017.
45. Jovanović (Milosav) Jovan	18.05.2017.
46. Kršulj (Tomislav) Darija	18.05.2017.
47. Musović (Marko) Mija	01.06.2017.
48. Jović (Srđan) Jelena	01.06.2017.
49. Obrenović (Radovan) Marija	02.06.2017.
50. Stojanović (Jovica) Milica	02.06.2017.
51. Lazarević (Goran) Jovan	05.06.2017.
52. Simeunović (Tihomir) Stefan	06.06.2017.
53. Đurđević (Darko) Aleksandra	08.06.2017.
54. Milosavljević (Mihajlo) Jovana	13/06/2017.
55. Bonderović (Stefan) Vera	15.06.2017.
56. Dorđević (Ljiljana) Julija	16.06.2017.
57. Blagojević (Vladan) Svetozar	16.06.2017.
58. Milic (Branko) Jelena	19.06.2017.
59. Zlatković (Aca) Marija	23.06.2017.
60. Stanković (Vesna) Nevena	04.07.2017.
61. Vrekić (Zoran) Petar	04.07.2017.
62. Tomić (Ilija) Anastasija	04.07.2017.
63. Milojković (Radić) Stefan	05.07.2017.
64. Lazić (Bratislav) Ivana	05.07.2017.
65. Biserčić (Dragan) Milica	06.07.2017.
66. Bakić (Žarko) Tamara	07.07.2017.
67. Živanović (Blagoje) Marija	10.07.2017.
68. Jankovic (Ljubisav) Milena	10.07.2017.
69. Đurđević (Slobodan) Sofija	07.10.2017.
70. Trulja (Emilija) Andrijana	07.12.2017.
71. Bošković (Duško) Nikola	12.07.2017.
72. Milicić (Dragoje) Ivan	12.07.2017.
73. Trajković (Goran) Nevena	13.07.2017.
74. Guzonjić (Edin) Azra	13.07.2017.

75. Đorđević (Branislav) Nemanja	14.07.2017.
76. Homšek (Branislav) Ana	14.07.2017.
77. Miftari (Džumser) Selena	14.07.2017.
78. Birčaković (Stanoje) Ljiljana	14.07.2017.
79. Krkobibić (Miroslav) Mirjana	14.07.2017.
80. Ristanović (Nebojša) Tamara	14.07.2017.
81. Antonijević (Radisav) Mirjana	17.07.2017.
82. Koso (Dušica) Izabela	19.07.2017.
83. Stojanović (Tomislav) Alekса	19.07.2017.
84. Mihailović (Nebojša) Jovan	20.07.2017.
85. Stojanović (Dragan) Jovan	20.07.2017.
86. Ružić (Saša Peter) Saša	20.07.2017.
87. Mihajlović (Miomir) Aleksandar	21.07.2017.
88. Lecić (Radmila) Jovana	24.07.2017.
89. Bošković (Dragan) Jelena	26.07.2017.
90. Mllješ (Slobodan) Anđelka	26.07.2017.
91. Stamenković (Branislav) Sofija	27.07.2017.
92. Mazić (Milan) Mina	27.07.2017.
93. Grahovac (Nebojša) Lazar	28.07.2017.
94. Salai (Andrija) Đorđe	28.07.2017.
95. Bjerđerić (Marica) Andjela	31.07.2017.
96. Stojšić (Dragan) Đorđe	15.08.2017.
97. Stojanović (Goran) Petar	28.08.2017.
98. Ilić (Tomislav) Marija	28.08.2017.
99. Božić (Negica) Luka	28.08.2017.
100. Kovenić (Petar) Petra	28.08.2017.
101. Bugar (Sonja) Zorana	30.08.2017.
102. Dendić (Jovan) Ivana	31.08.2017.
103. Korićanac (Branislav) Nebojša	31.08.2017.
104. Milojević (Dejan) Marija	01.09.2017.
105. Ilić (Dušan) Nikolina	01.09.2017.
106. Miftari (Amer) Mina	01.09.2017.
107. Janković (Zoran) Isidora	01.09.2017.
108. Dmitrašinović (Mira) Sara	04.09.2017.
109. Antonić (Dragoljub) Tamara	04.09.2017.
110. Savić (Jovica) Jovana	05.09.2017.
111. Todorović (Zvonko) Milica	06.09.2017.
112. Pavićević (Vasil) Marina	07.09.2017.
113. Vujčić (Nenad) Anja	08.09.2017.

114. Kuzmanović (Nikola) Snežana	08.09.2017.
115. Pavlović (Mirko) Maja	09.09.2017.
116. Janković (Špiro) Tamara	08.09.2017.
117. Parežanin (Gajo) Bojana	08.09.2017.
118. Đokić (Boro) Jovan	11.09.2017.
119. Ostojić (Mile) Đorđe	11.09.2017.
120. Janković (Zoran) Ana	11.09.2017.
121. Stanojević (Slave) Tanja	12.09.2017.
122. Lazić (Ivan) Oliver	12.09.2017.
123. Lekić (Dragan) Stefan	12.09.2017.
124. Mudrić (Rade) Jelena	12.09.2017.
125. Vilić (Zoran) Ana	12.09.2017.
126. Popović (Velibor) Danijela	13.09.2017.
127. Stojanović (Dejan) Dejana	13.09.2017.
128. Radojković (Nenad) Jovan	13.09.2017.
129. Milanović (Goran) Marija	13.09.2017.
130. Stojkov (Dragan) Boris	14.09.2017.
131. Marinković (Čedomir) Milena	14.09.2017.
132. Putoševac (Slobodan) Boris	14.09.2017.
133. Todorović (Mikica) Marija	14.09.2017.
134. Marković (Slobodan) Milena	14.09.2017.
135. Tomić (Milorad) Ana	15.09.2017.
136. Ćović (Fuad) Rialda	15.09.2017.
137. Ivanov (Ivan) Emilia	15.09.2017.
138. Vladimirović (Dragan) Nevena	15.09.2017.
139. Tešić (Milan) Sandra	18.09.2017.
140. Pražica (Petar) Milica	18.09.2017.
141. Marković (Gradimir) Aleksandra	18.09.2017.
142. Erceg (Dragan) Sanja	18.09.2017.
143. Bojović (Radiša) Kristina	18.09.2017.
144. Marinković (Radiša) Marija	18.09.2017.
145. Stojilković (Saša) Kristina	19.09.2017.
146. Stanković (Nenad) Mladen	19.09.2017.
147. Lazović (Milija) Mirko	19.09.2017.
148. Petković (Mladjen) Sonja	19.09.2017.
149. Dragutinović (Aleksandar) Aleksandra	19.09.2017.
150. Milenković (Goran) Angelina	20.09.2017.
151. Savić (Cvetin) Biljana	20.09.2017.
152. Antic (Srđan) Aleksandra	20.09.2017.

153. Vukoje (Ranko) Anastasija	20.09.2017.
154. Pavkov (Branislav) Dejana	21.09.2017.
155. Milenković (Jovan) Jelena	21.09.2017.
156. Radan (Milorad) Milica	21.09.2017.
157. Kajević (Vili) Belma	21.09.2017.
158. Biljić (Nenad) Pavle	21.09.2017.
159. Koldić (Radivoje) Katarina	21.09.2017.
160. Bosić (Milica) Slađana	22.09.2017.
161. Kostic (Saša) Lana	25.09.2017.
162. Filipović (Bosko) Mirjana	25.09.2017.
163. Pejović (Zoran) Bojana	25.09.2017.
164. Milosavljević (Nataša) Filip	25.09.2017.
165. Perišić (Miloje) Katarina	25.09.2017.
166. Petrović (Mile) Jovan	25.09.2017.
167. Pijurica (Aleksandar) Jovan	25.09.2017.
168. Radosavljević (Zoran) Katarina	25.09.2017.
169. Živković (Zoran) Kristina	25.09.2017.
170. Trubarac (Mirko) Mijana	26.09.2017.
171. Vujčić (Zoran) Sanja	26.09.2017.
172. Stanković (Marjanko) Snežana	26.09.2017.
173. Nevaganović (Zoran) Tamara	26.09.2017.
174. Lecic (Radosav) Milica	26.09.2017.
175. Čiča (Miloš) Nevena	26.09.2017
176. Damljanović (Goran) Luka	26.09.2017.
177. Đuverović (Milan) Jelena	26.09.2017.
178. Živković (Zoran) Milica	27.09.2017.
179. Živković (Mirjana) Saša	27.09.2017.
180. Brkić (Branislav) Bojana	27.09.2017.
181. Hranak (Snežana) Aleksandra	27.09.2017.
182. Mihajlović (Ljiljana) Ekatarina	27.09.2017.
183. Erić (Miloš) Nataša	27.09.2017.
184. Leposavić (Dragan) Tamara	27.09.2017.
185. Cvjetković (Gorica) Tijana	28.09.2017.
186. Dželevbžić (Dragiša) Ivana	28.09.2017.
187. Marković (Miodrag) Nevena	28.09.2017.
188. Jemuović (Gordan) Jovan	28.09.2017.
189. Drobnjaković (Bojan) Bojana	28.09.2017.
190. Stajić (Dejan) Tijana	28.09.2017.
191. Vlahović (Milutin) Anja	28.09.2017.

192. Đunišević (Zoran) Vuk	28.09.2017.
193. Ralenc (Milorad) Teodora	28.09.2017.
194. Medojević (Slaviša) Jelena	28.09.2017.
195. Jovanović (Mitar) Ivana	28.09.2017.
196. Mihailović (Nebojša) Jelena	28.09.2017.
197. Dimitrijević (Slaviša) Filip	28.09.2017.
198. Medojević (Slaviša) Jovan	28.09.2017.
199. Miletić (Branislav) Marija	29.09.2017.
200. Katanić (Milan) Ivana	29.09.2017.
201. Drakulić (Vajo) Nikolina	29.09.2017.
202. Pavlović (Dušanka) Milica	29.09.2017.
203. Nikolić (Žarko) Danica	29.09.2017.
204. Milošević (Daniela) Marina	29.09.2017.
205. Ćojić (Mile) Marija	29.09.2017.
206. Madžarević (Bogoljub) Nikola	29.09.2017.
207. Jankov (Stevan) Milica	29.09.2017.
208. Habach (Habach) Tamara	29.09.2017.
209. Bruić (Boro) Marija	29.09.2017.
210. Tanasković (Dragiša) Nemanja	29.09.2017.
211. Stojković (Jovica) Stefana	29.09.2017.
212. Jovanović (Ivan) Isidora	29.09.2017.
213. Maksimović (Branko) Milica	29.09.2017.
214. Čičević (Vladimir) Jovana	29.09.2017.
215. Panić (Kosta) Aleksa	29.09.2017.
216. Tomić (Ljubomir) Tamara	29.09.2017.
217. Langović (Petar) Zorica	29.09.2017.
218. Davidović (Vesna) Mirjana	29.09.2017.
219. Božić (Zlatan) Jelena	29.09.2017.
220. Milinov (Predrag) Marina	29.09.2017.
221. Marčić (Dragoslav) Danijela	29.09.2017.
222. Ilić (Novak) Nikola	29.09.2017.
223. Kilibarda (Milinko) Sonja	29.09.2017.
224. Marčetić (Milan) Jelena	29.09.2017.
225. Kršanin (Dragi) Aleksandra	29.09.2017.
226. Perge (Josip) Ivana	30.09.2017.
227. Jeremić (Dragoslav) Lazar	30.09.2017.
228. Đorđević (Aleksandar) Dimitrije	30.09.2017.
229. Marić (Dragana) Milica	06.10.2017.
230. Dančetović (Branislav) Andelka	10.10.2017.

231. Damjanović (Miomir) Lucija	12.10.2017.
232. Lekić (Vukosav) Dragana	13.10.2017.
233. Dramlić (Slaviša) Danijela	16.10.2017.
234. Krstić (Dragan) Jelena	18.10.2017.
235. Damnjanović (Nenad) Anđela	19.10.2017.
236. Aleksić (Vojislav) Ivana	20.10.2017.
237. Obradović (Miloš) Aleksandra	23.10.2017.
238. Prljević (Predrag) Ivana	24.10.2017.
239. Đurđević (Golub) Dušica	25.10.2017.
240. Živković (Radovan) Marija	27.10.2017.
241. Simeunović (Milan) Pavle	02.11.2017.
242. Veličković (Slobodan) Stefana	03.11.2017.
243. Pejović (Rade) Nikolina	03.11.2017.
244. Boljanović (Mladen) Aleksandra	09.11.2017.
245. Božović (Dragan) Marija	10.11.2017.
246. Murganić (Nenad) Ana	10.11.2017.
247. Vićentijević (Ljubivoje) Marija	13.11.2017.
248. Milovanović (Bosko) Nikoleta	14.11.2017.
249. Joksimović (Mileta) Marijana	22.11.2017.
250. Arizanović (Tomislav) Milica	23.11.2017.
251. Petković (Zoran) Isidora	24.11.2017.
252. Luković (Goran) Dušica	27.11.2017.
253. Petrović (Dragan) Jovan	27.11.2017.
254. Momčilović (Nebojša) Miljana	27.11.2017.
255. Ružičić (Siniša) Ivana	30.11.2017.
256. Denkić (Dragana) Maša	07.12.2017.
257. Bogojević (Branislav) Aleksandra	13.12.2017.
258. Lakić (Vaso) Sanja	18.12.2017.
259. Dadić (Miroslav) Nadežda	18.12.2017.
260. Simić (Milić) Sonja	18.12.2017.
261. Milošević (Goran) Nataša	18.12.2017.
262. Savić (Dušan) Dragan	27.12.2017.
263. Gobeljić (Goran) Aleksandar	27.12.2017.
264. Stanojev (Jovan) Nebojša	29.12.2017.

# **Spisak studenata koji su završili specijalizaciju zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini**

## **1. Medicinska biohemija**

- 1) **Kandidat:** Nikolić Goran  
**Naziv teme:** „Određivanje referentnih vrednosti SGP 120 u našoj populaciji“  
**Mentor:** prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 26/06/2017.
- 2) **Kandidat:** Čuzdi Balog Žofia  
**Naziv teme:** „Određivanje referentnih vrednosti hematoloških parametara u kapilarnoj krvi predškolske dece sa područja Kanjiže“  
**Mentor:** prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 26/06/2017.
- 3) **Kandidat:** Ninić Ana  
**Naziv teme:** „Određivanje oksidativno-stresnog statusa i nivoa genske ekspresije izoenzima superoksid dismutaze kod pacijenata sa koronarnom bolešću“  
**Mentor:** prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 12/07/2017.
- 4) **Kandidat:** Petrović Ana  
**Naziv teme:** „Klinički značaj određivanja 24-urinarnog slobodnog kortizola u dijagnozi autonomne kortizolske sekrecije“  
**Mentor:** prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 19/09/2017.
- 5) **Kandidat:** Martinović Natalija  
**Naziv teme:** „Ispitivanje aktivnosti različitih aPTT reagenasa na prisustvo LA u plazmi“  
**Mentor:** prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 12/08/2017.
- 6) **Kandidat:** Stefanović Tatjana  
**Naziv teme:** „Značaj određivanja biaočemskihs markera hroničnih komplikacija dijabetes melitusa u proceni rizika od amputacija kod pacijenata sa sindromom dijabetesnog stopala“  
**Mentor:** prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 26/12/2017.

## **2. Farmaceutska tehnologija**

- 1) **Kandidat:** Bundalo Sanja  
**Naziv teme:** „Upravljanje i procena rizika vezanih za izradu lekova u bolničkoj apoteci“  
**Mentor:** prof. dr Zorica Đurić, rad odbranjen 13/02/2017.
- 2) **Kandidat:** Avakumović Dragana  
**Naziv teme:** „Praškovi za inhalaciju: zahtevi regulatornih tela u postupku dobijanja dozvole za lek sa skraćenom dokumentacijom“  
**Mentor:** prof. dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 02/03/2017.
- 3) **Kandidat:** Đaković Ljiljana  
**Naziv teme:** „Galenski magistralni lekovi / preparati u obliku tvrdih kapsula u apotekarskoj praksi  
**Mentor:** prof. dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 02/03/2017.
- 4) **Kandidat:** Milić Slavica  
**Naziv teme:** „Izrada i ispitivanje kapi za uši sa etarskim uljem eukaliptusa“  
**Mentor:** prof. dr Marija Primorac, rad odbranjen 21/08/2017.
- 5) **Kandidat:** Jevrić Topić Smilja  
**Naziv teme:** „Zahtevi za rukovanje opasnim lekovitim supstancama“  
**Mentor:** prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 27/09/2017.
- 6) **Kandidat:** Stupar Anđelka  
**Naziv teme:** „Farmaceutski ibuprofena oblici: karakteristike i pomoćne supstance“  
**Mentor:** prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 20/10/2017.
- 7) **Kandidat:** Milanković Mirjana  
**Naziv teme:** „Rastvori za održavanje mekih kontaktnih sočiva-propisi, formulacija, izrada i kontrola kvaliteta“  
**Mentor:** prof.dr Gordana Vuleta, rad odbranjen 24/10/2017.
- 8) **Kandidat:** Pavlović Željko  
**Naziv teme:** „Formulacija tečnih farmaceutskih oblika za primenu na koži“  
**Mentor:** doc. dr Ljiljana Đekić, rad odbranjen 28/10/2017.

- 9) **Kandidat:** Milovanović Dragana  
**Naziv teme:** „Bezbedno rukovanje citotoksičnim lekovima za parenteralnu primenu u bolničkoj apoteci“  
**Mentor:** prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 30/10/2017.
- 10) **Kandidat:** Filipović Milica  
**Naziv teme:** „Farmaceutski oblici vaginalnih preparata: vrste, karakteristike i sastav“  
**Mentor:** doc. dr Ljiljana Đekić, rad odbranjen 18/12/2017.
- 11) **Kandidat:** Krajišnik Danina  
**Naziv teme:** „Metode ispitivanja konvencionalnih i savremenih farmaceutskih oblika za parenteralnu primenu“  
**Mentor:** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 29/12/2017.

### **3. Ispitivanje i kontrola lekova**

- 1) **Kandidat:** Vukadinović Dragana  
**Naziv teme:** „Razvoj i validacija metode tečne hromatografije sa gradijentnim eluiranjem za analizu telmisartana i njegovih nečistoća“  
**Mentor:** prof.dr Olivera Čudina, rad odbranjen 26/01/2017.
- 2) **Kandidat:** (Spasić) Marković Aleksandra  
**Naziv teme** „Razvoj i validacija nove UHPLC metode za određivanje sadržaja i degradacionih proizvoda amoksicilina u Sinacilin® prašku za oralnu suspenziju“  
**Mentor:** prof.dr Sote Vladimirov, rad odbranjen 21/04/2017.
- 3) **Kandidat:** Dokmanović Jelena  
**Naziv teme:** „Razvoj i validacija metode tečne hromatografije za određivanje sadržaja enrofloksacina i srodnih supstanci u preparatima za upotrebu u veterinarskoj medicini / mesto fluorohinolona u savremenoj terapiji infektivnih oboljenja“  
**Mentor:** prof.dr Danica Agbaba, rad odbranjen 27/06/2017.
- 4) **Kandidat:** Marković Bojan  
**Naziv teme:** „Razvoj i validacija hromatografskih metoda za određivanje makrogola 3350 u praškovima za oralnu primenu / uporedna efikasnost i bezbednost komercijalno raspoloživih laksativa“  
**Mentor:** prof.dr Sote Vladimirov, rad odbranjen 27/06/2017.

- 5) **Kandidat:** Damnjanović Danijela  
**Naziv teme** „Razvoj i validacija HPLC metode za određivanje acetilsalicilne i salicilne kiseline u komercijalnim preparatima acetilsalicilne kiseline-terapijske indikacije i bezbednost primene“  
**Mentor:** prof.dr Sote Vladimirov, rad odbranjen 14/07/2017.
- 6) **Kandidat:** Živković Ana  
**Naziv teme:** „Razvoj i validacija metode tečne hromatografije pod ultra visokim pritiskom za određivanje sadržaja latanoprolata, timolol-maleata i benzolkonijum hlorida u kapima za oči“  
**Mentor:** prof.dr Jasmina Brborač, rad odbranjen 17/07/2017.
- 7) **Kandidat:** Simić Delibašić Svetlana  
**Naziv teme:** „Transfer analitičkih metoda za određivanje sadržaja, ispitivanje brzine rastvaranja i stepena čistoće u Nebivolol tabletama / Terapijski i bezbednosni profil Nebivolola“  
**Mentor:** prof.dr Zorica Vujić, rad odbranjen 31/10/2017.

#### 4. Klinička farmacija

- 1) **Kandidat:** Nedić Nada  
**Naziv teme:** „Procena potrebe za kolekcijom doze lekova kod pacijenata posle nefrektomije“  
**Mentor:** prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 12/08/2017.
- 2) **Kandidat:** Agić Anita  
**Naziv teme:** „Usaglašenost propisivanja antihipertenzivnih lekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa farmakoterapijskim vodičima“  
**Mentor:** prof.dr Branislava Miljković, rad odbranjen 22/12/2017.

#### 5. Toksikološka hemija

- 1) **Kandidat:** Živković Tatjana  
**Naziv teme:** „Određivanje klozapina i norklozapina u serumu metodom tečne hromatografije sa tandem masenom spektrometrijom“  
**Mentor:** prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 02/03/2017.
- 2) **Kandidat:** Popović Dragana  
**Naziv teme:** „Određivanje mirtazapina u serumu metodom tečne hromatografije sa masenom spektrometrijom“  
**Mentor:** prof.dr Vesna Matović, rad odbranjen 22/12/2017.

## **6. Socijalna farmacija**

- 1) **Kandidat:** Milošević Georgiev Andrijana  
**Naziv teme:** „Kvalitet i odgovorna upotreba lekova iz režima hladnog lanca u zdravstvenim ustanovama“  
**Mentor:** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 26/06/2017.

## **7. Farmaceutska informatika**

- 1) **Kandidat:** Bojić Vedrana  
**Naziv teme:** „Inhibitori protonske pumpe“  
**Mentor:** prof.dr Aleksandra Novaković, rad odbranjen 19/01/2017.

## **8. Sanitarna hemija**

- 1) **Kandidat:** Peruničić-Lučić Marina  
**Naziv teme** „Određivanje sadržaja etanola u tečnim dijetetskim suplementima HPLC tehnikom“  
**Mentor:** prof.dr Brižita Đorđević, rad odbranjen 16/06/2017.
- 2) **Kandidat:** Janković Milica  
**Naziv teme:** „Uticaj promene pH vrednost vrednosti rastvora na migraciju aluminijuma, magnezijuma i kalcijuma iz zeolita“  
**Mentor:** prof.dr Ivan Stanković, rad odbranjen 24/06/2017.

# **Spisak studenata koji su završili specijalističke akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini**

## **1. Industrijska farmacija**

Na specijalističkim akademskim studijama Industrijska farmacija ukupno je odbranjeno 16 završnih radova:

- 1) **Kandidat:** Davinić Bojana  
**Naziv teme:** „Kompjuterski sistemi u farmaceutskoj industriji: značaj i regulatorni zahtevi“  
**Mentor:** doc.dr Bojan Čalija, rad odbranjen 10/02/2017.
- 2) **Kandidat:** Krstić Sandra  
**Naziv teme:** „Značaj očuvanja i upravljanje integritetom podataka u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor,** doc.dr Jelena Đuriš, rad odbranjen 10/02/2017.
- 3) **Kandidat:** Bojović Anica  
**Naziv teme:** „Uloga reverznog inženjeringu u razvoju generičkih formulacija lekova“  
**Mentor** prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 25/04/2017.
- 4) **Kandidat:** Pikula Milana  
**Naziv teme:** „Primena postupka sušenja raspršivanjem u farmaciji“  
**Mentor** doc.dr Ivana Aleksić, rad odbranjen 28/04/2017.
- 5) **Kandidat:** Popović Dubravka  
**Naziv teme:** „Interne provere kao deo sistema obezbeđenja kvaliteta u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor** doc.dr Bojan Čalija, rad odbranjen 30/05/2017.
- 6) **Kandidat:** Marin Sanja  
**Naziv teme:** „Elektronski oblik opšteg tehničkog dokumenta (eCTD),“  
**Mentor** prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 22/06/2017.
- 7) **Kandidat:** Mitrović Jovanka  
**Naziv teme:** „Koprocesovani ekscipijensi u izradi tableta“  
**Mentor** prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 28/08/2017.

- 8) **Kandidat:** Milakov Tijana  
**Naziv teme:** „Način upisa i sadržaj zahteva za upis, izmenu, dopunu ili obnovu upisa medicinskog sredstva u Registar medicinskih sredstava, kao i brisanje medicinskog sredstva iz Registra“  
**Mentor** prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 01/09/2017.
- 9) **Kandidat:** Bjelogrlić Dragica  
**Naziv teme:** „Scale-up i transfer tehnologija kao deo farmaceutskog sistema kvaliteta“  
**Mentor** doc.dr Jelena Đuriš, rad odbranjen 01/09/2017.
- 10) **Kandidat:** Damnjanović Ivana  
**Naziv teme:** „Primena Lean Six Sigma-metodologije u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor** prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 09/12/2017.
- 11) **Kandidat:** Bobić Jovanka  
**Naziv teme:** „Dobra proizvođačka praksa i standardizacija u proizvodnji ekscipijenasa“  
**Mentor** doc.dr Jelena Đuriš, rad odbranjen 26/09/2017.
- 12) **Kandidat:** Stanković Nina  
**Naziv teme:** „Pregled tehnologija za poboljšanje biološke raspoloživosti fenofibrata, ritonavira, ciklosporina A i aprepitant“  
**Mentor** prof.dr Jelena Paročić, rad odbranjen 29/09/2017.
- 13) **Kandidat:** Savić Dušica  
**Naziv teme:** „Prikaz procesa liofilizacije u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor** prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 27/09/2017.
- 14) **Kandidat:** Roganović Sonja  
**Naziv teme:** „Primena upravljanja rizicima u organizaciji i sprovodenju inspekcija u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor** doc.dr Jelena Đuriš, rad odbranjen 29/09/2017.
- 15) **Kandidat:** Nikolić Aleksandar  
**Naziv teme:** „Sistemi za proizvodnju, čuvanje i distribuciju vode u farmaceutskoj industriji“  
**Mentor** doc.dr Bojan Čalija, rad odbranjen 27/09/2017.
- 16) **Kandidat:** Barbulović Ljubica  
**Naziv teme:** „Zahtevi dobre distributivne prakse“  
**Mentor** prof.dr Zorica Đurić, rad odbranjen 28/09/2017.

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

Na specijalističkim akademskim studijama Farmaceutski menadžment i marketing ukupno je odbranjeno 15 završnih radova:

- 1) **Kandidat:** Vasić Branislav  
**Naziv teme:** „Uticaj medija na korišćenje proizvoda za smanjenje telesne mase“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 23/06/2017.
- 2) **Kandidat:** Čupić Vladimir  
**Naziv teme:** „Značaj marketinških aktivnosti i motivacioni pristup u prevenciji dijabetesa“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 23/06/2017.
- 3) **Kandidat:** Karas Uroš  
**Naziv teme:** „Profesionalni identitet farmaceuta i konflikti interesa u farmaciji“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 23/06/2017.
- 4) **Kandidat:** Lekić Igor  
**Naziv teme:** „Ispitivanje opšte percepcije, ponašanja i stavova zdravstvenih radnika na temu koriđenja digitalnih tehnologija u sistemu zdravstvene zaštite“  
**Mentor** prof.dr Valentina Marinković, rad odbranjen 26/06/2017.
- 5) **Kandidat:** Stojanović Ksenija  
**Naziv teme:** „Nova marketing strategija u brendiranju čajeva iz proizvodnog programa Instituta za proučavanje lekovitog bilja“ Dr Josif Pančić „,  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 26/06/2017.
- 6) **Kandidat:** Radaković Marica  
**Naziv teme:** „Apotekarska praksa u samomedikaciji kod tegoba koštano-zglobnog sistema“  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 13/07/2017.
- 7) **Kandidat:** Pecikoza Miloš  
**Naziv teme:** „Integracijski rast farmaceutskih kompanija - slučaja studija“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 31/08/2017.

- 8) **Kandidat:** Hristov Jovana  
**Naziv teme:** „Primena emocionalnog marketinga u farmaceutskoj industriji - slučaja analiza“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 30/08/2017.
- 9) **Kandidat:** Šetrajčić-Tomić Ana  
**Naziv teme:** „Menadžment kategorije dijetetskih suplemenata - korelacija apoteke prometa, informisanosti i racionalnosti upotrebe u opštoj populaciji“  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 29/08/2017.
- 10) **Kandidat:** Aleksandrović Milena  
**Naziv teme:** „Upravljanje rizikom u distribuciji lekova iz režima hladnog lanca - slučaja studija“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 31/08/2017.
- 11) **Kandidat:** Danilović Slađana  
**Naziv teme:** „Transport lekova i medicinskih sredstava bespilotnom letilicom“  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 29/08/2017.
- 12) **Kandidat:** Farkaš Katarina  
**Naziv teme:** „Ispitivanje znanja, stavova i iskustava zdravstvenih profesionalaca o farmako vigilanci“  
**Mentor** doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 27/09/2017.
- 13) **Kandidat:** Stakić Miloš  
**Naziv teme:** „Tržišna niša - lekovi i dijetetski suplementi u prevenciji i lečenju sindroma policističnih jajnika (SPCJ) - slučaja studija“  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 17/01/2017.
- 14) **Kandidat:** Trifković Tanja  
**Naziv teme:** „Izrada i primena Vodiča u praksi farmaceuta - primer: Vodič za hitnu kontracepciju“  
**Mentor** prof.dr Ljiljana Tasić, rad odbranjen 23/01/2017.
- 15) **Kandidat:** Radunović Vesna  
**Naziv teme:** „Poslovna etika u profesionalnom radu zdravstvenih radnika u apoteci“  
**Mentor** prof.dr Dušanka Krajnović, rad odbranjen 25/04/2017.

### **3. Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa**

Na specijalističkim akademskim studijama Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa ukupno je odbranjeno 17 završnih radova:

- 1) **Kandidat:** Zeljković Danijela  
**Naziv teme:** „Analiza prometa lekova ROZ grupe (lekovi koji se primenjuju u opstruktivnoj plućnoj bolesti) u toku perioda 2012.-2015. godine“  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25/02/2017.
- 2) **Kandidat:** Zeljković Bojan  
**Naziv teme:** „Regulatorni okvir farmakovigilance u Srbiji sa osrvtom na GVP u EU“  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25/02/2017.
- 3) **Kandidat:** Marinković Ana  
**Naziv teme:** „Analiza prometa lekova ROZ grupe (lekovi koji se primenjuju u opstruktivnoj plućnoj bolesti) u toku perioda 2012.-2015. godine“  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25/02/2017.
- 4) **Kandidat:** Pažin Biljana  
**Naziv teme:** „Regulatorni okvir farmakovigilance u Srbiji sa osrvtom na GVP u EU“  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25/02/2017.
- 5) **Kandidat:** Stojanović Suzana  
**Naziv teme:** „Regulatorni okvir farmakovigilance u Srbiji sa osrvtom na GVP u EU“  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 25/02/2017.
- 6) **Kandidat:** Rosić Kristina  
**Naziv teme:** „Analiza potrošnje antidepresiva izdatih na recept i procena troškova u lečenju depresije“  
**Mentor** prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 23/03/2017.
- 7) **Kandidat:** Bikicki Marija  
**Naziv teme:** „Analiza uticaja snabdevenosti tržišta na maksimalno odobrenu cenu lekova koji se izdaju na teret Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje - primer iz prakse“  
**Mentor** doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 21/07/2017.

- 8) **Kandidat:** Ćetković Danka  
**Naziv teme:** „ Analiza uticaja snabdevenosti tržišta na maksimalno odobrenu cenu lekova koji se izdaju na teret Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje - primer iz prakse“  
**Mentor** doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 21/07/2017.
- 9) **Kandidat:** Erić Marija  
**Naziv teme:** „ Analiza uticaja snabdevenosti tržišta na maksimalno odobrenu cenu lekova koji se izdaju na teret Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje - primer iz prakse“  
**Mentor** doc.dr Marina Odalović, rad odbranjen 21/07/2017.
- 10) **Kandidat:** Žorić Filip  
**Naziv teme:** „ Farmakoekonomska evaluacija primene JAK inhibitora u terapiji primarne mijelofibroze u Republici Srbiji ”  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 26/09/2017.
- 11) **Kandidat:** Stojanović Miloš  
**Naziv teme:** „ Troškovi lečenja cistične fibroze primenom kolistimetatnatrijum „  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 27.09.2017.
- 12) **Kandidat:** Adrović Selma  
**Naziv teme:** „ Farmakoekonomska evaluacija terapije hiperlipidemije primenom inhibitora HMG-CoA reduktaze u Hrvatskoj, Italiji, Sloveniji i Srbiji”  
**Mentor** doc. dr Dragana Lakić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 13) **Kandidat:** Radosavljević Ana  
**Naziv teme:** „ Start up faza kliničkih ispitivanja u zemljama u regionu (Slovenija, Hrvatska, Bosna i Hercegovina i Srbija)”  
**Mentor** prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 28/09/2017.
- 14) **Kandidat:** Bošnjak Dragan  
**Naziv teme:** „ Primena risk management plana u Republici Srbiji”  
**Mentor** doc.dr Dragana Lakić, rad odbranjen 30/09/2017.
- 15) **Kandidat:** Vignjević Vesna  
**Naziv teme:** „ Analiza kvaliteta života pacijenata obolelih od dijabetesa”  
**Mentor** prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 29/09/2017.

- 16) **Kandidat:** Niketić Marko  
**Naziv teme:** „Analiza kvaliteta života pacijenata obolelih od dijabetesa“  
**Mentor** prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 29/09/2017.
- 17) **Kandidat:** Maksić Ana  
**Naziv teme:** Impetigo - terapijski izbori za lokalnu primenu i njihov uticaj na budžet RFZO „  
**Mentor** prof.dr Nataša Bogavac-Stanojević, rad odbranjen 29/11/2017.

#### **4. Kozmetologija**

Na specijalističkim akademskim studijama Kozmetologija ukupno je odbranjeno 20 završnih radova:

- 1) **Kandidat:** Denić Dragana  
**Naziv teme:** „Efekti anti-age kozmetičkih proizvoda - dokazi i tvrdnje“  
**Mentor** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 08/05/2017.
- 2) **Kandidat:** Dajković Darinka  
**Naziv teme:** „Formulacija kozmetičkih proizvoda za depilaciju“  
**Mentor** doc.dr Ljiljana Đekić, rad odbranjen 19/05/2017.
- 3) **Kandidat:** Radonjić Nataša  
**Naziv teme:** „Vitamini u kozmetičkim proizvodima-savremeni stavovi“  
**Mentor** prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30/05/2017.
- 4) **Kandidat:** Ivančević Slađana  
**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi i farmaceutski preparati namenjeni koži sa atopijskim dermatitisom“  
**Mentor** prof.dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 02/06/2017.
- 5) **Kandidat:** Nešović-Borisavljević Dubravka  
**Naziv teme:** „Ulje semena nara (Punica granatum Nar) ulje semenki) i argana (Argonia Spinasa palminom ulju) - karakteristike i primena u kozmetičkim proizvodima“  
**Mentor** prof.dr Jela Milić, odbranjen 06/07/2017.
- 6) **Kandidat:** Brkljač Miljana  
**Naziv teme:** „Salicilna kiselina u kozmetičkim proizvodima i dermatološkim preparatima - savremeni stavovi i praksa“  
**Mentor** prof.dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 06/07/2017.

- 7) **Kandidat:** Jelisić Slavica  
**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi sa emolijentnim delovanjem - sastoјci i preporuke za primenu“  
**Mentor** prof.dr Gordana Vučeta, rad odbranjen 06/07/2017.
- 8) **Kandidat:** Javorac Branka  
**Naziv teme:** „Pregled propisa / protokola za procenu stabilnosti kozmetičkih proizvoda koji se plasiraju na tržište Evropske unije“  
**Mentor** doc.dr Ljiljana Đekić, rad odbranjen 12/07/2017.
- 9) **Kandidat:** Petković Danijela  
**Naziv teme:** „Proizvodi za zaštitu od sunca namenjeni fotoosetljivoj i koži sklonoj fotoalergijskim reakcijama“  
**Mentor** doc.dr Danina Krajišnik, rad odbranjen 12/07/2017.
- 10) **Kandidat:** Stojković Ivana  
**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi za negu masne kože - izbor kozmetički aktivnih sastojaka“  
**Mentor** prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 31/08/2017.
- 11) **Kandidat:** Brkljač Tatjana  
**Naziv teme:** „Kozmetički proizvodi za masažu - karakteristike i primena“  
**Mentor** prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 21/09/2017.
- 12) **Kandidat:** Lacković Marija  
**Naziv teme:** „Karakteristike i primena boja i pigmenata u proizvodima dekorativne kozmetike“  
**Mentor** prof.dr Marija Primorac, rad odbranjen 19/09/2017.
- 13) **Kandidat:** Marjanović Vladimir  
**Naziv teme:** „Organski i prirodni kozmetički proizvodi za čišćenje / pranje kože i kose“  
**Mentor** prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30/09/2017.
- 14) **Kandidat:** Šinković Minja  
**Naziv teme:** „Aktivni sastojci iz grožđa (Vitis vinifera) karakteristike i primena u kozmetičkim proizvodima“  
**Mentor** prof.dr Jela Milić, rad odbranjen 25/09/2017.
- 15) **Kandidat:** Bojović Lidija  
**Naziv teme:** „Organski i prirodni kozmetički proizvodi - potreba za usaglašavanjem standarda“  
**Mentor** prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30/09/2017.

- 16) **Kandidat:** Zeljković Sonja  
**Naziv teme:** „Višenamenski proizvodi za dnevnu negu BB, CC i DD krem“  
**Mentor** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 17) **Kandidat:** Dimitrijević Tijana  
**Naziv teme:** „Fotoprotективни anti / age козметички производи за свакодневну негу коже“  
**Mentor** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 18) **Kandidat:** Lopatić Jelena  
**Naziv teme:** „Formulacija козметичких производа за осетљиву кожу“  
**Mentor** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 19) **Kandidat:** Krivokapić Milena  
**Naziv teme:** „Pristup formulaciji козметичких производа за njegu osjetljive kože“  
**Mentor** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 25/09/2017.
- 20) **Kandidat:** Tasić Tatjana  
**Naziv teme:** „Askorbinska kiselina i derivati u козметичким производима - osobine i mogućnosti primene“  
**Mentor** prof.dr Dragana Vasiljević, rad odbranjen 30/09/2017.

## 5. Puštanje leka u promet

4 kandidata je odbranilo projektni zadatak.

1. Večerkov-Vukmirović Snežana
2. Bjelovuk Aleksandra
3. Miletić Nevena
4. Novović Dragana

## 6. Biološki lekovi

Na specijalističkim akademskim studijama Biološki lekovi odbranjen je 1 završni rad:

- 1) **Kandidat:** Đukić Mirjana  
**Naziv teme:** „Biološki lekovi u terapiji melanoma“  
**Mentor** prof.dr Zorica Stojić-Vukanić, rad odbranjen 30/09/2017.

## **7. Farmakoterapija u farmaceutskoj praksi**

19 kandidata je završilo specijalističke akademske studije.

1. Đorđević Ana
2. Gavranović Ana
3. Ivanović Milica
4. Nikolov Vladimir
5. Erić Marijana
6. Savić Marija
7. Kečenović Eva
8. Nikolić Ivana
9. Pavlović Jelena
10. Vasiljević Jelena
11. Petrović Nemanja
12. Popadić Sara
13. Nikolić Milica
14. Galfi Sonja
15. Bojović Maja
16. Matović Tijana
17. Kovačević Tamara
18. Kojić Olja
19. Petrović Ana

## **8. Toksikološka procena rizika od zagadivača životne sredine**

7 kandidata je završilo specijalističke akademske studije.

1. Stanković Dragana
2. Savić Dejan
3. Krnjajić Tamara
4. Kuburić Marina
5. Antić Milena
6. Obradović Branko
7. Krinulović Katarina

## **9. Biohemijkska dijagnostika**

Na specijalističkim akademskim studijama Biohemijkska dijagnostika odbranjeno je 12 završnih radova:

- 1) **Kandidat:** Jovanović Aleksandra  
**Naziv teme:** „Antifosfolipidni sindrom u trudnoći“  
**Mentor:** Prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 23/08/2017.
- 2) **Kandidat:** Popadić Branka  
**Naziv teme:** „Visoko senzitivni C-reaktivni protein kao inflamatorni marker kod kardiovaskularnih bolesnika“  
**Mentor:** Prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 29/09/2017.
- 3) **Kandidat:** Vujatov Ivana  
**Naziv teme:** „Uzroci neslaganja laboratorijskih nalaza tiroidnih hormona primenom različitih imunohemijskih testova treće generacije“  
**Mentor:** Prof.dr Aleksandra Topić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 4) **Kandidat:** Dostanić Ivana  
**Naziv teme:** „Specifičnosti laboratorijske dijagnostike u pedijatriji“  
**Mentor:** Prof.dr Aleksandra Topić, rad odbranjen 28/09/2017.
- 5) **Kandidat:** Arsenijević Ana  
**Naziv teme:** „Evaluacija algoritma u ispitivanju hematurije leukocituirje“  
**Mentor:** Prof.dr Violeta Dopsaj, rad odbranjen 27/04/2017.
- 6) **Kandidat:** Ninković-Bogdanović Jelena  
**Naziv teme:** „Biohemijski markeri akutnog odtečenja bubrega“  
**Mentor:** Doc.dr Jelena Vekić, rad odbranjen 14/07/2017.
- 7) **Kandidat:** Stojić Jovana  
**Naziv teme:** „Strukturne i funkcionalne promene HDL čestica u uremiji“  
**Mentor:** Prof.dr Vesna Kalimanovska-Spasojević, rad odbranjen 29/09/2017.
- 8) **Kandidat:** Vesković Sanja  
**Naziv teme:** „Značaj određivanja cistatina C za procenu bubrežne funkcije“  
**Mentor:** doc.dr Jelena Vekić, rad odbranjen 14/07/2017.

- 9) **Kandidat:** Lazić Bojana  
**Naziv teme:** „Povezanost koncentracije adiponektina lipidnog statusa kod osoba sa povećanom telesnom masom“  
**Mentor:** doc.dr Aleksandra Stefanović, rad odbranjen 24/10/2017.
- 10) **Kandidat:** Stoilković Kristina  
**Naziv teme:** „Određivanje koncentracije oksidativnog lipoproteina niske gustine i fosfolipaze A2 udružene sa lipoproteinom u proceni lipidnog statusa kod gojazne dece“  
**Mentor:** doc.dr Aleksandra Zeljković, rad odbranjen 04/09/2017.
- 11) **Kandidat:** Gojković Tamara  
**Naziv teme:** „Značaj određivanja holesterola i apololipoproteina B u malim, gustim LDL česticama kod pacijenata sa hroničnom boleću bubrega“  
**Mentor:** prof.dr Zorana Jelić-Ivanović, rad odbranjen 07/11/2017.
- 12) **Kandidat:** Dumić Dragana  
**Naziv teme:** „Ispitivanje veličine i raspodele LDL i HDL subfrakcija kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom“  
**Mentor:** doc.dr Jelena Vekić, rad odbranjen 25/12/2017.

### **Spisak odbranjenih doktorskih disertacija na Univerzitetu u Beogradu – Farmaceutskom fakultetu u 2017. godini**

U toku 2017. godine odbranjeno je 17 doktorskih disertacija (po programu 2006 i 2008) iz sledećih modula:

#### **1. Doktorske akademske studije - modul Farmaceutska hemija**

- 1) **Kandidat:** Savić Jelena  
**Naziv teme:** „Dizajniranje, sinteza, fizičko-hemijske i biološke karakteristike derivata  $\beta$ -hidroksi-  $\beta$ -arilakalinskih kiselina“  
**Mentor:** prof. dr Jasmina Brborač, prof.dr Sanda Dilber, rad odbranjen 15/09/2017.

- 2) **Kandidat:** Radulović Valentina  
**Naziv teme:** „Elektrohemisko proučavanje vareniklina i brimonidina, i razvoj elektroanalitičkih metoda za njihovo određivanje u različitim matriksima“  
**Mentor:** prof. dr Danica Agbaba, rad odbranjen 27/09/2017.
- 3) **Kandidat:** Shenger (Salem Mohamed) Musbah  
**Naziv teme:** „Primena veštačkih neuronskih mreža u građenju modela za predviđanje retencionog ponašanja i intenziteta odgovora masenog sprekotmetra u analizi odabranih azola i sartana metodom tečne hromatografije pod visokim pritiskom“  
**Mentor:** prof. dr Mira Zečević, rad odbranjen 13/04/2017.

## 2. Doktorske akademske studije - modul Farmaceutska tehnologija

- 1) **Kandidat:** Janićijević Jelena  
**Naziv teme:** „Karakterizacija prirodnih i modifikovanih dijatomita kao potencijalnih funkcionalnih materijala / ekscipijena za farmaceutsku primenu“  
**Mentor:** Prof.dr Jela Milić, Doc.dr Danina Krajišnik, rad odbranjen 16/03/2017.
- 2) **Kandidat:** Ćujić Nada  
**Naziv teme:** „Optimizacija ekstrakcije ploda aronije, Aronia melanocarpa (Michk), Eliot, mikroinkapsulacija ekstrakata metodama elektrostatičke ekstruzije i sušenjem raspršivanjem“  
**Mentor:** Prof.dr Svetlana Ibrić, rad odbranjen 26/05/2017.
- 3) **Kandidat:** Todosijević Marija  
**Naziv teme:** „Formulacija, fizičko-hemijska karakterizacija i biološka ispitivanja biokompatibilnih mikroemulzija za dermalnu i transdermalnu isporuku aceklofenaka“  
**Mentor:** Prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 24/10/2017.
- 4) **Kandidat:** Savić Sanela  
**Naziv teme:** „Parenteralne nanoemulzije sa slabo rastvorljivim psihofarmakološkim lekovima: formulacija, optimizacija i in vivo procena dispozicije“  
**Mentor:** Prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 05/12/2017.

### **3. Doktorske akademske studije - modul Medicinska biohemija**

- 1) **Kandidat:** Pijanović Marina

**Naziv teme:** „Longitudinalne promene parametara za procenu insulinske rezistencije, adipocitokina i markera formiranja kostiju kod zdravih negojaznih trudnica“

**Mentor:** prof.dr Slavica Spasić i doc.dr Aleksandra Stefanović, rad odbranjen 28/09/2017

### **4. Doktorske akademske studije - modul Bromatologija**

- 1) **Kandidat:** Michaličkova Danica

**Naziv teme:** „Uticaj suplementacije sojem Lactobacillus helveticus L10 na markere imunološkog i oksidativnog statusa vrhunskih sportista“

**Mentor:** prof.dr Brižita Đorđević, rad odbranjen 14/06/2017.

- 2) **Kandidat:** Jančić Dejan

**Naziv teme** „Tradicija korišćenja u ishrani, hemijske i nutritivne karakteristike samoniklog i gajenog lista žućenice (Asteraceae Cichorium intibus L.)“

**Mentor:** prof.dr Slađana Šobajić, rad odbranjen 30/09/2017.

### **5. Doktorske akademske studije - modul Farmakologija**

- 1) **Kandidat:** Stanić Dušanka

**Naziv teme:** „Uticaj oksitocina na aktivnost osovine hipotalamus - hipofiza - nadbubreg i ponašanje pacova“

**Mentor:** prof.dr Vesna Pešić, rad odbranjen 31/08/2017.

- 2) **Kandidat:** Batinić Bojan

**Naziv teme:** „Uticaj modulacije GABA<sub>A</sub> receptora koji sadrže α5 podjedinicu na promene ponašanja pacova prenatalno izloženih dejstvu lipopolisaharida“

**Mentor:** prof.dr Miroslav Savić, rad odbranjen 28/09/2017.

- 3) **Kandidat:** Rizvić Eldina

**Naziv teme:** „In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simptomimetikalerimazolina“

**Mentor:** prof.dr Miroslav Savić, rad odbranjen 12/05/2017.

## **6. Doktorske akademske studije - modul Toksikologija**

- 1) **Kandidat:** Begić Aida

**Naziv teme:** „Interferencija tiolnih grupa metabolita disulfirama sa glutationskim odgovorom na oksidativni stres indukovani kadmijumom i / ili alkoholom u jetri pacova“

**Mentor:** prof.dr Mirjana Đukić i prof.dr Milica Ninković, rad odbranjen 15/06/2017.

- 2) **Kandidat:** Durić Ana

**Naziv teme:** „Efekat disulfirama na mehanizme reproduktivne subakutne toksičnosti etanola i / ili kadmijuma kod mužjaka pacova“

**Mentor:** prof.dr Mirjana Đukić i viši naučni saradnik Ivana Stevanović, rad odbranjen 28/09/2017.

## **7. Doktorske akademske studije - modul Kozmetologija**

- 1) **Kandidat:** Filipović Mila

**Naziv teme:** „Kozmetičke emulzije na bazi prirodnog alkil poliglukozidnog emulgatora liposom-inkapsuliranim sa biljnim matičnim ćelijama: proučavanje fenomena na granici faza i biofizičkog merenja na koži“

**Mentor:** prof.dr Snežana Savić, rad odbranjen 10/10/2017.

## **8. Doktorske akademske studije – Farmakognozija**

- 1) **Kandidat:** Ahmed Mohamed (Omar) Eihab

**Naziv teme:** „Uporedna analiza sastava, antimikrobne, antioksidantne i spazmolitičke aktivnosti etarskih ulja Cimbopogon nervatus (Hebst.)

Chiov. I schoenanthus Cimbopogon (L) Spreng (Poaceae) iz Sudana „

**Mentor:** prof.dr Nada Kovačević, rad odbranjen 20/03/2017.

## **Spisak specijalista kojima je dodeljeno zvanje primarijus u 2017. godini**

1) Dr sci. Nina Dragičević, specijalista farmaceutske tehnologije

2) mr sci. Vesna Vuković Dejanović, specijalista medicinske biohemije