

# FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5

OSREDNJA TEMA:  
TRENDI  
V RAZVOJU  
FARMACEVTSKE  
TEHNOLOGIJE

# SREČNO 2025

## JANUAR

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

## FEBRUAR

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	

## MAREC

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

## APRIL

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

## MAJ

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

## JUNIJ

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

## JULIJ

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

## AVGUST

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

## SEPTEMBER

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

## OKTOBER

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

## NOVEMBER

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

## DECEMBER

NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

VAM ŽELI

Slovensko farmacevtsko društvo



ODGOVORNA UREDNICA:  
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:  
Dunja Urbančič

TEHNIČNA UREDNICA:  
Nina Kočever Glavač

GOSTUJOČA UREDNICA:  
Mirjana Gašperlin

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin  
Marjetka Korpar  
Mitja Kos  
Anja Pišlar  
Andrea Šetina  
Matjaž Tuš  
Tomaž Vovk  
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:  
Matejka Cvirn Novak  
Mirjana Gašperlin  
Sara Kenda  
Smiljana Milošev Tuševljak  
Janez Mravljak  
Helena Pavšar  
Aljaz Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /  
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:  
Slovensko farmacevtsko društvo,  
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana  
T.: +386 (01) 569 26 01  
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:  
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.  
Letna naročnina je 70 EUR.  
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM  
Fotografija na naslovnici: Shutterstock  
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih periodičnih znanstvenih publikacij.

Pred vami je letošnja zadnja številka Farmacevtskega vestnika, ki jo je prvič uredila nova glavna urednica, asist. dr. Dunja Urbančič. Najlepše se zahvaljujemo dosedanji glavni urednici izr. prof. dr. Nini Kočever Glavač za njeno dolgoletno predano delo.

Tematika tokratne številke je usmerjena v novosti na področju razvoja farmacevtske tehnologije. Predstavljeni so mukoadhezivni filmi, ki kljub številnim prednostim še vedno niso dosegli večjega preboja na trg. Zaradi vse večjega števila kompleksnih zdravilnih učinkovin, predvsem proteinskih, je liofilizacija pogosta metoda izdelave zdravil. Razvoj izdelka z vgrajeno kakovostjo (QbD) povečuje potrebo po zanesljivih metodah vrednotenja kritičnih lastnosti liofilizatov in medprocesne kakovosti, kar je tema enega izmed prispevkov. Organi na čipu? Ni znanstvena fantastika, pač pa sodoben pristop vrednotenja nanozdravil, ki zajema gojenje različnih celic v tridimenzionalnem okolju v pretočnem sistemu. Izjemno zanimivi so tudi probiotiki, ki prispevajo k ponovni vzpostavitvi mikrobiotskega ravnotežja na koži in sluznicah. Intenzivno se raziskujejo probiotiki nove generacije, ki veliko obetajo pri preprečevanju in zdravljenju nekaterih infekcijskih in vnetnih bolezni.

Al prav se piše kaša ali kasha, se je spraševal že naš največji poet. Njegovo vprašanje sta v naslovu prispevka o slovenski farmacevtski terminologiji parafrazirala avtorja enega izmed prispevkov. Čeprav se v današnjem hitrem življenjskem tempu, ko je vse na dosegu enega klika, morda zdi vprašanje o slovenski terminologiji asinhrono, pa je izjemno pomembno tako za razvoj stroke kot za ohranitev slovenskega jezika.

Tehnološko obarvana tematika te številke ni izbrana naključno – v letošnjem decembru namreč praznuje zaslužna profesorica dr. Jelka Šmid - Korbar častitljiv življenjski jubilej – devetdesetletnico. Številne izmed nas je kot dolgoletna visokošolska učiteljica vpeljala v skrivnosti oblikovanja zdravila in s ponosom nadaljujemo njeno delo. Izjemno dragoceno je tudi pričevanje naših kolegov iz industrije, kako je s svojo vizijo, odločnostjo in karizmatičnostjo prepoznava zanimiva raziskovalna področja, jih prenašala v naše okolje in tako so prispevala k uspehom slovenske farmacevtske industrije.

Vabimo vas, da poleg društvenih novic in novic iz sveta farmacije preberete prepis pogovora z Nobelovim nagrajencem sirom Gregoryjem Paulom Winterjem, enim najvplivnejših strokovnjakov na področju biotehnologije.

Želimo vam lep preostanek letošnjega leta, v prihajajočem letu pa naj vas spremljajo zdravje, uspehi in neizmerna radovednost.

prof. dr. Mirjana Gašperlin, gostujoča urednica  
prof. dr. Mojca Kerec Kos, odgovorna urednica



## VSEBINA / CONTENT

### PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 339** Blaž Grilc  
Tehnološki vidiki mukoadhezivnih filmov za bukalno aplikacijo zdravilnih učinkovin  
*Technological aspects of mucoadhesive films for buccal application of drugs*
- 347** Matija Pečnik, Maja Bjelošević Žiberna, Rok Dreu, Pegi Ahlin Grabnar  
Pregled metod za optimizacijo procesa liofilizacije in vrednotenje liofilizatov  
*Overview of methods for optimising the lyophilisation process and evaluation of lyophilisates*
- 357** Klemen Kirbus, Lovro Žiberna, Petra Kocbek  
Organi na čipu in njihov potencial pri vrednotenju nanodostavnih sistemov  
*Organs-on-a-chip and their potential in characterization of nanodelivery systems*
- 367** Nina Katarina Grilc, Špela Zupančič, Julijana Kristl  
Napredek in izzivi v razvoju živih bioterapevtskih izdelkov  
*Progress and challenges in the development of living biotherapeutic products*

### STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 375** Franc Vrečer, Aleš Rotar  
Pogled na delo in prispevek prof. dr. Jelke Šmid - Korbar k razvoju slovenske farmacevtsko-tehnološke stroke skozi oči farmacevtske industrije  
*The work and contribution of Prof. Dr. Jelka Šmid - Korbar to the development of Slovenian pharmaceutical technology profession through the eyes of the pharmaceutical industry*
- 381** Marjeta Humar, Aleš Obreza  
Ali' prav se reče kristalen ali „kristaliničen“?  
*Is it correct to say crystalline or "crystallinic"?*
- 389** Marko Hawlina, Petra Schollmayer  
Najpogostejša vprašanja v zvezi z očmi, s katerimi se pri svojem delu srečujejo farmacevti  
*The most common eye-related questions that pharmacists encounter in their work*

### INTERVJU / INTERVIEW

- 396** Anja Pišlar, Mojca Lunder, Tomaž Bratkovič  
Pogovor z Nobelovim nagrajencem sirom Gregoryjem Paulom Winterjem  
*Focus on what truly matters: Interview with Sir Gregory Paul Winter*

### NOVICE IZ SVETA FARMACIJE IN DRUŠTVENE VESTI

# TEHNOLOŠKI VIDIKI MUKOADHEZIVNIH FILMOV ZA BUKALNO APLIKACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

## TECHNOLOGICAL ASPECTS OF MUCOADHESIVE FILMS FOR BUCCAL APPLICATION OF DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Blaž Grilc

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [blaz.grilc@ffa.uni-lj.si](mailto:blaz.grilc@ffa.uni-lj.si)

### POVZETEK

Zamisel o absorpciji zdravilnih učinkovin skozi bukalno sluznico je bila predstavljena že pred desetletji. Številni raziskovalci aktivno razvijajo formulacije, ki se oprimejo ustne sluznice in sprostijo zdravilno učinkovino. S takšnim načinom dostave lahko skrajšamo čas do nastopa učinka zdravila. Z bukalno aplikacijo se lahko izognemo metabolizmu prvega prehoda preko takojšnje absorpcije zdravilne učinkovine v sistemski krvni obtok. To je zanimivo s stališča povečanja biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin. Kljub številnim prednostim teh farmacevtskih oblik večjega preboja na trgu še nismo zaznali, saj je trenutno na voljo le približno deset zdravil v obliki bukalnih filmov. V članku predstavljamo bukalne filme in pomožne snovi ter tehnološke načine njihove izdelave.

### KLJUČNE BESEDE:

bukalni film, pomožne snovi, tehnološki razvoj, pregled trga

### ABSTRACT

The idea of absorbing active ingredients through the oral mucosa was introduced decades ago. Many researchers are actively developing formulations that adhere to the oral mucosa and release the active ingredient. This method of administration can reduce the time it takes for the drug to take effect. With buccal administration, we can avoid first-pass metabolism due to the immediate absorption of the drug into the systemic circulation. This is interesting from the point of view of increasing the bioavailability of active ingredients. Despite the many advantages of these dosage forms, we have not yet seen a major breakthrough in the market as only about ten drugs are currently available in the form of buccal films. In this article, we present buccal films and excipients as well as technological methods for their production.

### KEY WORDS:

buccal films, excipients, technological development, market research



# 1 UVOD

Bukalni filmi so farmacevtske oblike, namenjene oralni dostavi zdravilnih učinkovin. Evropska farmakopeja jih uvršča pod krovno monografijo: »Oralne farmacevtske oblike« (angl. *Oromucosal preparations*) in podskupino: »Mukoadhezivne farmacevtskih oblike« (angl. *Mucoadhesive preparations*) (1). Bukalne filme apliciramo na bukalno sluznico, ki se je oprimejo, nabrekajo in sprostijo zdravilno učinkovino. Navadno želimo doseči, da se zdravilna učinkovina absorbira skozi bukalno sluznico v sistemski krvni obtok. Nekateri bukalni filmi so lahko namenjeni tudi lokalni dostavi zdravilne učinkovine v ustno votlino, npr. za lokalno zdravljenje različnih okužb (2). Njihova skupna lastnost je, da vsebujejo mukoadheziven polimer, ki se močno oprime sluznice in ohranja tesen stik med sluznico in zdravilno učinkovino. Polimer podaljša čas zadrževanja zdravilne učinkovine na bukalni sluznici. V polimernem nosilcu je zdravilna učinkovina enakomerno razporejena ali pa je prisotna le na površini filma, ki je v stiku s sluznico. Zaradi svojih majhnih dimenzij, ki navadno ne presegajo  $30 \times 20 \times 0,5$  mm, so bukalni filmi med pacienti dobro sprejeti (3). Lahko so sestavljeni iz enega ali več slojev, odvisno od namena in funkcije dostavnega sistema. Z dodatnimi sloji lahko vplivamo na hitrost in usmerimo sproščanje zdravilne učinkovine proti sluznici (4).

Bukalnih filmov ne smemo zamenjevati z rodisperzibilnimi filmi, saj ti ne spadajo v skupino mukoadhezivnih farmacevtskih oblik. Njihova lastnost je, da v ustih hitro razpadejo in sprostijo zdravilno učinkovino ter se zadržijo v ustni votlini le kratek čas (1).

## 1.1 PREDNOSTI BUKALNIH FILMOV

Velika prednost bukalnih filmov pred peroralnimi farmacevtskimi oblikami je absorpcija zdravilne učinkovine skozi bukalno sluznico neposredno v sistemski krvni obtok. Zdravilna učinkovina se lahko izogne metabolizmu prvega prehoda in posledično je lahko njena biološka uporabnost višja kot po peroralni aplikaciji (5). Seveda moramo upoštevati, da je permeabilnost bukalne sluznice nižja od permeabilnosti črevesne sluznice. Velika prednost bukalnih filmov je v hitrem začetku delovanja zdravila. Učinek lahko nastopi že nekaj minut po aplikaciji (6). Bukalna aplikacija je bolj prijazna do pacientov, ki trpijo za funkcionalno ali psihološko disfagijo, saj bukalnih filmov ni treba pogoltniti (7). Bukalne filme apliciramo brez dodatka vode, kar je

ugodno za paciente, ki ne smejo prekomerno uživati tekočin (8). Hrana na absorpcijo skozi bukalno sluznico manj vpliva, kot na absorpcijo skozi črevesno sluznico (9). To je velika prednost, saj pri vnosu zdravilne učinkovine nismo omejeni z napolnjenostjo želodca, kar predstavlja večjo svobodo pri načrtovanju jemanja terapije.

## 1.2 SLABOSTI BUKALNIH FILMOV

Med slabosti bukalnih filmov spadajo različne omejitve pri formuliranju, izdelavi in karakterizaciji tovrstnih farmacevtskih oblik. Splošno velja, da v bukalni film velikosti  $20 \times 30 \times 0,5$  mm ne moremo vgraditi več kot 40 mg zdravilne učinkovine, torej so primerni le za vgrajevanje zdravila z manjšimi terapevtskimi odmerki. Zdravilne učinkovine, ki se počasi absorbirajo skozi bukalno membrano, niso primerne za tovrstno aplikacijo. Podobno velja za zdravilne učinkovine, ki dražjo sluznico (6). Potreben čas za izdelavo bukalnega filma je daljši, v primerjavi z izdelavo tablet s postopkom direktnega stiskanja. Bukalni filmi so izdelani iz polimerov, ki vsebujejo relativno velik delež vode, da ohranjajo svoje mehanske lastnosti. Posledično je takšna farmacevtska oblika bolj izpostavljena dejavnikom tveganja za mikrobiološko, kemijsko in fizikalno nestabilnost. Za zaščito izdelka je zato ključen izbor primerne ovojnine (10).

# 2 SESTAVA BUKALNIH FILMOV

## 2.1 NOSILNI POLIMERI

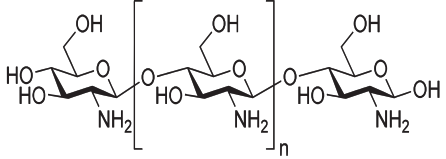
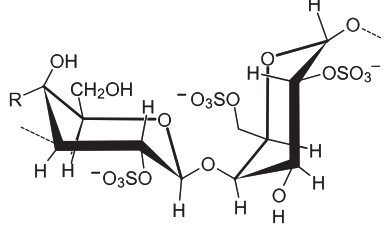
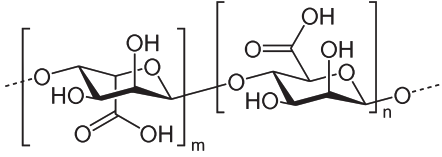
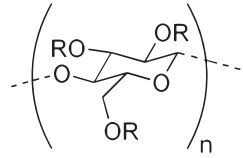
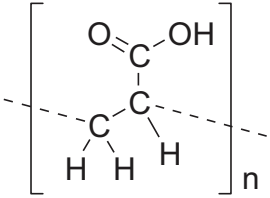
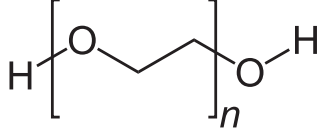
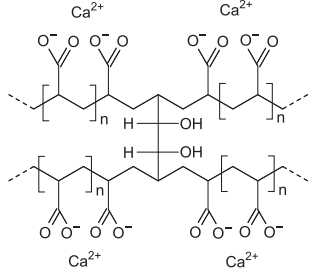
Izbira primerne polimera je ključna za izdelavo ustreznega bukalnega filma. Nosilni polimer je komponenta bukalnega filma z največjim masnim deležem. Ta za organizem ne sme predstavljati tveganja in izkazovati dražilnih ter toksičnih lastnosti čez celoten čas zdravljenja z uporabo bukalnih filmov. Uporabljeni polimeri ne smejo povzročati okužb ustne votline (11). Večina polimerov, primernih za uporabo na bukalni sluznici je hidrofilnih, nekateri med njimi tvorijo hidrogel (3). Ločimo kationske, anionske in neionske polimere (12). V primeru, da želimo vplivati na sproščanje zdravilne učinkovine, moramo izbrati primeren nosilni polimer. Sproščanje lahko upočasnimo z izbiro počasi raztapljajočega polimera. Hitrost nabrekanja polimera vpliva na jakost mukoadhezije, s čimer je povezan tudi čas zadrževanja bukalnega filma na sluznici (13). Primeri mukoadhezivnih polimerov so zbrani v preglednici 1.

Preglednica 1: Primeri nosilnih polimerov za izdelavo bukalnih filmov (3, 11).

Table 1: Examples of carrier polymers for the production of buccal films (3, 11).

Mukoadhezivni polimer	Lastnosti	Monomerna enota
Agar	neionski polimer slabo nabreka, slabo mukoadheziven	
Guar gumi	neionski polimer srednje dobro nabreka, dobro mukoadheziven	
Hialuronska kislina	slabo mukoadheziven nabreka v vodi in tvori gel	
Hidroksipropil celuloza (HPC)	neionski polimer, hitreje nabreka v kombinaciji z etil celulozo, srednje dobro mukoadheziven	
Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)	neionski polimer, močno nabreka, srednje dobro mukoadheziven	
Hidroksietil celuloza (HEC)	neionski polimer, nabrekajoč polimer, ki hitro erodira, slabo mukoadheziven	



<p>Hitosan</p>	<p>kationski polimer, dobro do srednje dobro nabreka, zelo dobro mukoadheziven</p>	
<p>Karagenan tip λ</p>	<p>anionski polimer, slabo nabreka, srednje dobro mukoadheziven</p>	
<p>Natrijev alginat</p>	<p>anionski polimer, hitro nabreka, zelo dobro mukoadheziven</p>	
<p>Natrijeva karboksimetil celuloza (Na-CMC)</p>	<p>anionski polimer, hitro in močno nabreka, ne doseže platoja nabrekanja, dobro mukoadheziven</p>	 <p>R = H or CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H</p>
<p>Poliakrilna kislina</p>	<p>anionski polimer, zelo dobro mukoadheziven</p>	
<p>Polietilen oksid (PEO)</p>	<p>neionski polimer, mukoadhezija narašča z molekulsko maso</p>	
<p>Polikarbofil</p>	<p>anionski polimer, srednje dobro nabreka, zelo dobro mukoadheziven</p>	



Polimetakrilati	slabo nabreka, slabo mukoadheziven razen v obliki soli	
Kopolimer mlečne in glikolne kisline (PLGA)	neionski polimer, hitro nabreka	
Polivinilalkohol (PVA)	neionski polimer, srednje nabreka, srednje mukoadheziven	
Polivinilpirolidon (PVP)	neionski polimer, dobro nabreka, uporabljen kot dodatek za izboljšanje mukoadhezije	

## 2.2 MEHČALA

Mehčala po svoji funkciji znižajo temperaturo steklastega prehoda polimera in izboljšajo njegove mehanske lastnosti (14). Bukalni filmi vsebujejo določen delež vlage, da ohranijo gibljivost in elastičnost. Formulacije s prenizkim deležem vode postanejo krhke. Primeri mehčal so glicerol, polietilnglikoli, propilenglikoli, sorbitol, ricinusovo olje, dietilftalat, triacetin, tributilcitrat in trietilcitrat (10). Običajna vsebnost mehčal znaša med 1–30 % glede na suho maso polimera (15).

## 2.3 POSPEŠEVALA ABSORPCIJE

Idealno pospeševalo absorpcije je pomožna snov, ki izboljša permeabilnost zdravilne učinkovine ali hitrost njene absorpcije in ne povzroča poškodb na epiteliju sluznice (16). Pospeševala absorpcije delujejo tako, da se vrinejo v medcelične stike v sluznici in lokalno porušijo njeno strukturo, tako izboljšamo prehod zdravilne učinkovine v centralni krvni obtok po medcelični poti. Najpogostejša pospeševala absorpcije so maščobne kisline, žolčne kisline, površinsko aktivne snovi in alifatski alkoholi (17).

## 2.4 ZDRAVILNA UČINKOVINA

V bukalni film lahko vgradimo do 30 % (m/m) zdravilne učinkovine. Njen delež je omejen predvsem s porušitvijo mehanske obstojnosti bukalnega filma. Dobro topne zdravilne učinkovine raztopimo v vodi skupaj s pomožnimi snovmi. Po sušenju lahko nastane trdna raztopina zdravilne učinkovine v filmu brez delcev. Pri izdelavi bukalnih filmov s slabo topnimi zdravilnimi učinkovinami nastanejo bukalni filmi z enakomerno porazdeljenimi ujetimi delci v polimernem ogrodju. Z velikostjo delcev zdravilne učinkovine vplivamo na njen profil sproščanja iz bukalnega filma. Zato je izrednega pomena, da uporabljamo delce primernih velikosti in oblik (18).

## 2.5 PREKRIVANJE OKUSA

Večina zdravilnih učinkovin ima grenak in neprijeten okus, zato je pomembno, da ga prekrijemo in tako izboljšamo sodelovanje pacientov pri zdravljenju z bukalnimi filmi. Prekrivanje slabega okusa zdravilne učinkovine je še posebej pomembno pri pediatričnih pacientih. Med pomožnimi snovmi za prekrivanje okusa največkrat uporabljamo sladila.

Uporabljamo lahko naravna ali umetna sladila. Primeri naravnih sladil so: saharoza, dekstroza, fruktoza, glukoza in maltoza. Umetna sladila, ki jih zasledimo v izdelkih so: saharin, ciklambat, aspartam, acesulfam-K, sukraloza, alitam in neotam ter različni poliolli (19, 20). Prekrivanja okusa zdravilne učinkovine pri bukalnih filmih lahko naslovimo tudi z mehanskimi pristopi. Nanos dodatnega sloja, na bukalni film, lahko prepreči sproščanje zdravilne učinkovine v smeri ustne votline. Zaščitni sloj je izdelan iz počasi raztapljajočega polimera, ki tvori mehansko pregrado med jezikom in zdravilno učinkovino ter tako prepreči zaznavanje njenega okusa (21).

## 2.6 STIMULIRANJE IZLOČANJA SLINE

V bukalne filme je pri slabše topnih zdravilnih učinkovinah smiselno dodati snovi, ki stimulirajo izločanje sline. Tako se poveča volumen tekočine, ki je na voljo za razpad bukalnega filma in raztapljanje zdravilne učinkovine. Primeri snovi, ki stimulirajo izločanje sline, so šibke kisline (citronska, jabolčna, mlečna, askorbinska in vinska kislina). Te snovi dodamo v bukalni film posamično ali v kombinaciji v 2–6 % (m/m) glede na maso suhega bukalnega filma (11).

## 2.7 OVOJNINA

Za ohranjanje lastnosti bukalnih filmov je ovojnina izrednega pomena. Migracijo vode iz bukalnega filma preprečujemo s posamičnim pakiranjem bukalnih filmov. Ovojina ščiti bukalni film tudi pred kisikom, svetlobo in mu nudi mehansko oporo (10). Za pakiranje bukalnih filmov navadno uporabljamo dvojni aluminijasti trak, ki je prevlečen s polimerom, ki omogoča vroče varjenje folije in preprečuje lepljenje bukalnih filmov na ovojnino (22).

# 3 NAČINI IZDELAVE BUKALNIH FILMOV

Bukalne filme lahko izdelujemo po štirih različnih metodah: z metodo ulivanja, metoda laminacije, metoda prostorskega tiskanja in metoda iztiskanja talin. Izbira metode je odvisna predvsem od lastnosti zdravilne učinkovine. V primeru toplotno občutljivih zdravilnih učinkovin bukalne filme izdelujemo z metodo ulivanja ali laminacije. Temperaturo sušenja primerno prilagodimo lastnostim zdravilne učinkovine. Me-

todo iztiskanja talin uporabimo za zdravilne učinkovine, ki so občutljive na prisotnost vode in dovolj obstojne, da pri povišani temperaturi ne razpadejo (3).

## 3.1 METODA ULIVANJA

Zdravilno učinkovino in pomožne snovi raztopimo v hlapnem topilu. Največkrat kot topilo uporabimo vodo, etanol ali aceton. Ko nastane homogena raztopina, jo razplinimo, da odstranimo mehurčke, ki so ujeti v viskozni raztopini (3). Raztopljeno maso nato ulijemo v kalup iz stekla, teflona ali polikarbonata in film posušimo. Pogoji sušenja so ključni za izdelavo bukalnega filma z želenimi lastnostmi (23). Ta metoda izdelave je primerna za toplotno občutljive zdravilne učinkovine, saj je mogoče sušiti bukalne filme pri nizki temperaturi in nizkem tlaku (24).

## 3.2 METODA LAMINACIJE

Metoda laminacije se od metode ulivanja raztopine bukalnega filma razlikuje le po nanašanju. Masa za izdelavo bukalnega filma se v tem primeru ne uliva v kalup, ampak se z ustreznim rezilom nanese po ravni površini nosilnega materiala. Z nastavitvijo razmika med nanašalnim rezilom in nosilnim materialom vplivamo na debelino nanosa bukalnega filma. Metoda laminacije je nadgradnja metode ulivanja in gre za pristop, ki je lažje prenosljiv na industrijsko raven izdelave bukalnih filmov. Angleška literatura ne ločuje med metodama laminacije in ulivanja. Obe tehniki opisuje izraz metoda ulivanja (angl. *solvent casting method*) (10).

## 3.3 IZTISKANJE TALIN

Izdelava bukalnih filmov z metodo iztiskanja talin temelji na mešanju osnovnih praškastih materialov ob prisotnosti visokih strižnih sil in povišane temperature. Pogoji v iztisnem kanalu zagotovijo, da se sestavine raztalijo in dobro premešajo. Nato se iztisnejo skozi matrico, ki je v primeru izdelave bukalnih filmov pravokotne oblike. S spreminjanjem dimenzije matrice odprtine vplivamo na velikost in debelino formulacije (25). Nastali podolgovati iztiskanec razrežemo na željeno dolžino tako, da je primerne velikosti za aplikacijo. Prednost te metode je izdelava bukalnih filmov brez uporabe topil, kar omogoča hitrejšo in bolj ekonomično izdelavo. Proces izdelave poteka pri temperaturah, višjih od 100 °C, kar lahko vpliva na fizikalno in kemijsko stabilnost zdravilne učinkovine (26).

### 3.4 PROSTORSKO TISKANJE BUKALNIH FILMOV

Tridimenzionalno oziroma prostorsko tiskanje bukalnih filmov poteka s pomočjo prostorskega tiskalnika. Poznamo več tehnik prostorskega tiskanja, vendar je za izdelavo bukalnih filmov najbolj primerna metoda ciljnega nalaganja (angl. *fused deposition modelling*). Pri tej metodi iztiskamo filament z zdravilno učinkovino in pomožnimi snovmi skozi segreto šobo. Talino filamenta nadzorovano nalagamo po plasteh in tako izdelamo bukalni film. Ta tehnologija omogoča izdelavo kompleksnih sistemov, ki jih s konvencionalnimi tehnikami težko izdelamo (27).

macevtskim oblikam, ki je namenjena drugi poti uporabe. V preglednici 2 so predstavljena zdravila v obliki bukalnih filmov, ki so prisotni na tržišču. Poleg imena so pripisani odmerki zdravilne učinkovine v bukalnih filmih, ti so nizki, tri četrtine bukalnih filmov vsebuje odmerek nižji od 15 mg. Vse navedene formulacije vsebujejo zdravilne učinkovine, ki so male molekule. Glede na indikacije prednjačijo analgetiki, kar je pričakovano, saj je hiter nastop učinka pomemben dejavnik lajšanja akutnih bolečin. Največ zdravil je na voljo v Združenih državah Amerike, nekatera najdemo tudi v Evropi. Enaka zdravila imajo lahko na različnih trgih različna imena (npr. Breakyl in Onsolis z zdravilno učinkovino fentanil). Število registriranih zdravil v obliki bukalnih filmov se z leti povečuje.

## 4 PREGLED ZDRAVIL Z BUKALNIMI FILMI NA TRGU

Nekaj zdravil v obliki bukalnih filmov je danes že na voljo na trgu. Večina jih predstavlja alternativo konvencionalnim far-

## 5 SKLEP

Bukalni filmi predstavljajo inovativno farmacevtsko obliko. Z vsemi svojimi značilnostmi spadajo med zahtevnejše far-

*Preglednica 2: Pregled zdravil z bukalnimi filmi na trgu (10, 24, 28, 29).*

**Table 2: List of medicines in the form of buccal films on the market (10, 24, 28, 29).**

Lastniško ime (zdravilna učinkovina; odmerek)	Indikacija	Delovanje	Proizvajalec	Trg
Breakyl (fentanil; 200, 400, 600, 800, 1200 µg)	analgetik	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	EU
Onsolis (fentanil; 200, 400, 600, 800, 1200 µg)	analgetik	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	ZDA
Belbuca (buprenorfin; 75, 150, 300, 450, 600, 750, 900 µg)	analgetik	sistemsko	BioDelivery Sciences International, Inc.,	ZDA
Bunavail (buprenorfin, nalokson; 2,1 /0,3 mg; 4,2 mg/ 0,7 mg; 6,3 mg/1 mg)	zdravljenje odvisnosti od opioidov	sistemsko	BioDelivery Sciences International Inc	ZDA
Niquitin (nikotin; 2,5 mg)	zdravljenje odvisnosti od kajenja	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	EU
Risperidone Hexal SF (risperidon; 0,5, 1, 2, 3 mg)	nevroleptik	sistemsko	Hexal AG, Germany	EU
Suboxone (buprenorfin, nalokson; 2/0,5 mg, 4/1 mg, 8/2 mg in 12/3 mg)	zdravljenje odvisnosti od opioidov	sistemsko	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.	ZDA
Benadryl Allergy (difenhidraminklorid; 25 mg)	antihistaminik	sistemsko	GSK	ZDA
DentiPatch (lidokain; 46 mg)	analgetik	lokalno	Noven	ZDA



macevtske oblike s stališča formuliranja. Kljub temu izkazujejo več pomembnih lastnosti, zaradi katerih je njihova uporaba smiselna. Njihove prednosti vključujejo hitro delovanje, preprosto aplikacijo in imajo potencial za izboljšanje biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin. Kljub temu obstajajo tehnološki izzivi, s katerimi se soočajo v razvoju bukalnih filmov. Predvsem zagotavljanje kakovosti in potreba po posebni procesni opremi za proizvodnjo bukalnih filmov. Vpeljava smernic za vrednotenje tovrstnih farmacevtskih oblik bi lahko pospešila njihov razvoj in večjo uveljavitev. Na trgu je trenutno približno deset različnih zdravil v obliki bukalnih filmov, kar kaže na naraščajoče zanimanje zanje.

## 6 LITERATURA

1. *Formularium Slovenicum, VII. Farmaceutske oblike, Mukoadhezivne farmacevtske oblike (1807)*. 6.1. 01/2021:1807: JAZMP;
2. Park JB, Prodduturi S, Morott J, Kulkarni VI, Jacob MR, Khan SI, et al. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot melt extrusion technology. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015 Jan 2;12(1):1–13.
3. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2011 Feb;77(2):187–99.
4. Lindert S, Breitkreutz J. Oromucosal multilayer films for tailor-made, controlled drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(11):1265–79.
5. Malleswari K, Reddy DR, Kusumanjali B. Mucoadhesive Buccal Film - Review. In 2019 [cited 2024 May 31]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/MUCOADHESIVE-BUCCAL-FILM-REVIEW-Malleswari-Reddy/aec332a21adf283882bb7a114854966fc7de0e2a>
6. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2015 May 28;206:1–19.
7. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao WK, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, et al. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm*. 2017 May 15;523(1):327–35.
8. Kean EA, Adeleke OA. Orally disintegrating drug carriers for paediatric pharmacotherapy. *Eur J Pharm Sci*. 2023 Mar 1;182:106377.
9. Dadey E. Bioequivalence of ondansetron oral soluble film 8 mg (ZUPLENZ) and ondansetron orally disintegrating tablets 8 mg (ZOFTRAN) in healthy adults. *Am J Ther*. 2015;22(2):90–7.
10. Shipp L, Liu F, Kerai-Varsani L, Okwuosa TC. Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *J Controlled Release*. 2022 Dec 1;352:1071–92.
11. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Controlled Release*. 2009 Oct 15;139(2):94–107.
12. Fonseca-Santos B, Chorilli M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. *Mater Sci Eng C*. 2018 May 1;86:129–43.
13. Peppas NA, Buri PA. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J Controlled Release*. 1985 Nov 1;2:257–75.
14. Madhavi B R. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. In: *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research [Internet]*. 2013 [cited 2023 Nov 14]. Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/buccal-film-drug-delivery-system-an-innovative-and-emerging-technology-2329-9053.1000107.php?aid=21519>
15. Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(1):43–8.
16. Şenel S, Hıncal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J Controlled Release*. 2001 May 14;72(1):133–44.
17. Hassan N, Ahad A, Ali M, Ali J. Chemical permeation enhancers for transbuccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010 Jan;7(1):97–112.
18. Sievens-Figueroa L, Bhakay A, Jerez-Rozo JI, Pandya N, Romañach RJ, Michniak-Kohn B, et al. Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *Int J Pharm*. 2012 Feb 28;423(2):496–508.
19. Schiffman SS, Gatlin CA. Sweeteners: State of knowledge review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1993 Sep 1;17(3):313–45.
20. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of Present and Future Use of Nonnutritive Sweeteners. *Diabetes Educ*. 1990 Oct;16(5):415–20.
21. Douroumis D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007 Jul;4(4):417–26.
22. Jacob S, Nair AB, Boddu SHS, Gorain B, Sreeharsha N, Shah J. An Updated Overview of the Emerging Role of Patch and Film-Based Buccal Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 5;13(8):1206.
23. Zhang Y, Cui L, Che X, Zhang H, Shi N, Li C, et al. Zein-based films and their usage for controlled delivery: Origin, classes and current landscape. *J Controlled Release*. 2015 May 28;206:206–19.
24. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. *AAPS PharmSciTech*. 2017 01;18(1):3–14.
25. Chavan V, Tribhuvan N. Mouth Dissolving Film and Their Patent: an Overview. In 2012 [cited 2024 Jan 28]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/MOUTH-DISSOLVING-FILM-AND-THEIR-PATENT%3A-AN-OVERVIEW-Chavan-Tribhuvan/37b66773a352f8f266a7e49cefa04dc3444478a7>
26. Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharm*. 2012;2012:436763.
27. Preis M, Breitkreutz J, Sandler N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm*. 2015 Oct 30;494(2):578–84.
28. Alaei S, Omidian H. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Apr 1;159:105727.
29. Jacob S, Boddu SHS, Bhandare R, Ahmad SS, Nair AB. Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. *Pharmaceutics*. 2023 Dec;15(12):2753.

# PREGLED METOD ZA OPTIMIZACIJO PROCESA LIOFILIZACIJE IN VREDNOTENJE LIOFILIZATOV

## OVERVIEW OF METHODS FOR OPTIMISING THE LYOPHILISATION PROCESS AND EVALUATION OF LYOPHILISATES

### AVTORJI / AUTHORS:

asist. Matija Pečnik, mag. farm.  
doc. dr. Maja Bjelošević Žiberna, mag. ind. farm.  
prof. dr. Rok Dreu, mag. farm.  
izr. prof. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

### NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: pegi.ahlingrabnar@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Liofilizacija, oziroma sušenje z zamrzovanjem, je zaradi naraščajočega števila kompleksnih zdravilnih učinkovin pogosta metoda izdelave zlasti parenteralnih farmacevtskih oblik, obenem pa omogoča tudi izdelavo zdravil, ki so z vidika načina aplikacije pacientu prijaznejše, kot npr. peroralni liofilizati, kar je še zlasti pomembno pri zdravljenju otrok in starostnikov ter pri terapiji nekaterih psihiatričnih obolenj. Načelo vpeljave razvoja izdelkov z vgrajeno kakovostjo v proizvodnjo liofilizatov ustvarja potrebo po zanesljivih metodah vrednotenja kritičnih parametrov kakovosti končnega izdelka, procesnih spremenljivk in vhodnih materialov. Članek zajema pregled najpogostejših in inovativnih metod vrednotenja kritičnih lastnosti liofilizatov in medprocesnih lastnosti materialov za namen optimizacije procesnih pogojev in sestave formulacije.

### KLJUČNE BESEDE:

lioofilizacija, metode, predformulacija

### ABSTRACT

Due to the increasing complexity of new active substances, lyophilisation or freeze-drying is a commonly used processing method especially for the production of parenteral dosage forms. It also enables the production of medicines that are adapted for the individual patient needs in terms of application, especially oral lyophilisates for children and elderly or patients with certain psychiatric disorders. The principle of Quality by Design in the development and production of lyophilisates creates the need for reliable methods to evaluate critical quality parameters of medicines and critical attributes of starting materials. This article reviews the most common and innovative methods for the evaluation of critical in-process material attributes and critical quality attributes used during optimisation of process parameters and formulation composition.

### KEY WORDS:

lyophilisation, methods, preformulation



# 1 UVOD

Liofilizacija oz. sušenje z zamrzovanjem (angl. *freeze-drying*) je oblika sušenja, ki poteka pri nizkem tlaku in temperaturi in je sestavljena iz zamrzovanja, primarnega ter sekundarnega sušenja (1). Zaradi možnosti aseptične priprave izdelka se liofilizacija ob naraščajočem številu bioloških in podobnih bioloških zdravil za parenteralno aplikacijo vse bolj uveljavlja v farmacevtski industriji. Proces uporabljamo tudi za pripravo peroralnih farmacevtskih oblik (FO) s takojšnjim sproščanjem, saj porozna struktura z visoko specifično površino pospeši sproščanje ter poveča biološko uporabnost (BU) zdravilne učinkovine. To je še zlasti pomembno za bolnike, ki imajo težave s požiranjem ali zdravila nočejo pogoltniti, kot npr. starejši odrasli, otroci in psihotrični bolniki (2). Ocenjeno je, da se bo vrednost trga liofiliziranih zdravil v obdobju od 2023 do 2033 povečala za 13 % (3).

Izvajanje dobre proizvodne prakse in načela razvoja izdelka z vgrajeno kakovostjo (angl. *Quality by Design*; QbD) prispevata k izdelavi kakovostnih zdravil ob razumevanju in nadzoru procesa. Načela QbD obsegajo kritične parametre

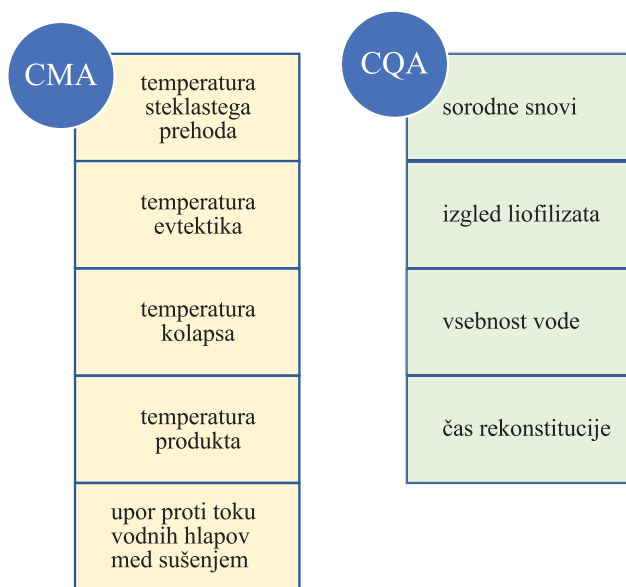
kakovosti (angl. *critical quality attributes*; CQA) oz. fizikalne, kemijske, biološke ter mikrobiološke lastnosti liofilizatov, ki s postavitvijo specifikacij opredeljujejo kakovost končnega izdelka. Pristop hkrati vključuje opredelitev kritičnih lastnosti vhodnih materialov (angl. *critical material attributes*; CMA) ter kritičnih procesnih spremenljivk. Slednje so opredeljene kot procesne spremenljivke, ki morajo biti znotraj predpisanih mej za ohranitev CQA končnega izdelka (4, 5). V nadaljevanju so predstavljene metode za vrednotenje najpomembnejših medprocesnih CMA in CQA v proizvodnji liofilizatov (slika 1), ki omogočajo vpeljavo načela QbD. Čeprav so sorodne snovi, vezane na kemijsko vrednotenje vsebnosti nečistot in razgradnih produktov zdravilne učinkovine, pomemben del CQA, je njihova obravnava izvzeta iz obsega pričujočega članka. Širitev nabora metod za vrednotenje liofilizatov prispeva k razvoju novih CQA ter poglobljenega razumevanja njihove vzročne povezanosti s procesnimi spremenljivkami, kar je ključno za smotrno optimizacijo in načrtovanje procesa liofilizacije.

## 2 METODE VREDNOTENJA IZGLEDA LIOFILIZATOV

Izgled liofilizata oz. liofilizacijske pogače uvrščamo med CQA, saj je lahko pokazatelj neustrezne sestave formulacije ali neustreznih procesnih pogojev, prav tako pa vpliva na zaupanje v kakovost zdravila s strani končnega uporabnika. Regulatorne agencije sprejemljiv izgled liofilizata opredeljujejo kot liofilizacijsko pogačo »primernege« videza, homogene obarvanosti in strukture z volumnom, enakim volumnu tekočine ob polnitvi, pri čemer natančnejši kriteriji niso podani. Za prenos liofilizacijskega procesa na proizvodno skalo je potreben celosten pristop k vrednotenju strukture liofilizata, pri čemer se pojavi potreba po kvalitativnih ter kvantitativnih metodah vrednotenja izgleda liofilizacijske pogače z neinvazivno ter nedestruktivno naravo oz. z možnostjo izvedbe meritev v primarni ovojnini (preglednica 1) (6, 7).

### 2.1 VIZUALNA OCENA

Vizualna ocena liofilizacijske pogače je hitra in nedestruktivna metoda za oceno makroskopskega izgleda liofilizacijske pogače (vdrtine, razpoke, kolaps itd.) skozi osvetljeno vialo pred temnim ozadjem. Omejitev te metode je nezmožnost dokumentiranja napak v videzu liofilizacijske po-



**Slika 1:** Nabor kritičnih lastnosti vhodnih materialov (CMA) med liofilizacijo in kritičnih parametrov kakovosti (CQA) liofilizata (5).  
**Figure 1:** Overview of critical material attributes (CMA) during lyophilisation and critical quality attributes (CQA) of lyophilisate (5).

Preglednica 1: Pregled metod vrednotenja izgleda liofilizacijske pogače s pristopi zajema slik in analize (7).

Table 1: An overview of imaging and image analysis techniques for cake appearance evaluation (7).

Metoda	Vrednotenje zunanjega videza	Vrednotenje notranje strukture	Notranja mikroskopska struktura / morfologija por	Kvantitativni podatki	Analiza vzorca po celotnem volumnu	Čas meritve / zahtevnost
Vizualna ocena	da	ne	ne	ne	ne	n.a.* /nizka
Tridimenzionalno lasersko slikanje	da	ne	ne	da	ne	3 min /nizka
Vrstična elektronska mikroskopija (SEM)	ne	ne	da	ne	ne	n.a.*/srednja
Računalniška mikrotomografija (μ-CT)	da	da	da	da	da	1,5 h do 18 h / nizka do srednja

\*n.a.: not applicable (časovnega intervala meritve ni mogoče opredeliti).

gače na mikroskopskem nivoju in v notranosti. Subjektivna narava te metode lahko privede do različnih ocen izgleda liofilizacijske pogače med opazovalci in zajemanja slik različnih področij liofilizacijske pogače (6, 7).

## 2.2 TRIDIMENZIONALNO LASERSKO SLIKANJE

Z laserskim slikanjem kvalitativno in kvantitativno ovrednotimo volumen liofilizacijske pogače. Slednjo namestimo na vrtljiv pladenj ter jo lasersko obsevamo med vrtenjem (slika 2). Lovljenje odbitih laserskih žarkov z optičnimi reflektorji

omogoča rekonstrukcijo volumna vzorca. Haeuser in sodelavci so primerjali, če z laserskim slikanjem izmerjeni volumni liofilizacijskih pogač z različnimi deleži dekstrana in saharoze sovpadajo s predhodno vizualno oceno izgleda liofilizacijskih pogač, kjer je višji delež dekstrana izboljšal izgled (7). Ugotovili so, da so meritve volumna liofilizacijskih pogač skladne z vizualnimi ocenami, kar kaže na primerčnost metode za kvantitativno vrednotenje izgleda liofilizacijske pogače na osnovi volumna. Metoda je objektivnejša v primerjavi z vizualno oceno in uporabna pri optimiziranju formulacije ter procesnih spremenljivk. Omejitev metode je destruktivnost, saj zahteva izpostavitve vzorca atmosferi,



Slika 2: Postopek tridimenzionalnega laserskega slikanja liofilizata. Povzeto po (7). Slika je bila izdelana s programom Biorender.  
Figure 2: Procedure for three-dimensional laser imaging of lyophilisates. Adapted from (7). Created in Biorender.

kar lahko vpliva na njegov volumen zaradi skrčenja ali deformacije ob prenosu iz vial pred samo analizo (7).

## 2.3 VRSTIČNA ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA

Vrstična elektronska mikroskopija (angl. *scanning electron microscopy*; SEM) je najpogosteje uporabljena slikovna tehnika za določanje mikrostrukture in morfologije liofilizacijskih pogač (7). Z elektronskimi mikroskopi lahko dosežemo tudi do 1.000.000-kratno povečavo in visoko ločljivost (okrog 1 nm) (8). Detekcija odbitih oz. emitiranih sekundarnih elektronov omogoča tudi prikaz strukture liofilizata. Prednosti SEM so razmeroma enostavna priprava vzorca, kratek čas meritve, enostavna interpretacija slike in že omenjena visoka ločljivost tehnike. Glavne omejitve metode so majhna masa vzorca za analizo in slaba reprezentativnost celotne strukture liofilizacijske pogače, kar kompenziramo z več meritvami z dna, sredine in vrha

vzorca. Metoda je destruktivna, saj z vzorčenjem vplivamo na izvorno mikrostrukturo liofilizata (9). Vpliv atmosfere med prenosom vzorca v SEM mikroskop lahko zmanjšamo z delom v nadzorovani atmosferi, npr. v dušikovi komori, v prostorih z nizko relativno vlažnostjo.

## 2.4 RAČUNALNIŠKA MIKROTOMOGRAFIJA

Računalniška mikrotomografija (angl. *micro-computed tomography*;  $\mu$ -CT) je inovativna radiografska tehnika za vrednotenje strukture vzorcev po celotnem volumnu vzorca z ločljivostjo do 1  $\mu$ m. Razlikujemo med dvema načinoma vrednotenja izgleda liofilizacijske pogače, in sicer pri invazivnem pristopu liofilizacijsko pogačo v nadzorovani atmosferi odstranimo iz vial in jo analiziramo v plastičnem vsebniku z nižjo gostoto, kar omogoča kvalitativno analizo vzorca, medtem ko pri neinvazivnem pristopu uporabimo višje energije žarkov za prodiranje skozi stekleno

### Invazivni postopek analize



### Neinvazivni postopek analize



Slika 3: Shemi invazivnega in neinvazivnega postopka računalniške mikrotomografije. Povzeto po (7). Slika je bila izdelana s programom Biorender.

Figure 3: Schematic presentation of invasive and non-invasive micro-computed tomography procedure. Adapted from (7). Created in Biorender.



vialo (slika 3). Neinvazivni  $\mu$ -CT je kvalitativno primerljiv z invazivnim pristopom, a ima omejitve pri kvantitativnem vrednotenju zaradi vpliva stekla (7). Med meritvijo z rentgenskimi žarki obsevamo vrteč se vzorec ter lovimo izhodne rentgenske žarke. Na detektorju nastanejo dvodimenzionalne slike z značilnim kontrastom zaradi razlik v intenziteti izhodnega rentgenskega žarka med področji z različno gostoto materiala. Metoda je sposobna ločiti področja z nakopičenim kolapsiranim materialom z višjim kontrastom ter ovrednotiti homogenost (7). Z  $\mu$ -CT lahko določimo volumen liofilizacijske pogače ob hkratnem vrednotenju razpok in praznin v notranosti liofilizacijske pogače, ki jih s tridimenzionalnim laserskim slikanjem ne zaznamo. Visokoločljivostni  $\mu$ -CT omogoča koreliranje oblike por in celokupne poroznosti liofilizacijske pogače z uporabo protitoku vodnih hlapov med sušenjem, kar omogoča oceno hitrosti sublimacije in trajanja primarnega sušenja. V primerjavi s SEM dobimo sliko celotne liofilizacijske pogače ob minimalnem poseganju v osnovno strukturo, vendar slabše ločljivosti (7, 10).

## 2.5 ANALIZA TEKSTURE VZORCA

Analiza teksture vzorca je široko uporabljena tehnika za vrednotenje mehanskih lastnosti trdnih FO, ki omogoča kvantitativno vrednotenje krhkosti in elastičnosti liofilizatov (11). Metoda je enostavna in robustna ter razlikuje med liofilizacijskimi pogačami v odvisnosti od njihove sestave in pogojev shranjevanja. Čeprav ne omogoča slikovne analize liofilizacijskih pogač, izmerjene mehanske lastnosti vzorca dobro korelirajo s strukturnimi lastnostmi in izgledom liofilizacijske pogače. Omogoča oceno robustnosti liofilizacijske pogače z vidika distribucije končnega izdelka, kar je še zlasti pomembno zaradi mehanskih stresov med transportom. Hackl in sodelavci so metodo za vrednotenje mehanskih lastnosti liofilizatov poimenovali penetracijski test (angl. *probe penetration test*) (11). Med tovrstno meritvijo cilindrično sondo pomikamo z izbrano hitrostjo (npr. 0,01 mm/s) do določene globine liofilizacijske pogače (npr. 3 mm), ki se nahaja v primarni ovojnini (slika 4). Pri tem merimo silo v odvisnosti od globine penetracije sonde oz. časa ter na podlagi dobljenih rezultatov razlikujemo med različnimi vrstami deformacije vzorca. Večja sila je potrebna pri strukturno trših vzorcih in večji globini penetracije. Prednost penetracijskega testa je večja točnost rezultatov v primerjavi z drugimi metodami, npr. termomehnično analizo, zaradi minimalne manipulacije vzorca, ki ga analiziramo znotraj viala. Hackl in sodelavci so z opisanim pristopom uspeli opredeliti mehansko trdnost liofilizacijskih

pogač, ki je sorazmerna z maksimalnim stresom oz. maksimalno silo potrebno za prodiranje sonde v liofilizacijsko pogačo. S tem so razlikovali med krhkimi liofilizacijskimi pogačami manitola, z maksimalnim stresom 0,02 N/mm<sup>2</sup> in robustnimi liofilizacijskimi pogačami želatine z maksimalnim stresom do 1,96 N/mm<sup>2</sup> (11).

## 3 METODE ZA DOLOČANJE VSEBNOSTI VODE V LIOFILIZATU

Vsebnost vode je eden izmed najpomembnejših CQA, saj voda deluje kot mehčalo liofilizata, reaktant, medij in katalizator razgradnih poti učinkovine ter kot taka vpliva na stabilnost vzorca med shranjevanjem. Metode, ki omogo-



Slika 4: Analiza teksture liofilizata (vir: arhiv avtorjev).

Figure 4: Texture analysis of lyophilisates (photo taken by the authors).



čajo določanje vsebnosti vode, so pomembne za optimizacijo sestave formulacije in izbiro procesnih pogojev liofilizacije (5, 8).

### 3.1 KARL-FISCHERJEVA TITRACIJA

Karl-Fischerjeva (KF) titracija je analizna metoda za določanje vsebnosti vode, ki temelji na kemijski reakciji med jodom in vodo (8).

*Karl-Fischerjeva reakcija:*



Prednost titracije KF je visoka selektivnost, saj jod reagira zgolj z molekulami vode. KF titracija omogoča hitro analizo – rezultat v dveh minutah, visoko točnost in natančnost ter določanje v širokem območju vsebnosti vode. Vzorce z višjo vsebnostjo vode lahko titriramo volumetrično, medtem ko se za nižje vsebnosti vode (npr. pod 50–100 ppm) priporoča kulometrični pristop meritve. Pri volumetričnem načinu titrant dodajamo z bireto, medtem ko pri kulometričnem načinu titrant nastaja elektrokemijsko v notranjosti merilne komore iz jodida (I<sup>-</sup>) (12). Po dodatku joda v preiskovano raztopino ta reagira z vodo, pri čemer je količina vode v preiskovani raztopini liofilizata v organskem topilu določena iz toka, ki je potreben za tvorbo joda iz jodida, ali volumna porabljenega titranta. Pričakovane vsebnosti vode končnih liofilizatov so običajno med 1 in 2 % celokupne mase, pri čemer so končne vsebnosti vode odvisne od stabilnosti posamezne formulacije in vrste uporabljene zdravilne učinkovine (8, 12).

### 3.2 BLIŽNJA INFRARDEČA SPEKTROSKOPIJA

Vodne molekule absorbirajo bližnjo infrardečo (angl. *near-infrared*; NIR) svetlobo z valovno dolžino med 780 in 2500 nm. Gre za hitro, neinvazivno in nedestruktivno metodo, saj meritev traja le nekaj sekund skozi primarno ovojnino, npr. vialo (8). Vzorec lahko nato uporabimo za nadaljnje analize, npr. vrednotenje sorodnih snovi, kar je koristno pri optimizaciji porabe vzorca. Spektroskopija NIR je uporabna kot procesno analizna tehnologija za nadzor vsebnosti vode v seriji izdelka z možnostjo merjenja na mestu izvajanja procesa oz. za določanje končne točke sušenja z merjenjem znotraj procesa, v primeru vgradnje sonde v notranjost liofilizatorja (14). Večjo točnost

rezultatov zagotovimo s kalibracijo relativne metode spektroskopije NIR z absolutno metodo titracije KF, ki arbitrarno vrednost absorpcije vode poveže z maso vode v vzorcu. Spremembe ovojnine, sestave formulacije in volumna polnitve zahtevajo ponovno multivariantno kalibracijo analizne metode. Kljub oviram se je metoda v industriji izkazala za uspešno pri določevanju razlik v vsebnosti vode znotraj in med serijami (15). Preskar in sodelavci so potrdili uporabnost principa spektroskopije NIR za kvantitativno določanje vsebnosti vode v liofilizatu z merjenjem na mestu izvajanja procesa (14).

## 4 TERMOANALIZNE METODE

Termoanalizne metode so pomembne pri zasnovi liofilizacijskega cikla, saj omogočajo določanje kritičnih temperatur procesa ( $T_g^{1,1}$ ,  $T_{eu}^{2,2}$  in  $T_c^{3,3}$ ), pri katerih prihaja do skrčenja oz. porušnja strukture med sušenjem. Trenutno v farmacevtski industriji med termoanaliznimi metodami prevladuje diferencialna dinamična kalorimetrija (angl. *differential scanning calorimetry*; DSC). Zaradi možnosti simulacije liofilizacijskega cikla so pomembne tudi mikroskopske metode s posnemanjem procesa liofilizacije na nivoju nekaj  $\mu$ L vzorca (8).

### 4.1 DIFERENČNA DINAMIČNA KALORIMETRIJA

Z DSC lahko kvalitativno in kvantitativno ovrednotimo termične pojave, kot so kristalizacija, steklasti prehodi, taljenje ipd. Merimo razliko v toplotnem toku med vzorčnim in praznim referenčnim lončkom ob segrevanju oz. ohlajanju v odvisnosti od časa oz. temperature (16). Metoda je primerna za analizo suhe liofilizacijske pogače, kjer vzorec segrevamo za določanje stopnje kristalnosti ter  $T_g^4$ . Ključ-

<sup>1</sup> Temperatura steklastega prehoda maksimalno koncentrirane raztopine. Pomembna za amorfne liofilizacijske pogače.

<sup>2</sup> Temperatura tališča evtektika. Pomembna za kristalne liofilizacijske pogače.

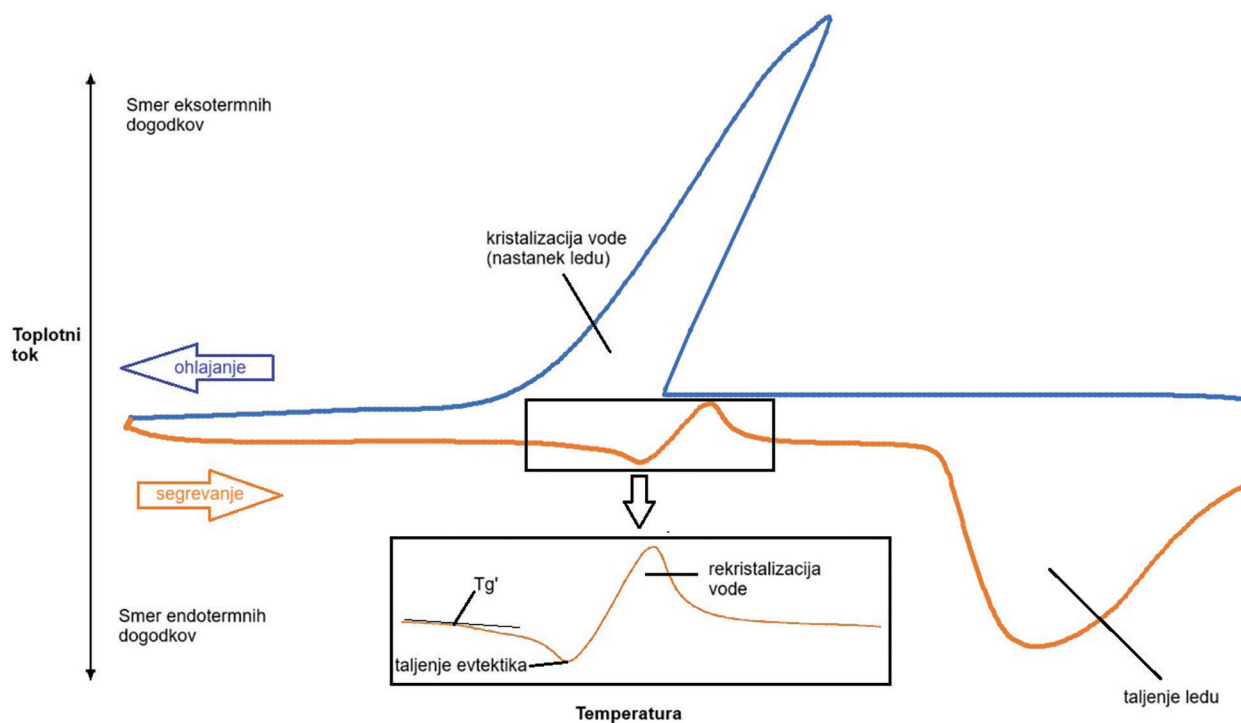
<sup>3</sup> Temperatura kolapsa oz. razpada strukture med primarnim sušenjem, običajno določena z mikroskopijo z zamrzovanjem in sušenjem.

<sup>4</sup> Temperatura steklastega prehoda suhe liofilizacijske pogače. Temperatura shranjevanja mora biti pod to temperaturo.

nega pomena za optimizacijo liofilizacijskega cikla je DSC analiza raztopine za liofilizacijo, saj omogoča določitev kritičnih temperatur ( $T_g'$ ,  $T_{eu}$ ) pri zasnovi liofilizacijskega cikla (slika 5). Med ohlajanjem se tekoč vzorec podhlajuje, dokler ne pride do nukleacije in kristalizacije manjšega deleža vode v led, čemur sledi koncentriranje topljencev v preostali raztopini do nasičenja. Ob nasičenosti raztopine topljencev lahko ta preide v steklasto stanje ( $T_g'$ ) oz. kristalizira v evtektik. Steklasti prehod je na termogramu viden v obliki stopničastega prehoda bazne linije zaradi spremembe toplotne kapacitete vzorca, medtem ko je tvorba evtektika vidna kot manjši eksotermni vrh. Med segrevanjem ponovno opazimo steklasti prehod raztopine topljencev (16). Zaznava  $T_g'$  je običajno povezana tudi s hitrostjo segrevanja oz. ohlajanja vzorca, zato se za točnejšo meritev priporočajo počasnejše hitrosti segrevanja in ohlajanja, in sicer 1–2 °C/min (17). V primeru evtektične zmesi prihaja do taljenja evtektika (endotermni dogodek), pri čemer maksimalno koncentrirana steklasta domena preide še en steklasti prehod zaradi sproščene vode. Talilni vrh evtektika je običajno zakrit z mnogo večjim talilnim vrhom ledu (8).

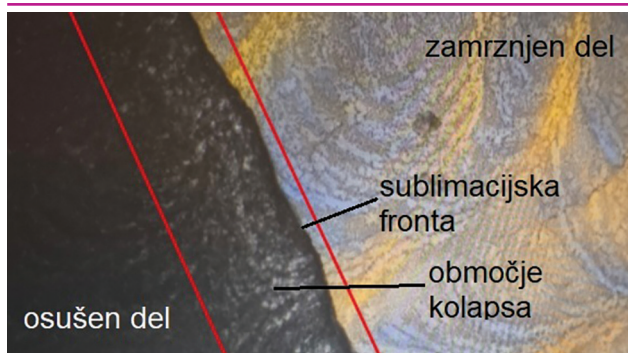
## 4.2 MIKROSKOPIJA Z ZAMRZOVANJEM IN SUŠENJEM

Mikroskopija z zamrzovanjem in sušenjem (angl. *freeze-drying microscopy*; FDM) omogoča simulacijo liofilizacijskega cikla na majhnem volumnu raztopine ob nadzoru temperature ter znižanem tlaku (8, 24). Z mikroskopsko povečavo lahko določimo temperaturo kolapsa ( $T_c$ ) zamrznjene liofilizacijske pogače med primarnim sušenjem. Vrednosti so bolj reprezentativne v primerjavi z DSC in neodvisne od narave kolapsa (steklast prehod oz. taljenje evtektika). Ob dosegu kritične temperature ( $T_{onset}$ ) se za sublimacijsko fronto pojavijo svetline, ki jim sledi pojav praznin in popolna izguba strukture (slika 6) (8, 24). Omejenjena mikroskopska metoda omogoča raziskovanje vpliva načina zamrzovanja na morfologijo kristalov ter oceno hitrosti sublimacije med primarnim sušenjem. Pri uporabi polarizirane svetlobe lahko zaradi dvolomnosti kristalov ločimo svetla kristalinična in temno obarvana amorfna območja, kar vpliva na stabilnost, rekonstitucijski čas in izgled končnega zdravila (8). Možne so razlike med  $T_c$  v liofilizatorju in med meritvijo FDM zaradi različnih pogojev in več-



Slika 5: Termogram liofilizacijske raztopine. Povzeto po (16).

Figure 5: Thermogram of lyophilisation solution. Adopted from (16).



Slika 6: Prikaz sublimacijske fronte na mikroskopu z zamrzovanjem in sušenjem (vir: arhiv avtorjev).

Figure 6: Sublimation front during freeze-drying microscopy (photo taken by the authors).

jega števila nečistot med meritvijo FDM, saj slednje delujejo kot nukleacijska jedra (18).

## 5 METODE DOLOČANJA KRISTALNOSTI

Kristalnost in specifična površina komponent (poglavje 6) vplivata na CQA liofilizata. Med slednje uvrščamo stabilnost med shranjevanjem in čas rekonstitucije pred aplikacijo zdravila.

### 5.1 RENTGENSKA PRAŠKOVNA DIFRAKCIJA

Rentgenska praškovna difrakcija (angl. *X-ray powder diffraction*) je uporabna metoda za določanje kristalnosti liofilizatorov (8). Pri tej metodi je monokromatski rentgenski žarek usmerjen proti vzorcu, pri čemer je intenziteta difrakcijskega žarka odvisna od kota vpadnega žarka. Kristale v preiskovanem materialu opazimo kot značilne vrhove pri določenem vpadnem kotu, kar omogoča raziskovanje polimorfizma materiala (19). Metoda omogoča sledenje fizikalnim spremembam vzorca med shranjevanjem. Stopnja kristalnosti ogrodja je ključna pri proteinskih zdravilnih učinkovinah, kjer na njihovo stabilnost tekom shranjevanja vpliva kristalizacija lio- in krioprotektantov. Cavatur in sodelavci so difraktometer opremili s hladilno mizico in vakuumom ter določali kristalnost raztopin z različnimi koncentracijami nafcilina *in situ* v odvisnosti od parametrov zamrzovanja. Ugotovili so, da je delež kristaliziranega nafcilina sorazme-

ren s časom temperiranja<sup>5</sup> med zamrzovanjem ter neodvisen od koncentracije. Slednje omogoča optimizacijo procesnih pogojev za doseganje želenih oblik končnega liofilizata (20).

## 6 METODE DOLOČANJA SPECIFIČNE POVRŠINE IN GOSTOTE

### 6.1 BRUNAUER-EMMETT-TELLER

Plinsko adsorpcijo pogosto uporabljamo za določanje specifične površine liofilizatorov. Pri metodi Brunauer-Emmett-Teller površino snovi ocenimo v področju reverzibilne plinske adsorpcijske izoterme tipa II, kjer se pri nizkih tlakih plinske molekule adsorbirajo na površino snovi v obliki monosloja (8). Med analizo v komoro z osušanim vzorčnim materialom dovajamo plin, običajno dušik pri temperaturi 77 K. Površino snovi izračunamo iz podatka o površini molekule plina. Wang in sodelavci so ugotovili, da potek procesa zamrzovanja pomembno vpliva na specifično površino liofilizirane formulacije z monoklonskim protitelesom. Rezultati študije kažejo, da običajno zamrzovanje do končne nastavljene temperature police in nižjimi temperaturami nukleacije vodi k večjim specifičnim površinam (1,4 m<sup>2</sup>/g) v primerjavi z zamrzovanjem z dodanim temperiranjem (0,8 m<sup>2</sup>/g) (25). Omejitve metode je njena primernost zgolj za neporozne materiale oz. materiale s premeri por večjimi od 2 nm. Na točnost določitve površine liofilizatorov vplivajo hlapne snovi in adsorbirani plini oz. voda, zato moramo vzorec predhodno osušiti oz. razpliniti (21).

### 6.2 PLINSKA PIKNOMETRIJA

Metodo plinske piknometrije uporabljamo za določanje gostote in posredno prek volumna liofilizacijske pogače tudi poroznosti liofilizatorov. Metoda deluje na osnovi prodiranja inertnega plina v vzorec in posledičnega znižanja tlaka v merilnih celicah, kar omogoča določanje točnega volumna vzorca. Običajno se zaradi majhnosti atomov in dobre prodornosti v vzorec uporablja helij (22). Plinska piknometrija pri vrednotenju liofilizatorov ni pogosta, čeprav omogoča po-

<sup>5</sup> Korak faze zamrzovanja (angl. *annealing*), namenjen doseganju kristalizacije sestavin formulacije pri višji temperaturi police (10–20 °C nad T<sub>g</sub>).

sredno določitev prostega volumna in poroznosti liofilizacijske pogače. Prosti volumen je sorazmeren s površino medfaze, na kateri lahko prihaja do razgradnje bioloških zdravilnih učinkovin. Stange in sodelavci so piknometrično določili pravo gostoto intaktnih liofilizacijskih pogač iz manitola in saharoze za razliko od ustaljenih destruktivnih pristopov s stiskanjem in mletjem (23). Visoko povezanost por liofilizata so potrdili z meritvami  $\mu$ -CT. Ugotovili so, da je za točno določitev gostote liofilizata potrebno večje število ciklov prepihanja (vsaj 60) za odstranitev hlapnih substanc. Gostote, določene z dušikom in žveplovim heksafluoridom, so primerljive, medtem ko gostote, določene s helijem, odstopajo zaradi absorpcije plina v notranjost liofilizacijske pogače. Dušik je primeren za plinsko piknometrijo liofilizata, saj kljub slabši prodornosti omogoča koreliranje gostote z morfološki značilnostmi liofilizacijske pogače (23).

## 7 SKLEP

Vrednotenje liofilizata z analiznega stališča predstavlja poseben izziv v primerjavi z vrednotenjem drugih trdnih farmacevtskih oblik. Pri analizi strukturnih značilnosti je kritična predpriprava vzorcev liofilizata, ki morajo ohraniti informacije o izvorni strukturi liofilizata. Dodatno oviro predstavlja tudi visoka specifična površina in higroskopnost analiziranega materiala, ki zahtevata predpripravo vzorcev v nadzorovani atmosferi (npr. dušik, suha klima). Pomen procesa liofilizacije je neposredno povezan z razvojem bioloških zdravil, pri čemer mora biti proces ustrezno načrtovan. Skladno s tem se v zadnjih letih pospešuje razvoj analiznih metod za vrednotenje kritičnih lastnosti liofiliziranega produkta in neposredno spremljanje procesa.

## 8 IZJAVA

Delo je nastalo v okviru raziskovalnega programa (P1-0189), ki ga je sofinancirala Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije.

## 9 LITERATURA

1. Bjelošević M, Ahlin Grabnar P. Pomen liofilizacije v farmaciji. *Farm Vestn.* 2021;(72):159–66.
2. Tang X, Pikal MJ. Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice. *Pharm Res.* 2004 Feb;21(2):191–200.
3. Lyophilisation in Pharmaceutical Market Report 2023-2033 - Visiongain [Internet]. <https://www.visiongain.com/>. [cited 2024 Feb 24]. Available from: <https://www.visiongain.com/report/lyophilisation-market-2023/>
4. Pardeshi SR, Deshmukh NS, Telange DR, Nangare SN, Sonar YY, Lakade SH, et al. Process development and quality attributes for the freeze-drying process in pharmaceuticals, biopharmaceuticals and nanomedicine delivery: a state-of-the-art review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2023 9:1. 2023 Nov 7;9(1):1–31.
5. Kawasaki H, Shimanouchi T, Kimura Y. Recent Development of Optimization of Lyophilization Process. *J Chem.* 2019;2019.
6. Patel SM, Nail SL, Pikal MJ, Geidobler R, Winter G, Hawe A, et al. Lyophilized Drug Product Cake Appearance: What Is Acceptable? *J Pharm Sci.* 2017 Jul 1;106(7):1706–21.
7. Haeuser C, Goldbach P, Huwylar J, Friess W, Allmendinger A. Imaging Techniques to Characterize Cake Appearance of Freeze-Dried Products. *J Pharm Sci.* 2018 Nov 1;107(11):2810–22.
8. Liu J. Physical characterization of pharmaceutical formulations in frozen and freeze-dried solid states: techniques and applications in freeze-drying development. *Pharm Dev Technol.* 2006 Feb;11(1):3–28.
9. Ul-Hamid A. A Beginners' Guide to Scanning Electron Microscopy. *A Beginners' Guide to Scanning Electron Microscopy.* Springer International Publishing; 2018.
10. Barigou M, Douaire M. X-ray micro-computed tomography for resolving food microstructures. *Food Microstructures: Microscopy, Measurement and Modelling.* 2013;246–72.
11. Hackl E V., Ermolina I. Using Texture Analysis Technique to Assess the Freeze-Dried Cakes in Vials. *J Pharm Sci.* 2016 Jul 1;105(7):2073–85.
12. De Caro CA, Aichert A, Walter CM. Efficient, precise and fast water determination by the Karl Fischer titration. *Food Control.* 2001 Oct 1;12(7):431–6.
13. Analytical Options for the Measurement of Residual Moisture Content in Lyophilized Biological Materials [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/116129-Analytical-Options-for-the-Measurement-of-Residual-Moisture-Content-in-Lyophilized-Biological-Materials/>
14. Preskar M, Korasa K, Vrbanec T, Klement D, Vrečer F, Gašperlin M. Applicability of Raman and near-infrared spectroscopy in the monitoring of freeze-drying injectable ibuprofen. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021;47(5):758–69.
15. Cen H, He Y. Theory and application of near infrared reflectance spectroscopy in determination of food quality. *Trends Food Sci Technol.* 2007 Feb 1;18(2):72–83.
16. Wolkers WF, Oldenhof H, editors. *Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cited 2024 Feb 24]. (Methods in Molecular Biology; vol. 1257). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2193-5>



17. Pansare SK, Patel SM. Practical Considerations for Determination of Glass Transition Temperature of a Maximally Freeze Concentrated Solution. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Aug 1;17(4):805–19.
18. Meister E, Šašić S, Gieseler H. Freeze-dry microscopy: impact of nucleation temperature and excipient concentration on collapse temperature data. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(2):582–8.
19. Watson DG. *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists*. 2012.
20. Cavatur RK, Suryanarayanan R. Characterization of frozen aqueous solutions by low temperature X-ray powder diffractometry. *Pharm Res* [Internet]. 1998 [cited 2024 Feb 25];15(2):194–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9523303/>
21. Sing KSW, Everett DH, Haul RAW, Moscou L, Pierotti RA, Rouquerol J, et al. Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity. *Pure and Applied Chemistry* [Internet]. 1985 Jan 1 [cited 2024 Feb 25];57(4):603–19. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac198557040603/html>
22. Accupyc - Micromeritics [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://www.micromeritics.com/accupyc/>
23. Stange U, Scherf-Clavel M, Gieseler H. Application of gas pycnometry for the density measurement of freeze-dried products. *J Pharm Sci* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 25];102(11):4087–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018750/>
24. Development of Freeze-dried Formulations Using Thermal Analysis and Microscopy [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36885-Development-of-Freeze-dried-Formulations-Using-Thermal-Analysis-and-Microscopy/>
25. Wang J, Searles J, Torres E, Tchessalov E, Young A. Impact of Annealing and Controlled Ice Nucleation on Properties of A Lyophilized 50 mg/ml MAB Formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;111:2639-44

# ORGANI NA ČIPU IN NJIHOV POTENCIAL PRI VREDNOTENJU NANODOSTAVNIH SISTEMOV

## ORGANS-ON-A-CHIP AND THEIR POTENTIAL IN CHARACTERIZATION OF NANODELIVERY SYSTEMS

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Klemen Kirbus, mag. farm.<sup>1, 2</sup>  
izr. prof. dr. Lovro Žiberna, mag. farm.<sup>2</sup>  
prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: petra.kocbek@ffa.uni-lj.si

### POVZETEK

Napredek farmacevtske nanotehnologije spremlja potreba po vrednotenju razvitih nanodostavnih sistemov in nanozdravil na modelih, ki posnemajo pogoje *in vivo*. To omogočajo organi na čipu, ki temeljijo na gojenju različnih vrst celic v tridimenzionalnem ogrodju v pretočnem sistemu. Prednost te tehnologije je možnost gojenja celic v bolj biorelevantnem okolju, kot so pogoji v klasičnih statičnih dvodimenzionalnih celičnih kulturah, in sicer v prisotnosti biomehanskih sil, ki delujejo na celice v čipih, kar vodi v spremenjeno izražanje genov in spremenjen fenotip celic. Organi na čipu se v raziskavah največ uporabljajo z namenom postavljanja modelov bolezni in za vrednotenje zdravilnih učinkovin *in vitro*. Z razvojem tehnologije se njihova uporaba širi tudi na vrednotenje nanodostavnih sistemov in nanozdravil, predvsem za vrednotenje njihovega prehanja skozi biološke bariere ter proučevanje njihovega protitumornega delovanja *in vitro*. Z nadaljnjim razvojem lahko pričakujemo prenos tehnologije organov na čipu iz raziskovalnih laboratorijev v širšo uporabo v farmacevtski industriji.

### KLJUČNE BESEDE:

dostavni sistemi, nanodelci, organ na čipu, tumor na čipu, vrednotenje *in vitro*

### ABSTRACT

The advancement of pharmaceutical nanotechnology is accompanied by the need to evaluate nanodelivery systems, especially nanoparticles, on models that mimic *in vivo* conditions. This is enabled by organs-on-a-chip, which represent cells cultured in a three-dimensional extracellular matrix with relevant fluidics. This setup offers a more biorelevant environment than traditional two-dimensional static cell cultures due to the biomechanical forces that influence gene expression and cell phenotype. Most research in the field is focused on establishing complex disease models or *in vitro* drug evaluation. Moreover, their use is expanding to include the evaluation of nanodelivery systems and nanomedicines. These chips are primarily used to study nanoparticle transport across biological barriers and the efficacy of nanodelivery systems against tumors *in vitro*. Continued development is expected to expand the



use of organs-on-a-chip from primarily research labs to broader applications within the pharmaceutical industry.

**KEY WORDS:**

drug delivery systems, nanoparticles, organ-on-a-chip, tumor-on-a-chip, *in vitro* characterisation

# 1 UVOD

Farmacevtska nanotehnologija je hitro razvijajoče področje, s pomočjo katerega lahko dosežemo tarčno dostavo zdravilnih učinkovin, zmanjšamo pojavnost neželenih učinkov ter izboljšamo topnost in hitrost raztapljanja zdravilnih učinkovin, njihovo permeabilnost skozi biološke membrane in prilagajamo farmakokinetiko zdravilnih učinkovin. Intenziven razvoj na področju farmacevtske nanotehnologije kaže porast števila kliničnih študij ter registriranih (nano)formulacij, saj je bilo leta 2015 na ameriškem trgu registriranih le 13 nanozdravil, do leta 2021 pa je to število naraslo na več kot 100, hkrati pa je potekalo tudi več kot 550 kliničnih študij za registracijo novih nanozdravil. Več kot polovica nanozdravil je namenjena zdravljenju raka, preostanek pa predvsem zdravljenju infektivnih boleznih ter endokrinih in presnovnih motenj. Večina registriranih nanozdravil temelji na nanodelcih, torej delcih z velikostjo v nanometriškem območju, ki po ožji definiciji obsega območje velikosti 1–100 nm, v razširjeni definiciji pa vse do 1000 nm (1–3).

Nanodostavni sistemi imajo številne prednosti pred aplikacijo klasičnih parenteralnih formulacij. Omogočajo (i) zaščito vgrajene zdravilne učinkovine, (ii) prirejanje sproščanja, (iii) podaljšanje zadrževanja v organizmu in (iv) možnost koncentriranja in nalaganja na tarčnem mestu s pomočjo pasivnega ali aktivnega ciljanja (4). Poznamo različne vrste nanodostavnih sistemov, kot so npr. polimerni nanodelci, trdni lipidni nanodelci, liposomi, anorganski nanodelci, miceli, dendrimeri, konjugati protiteles s polimeri in konjugati nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin s polimeri (1, 3). Zaradi razlik med vrstami nanodostavnih sistemov in kompleksnosti njihovega obnašanja v organizmu predstavljata zagotavljanje njihove varnosti in učinkovitosti velik izziv, saj so regulatorne smernice in zahteve za registracijo nanozdravil pomanjkljive ali nejasne (5). Glavni izziv pri registraciji nanozdravil predstavljajo razlike v farmakokinetiki zdravilne

učinkovine, vgrajene v nanodostavni sistem, v primerjavi z zdravilno učinkovino v klasični formulaciji, še posebej razlike v porazdeljevanju v organizmu in izločanju iz organizma. Poleg tega so predklinične študije pogosto nezadostne za zanesljivo napovedovanje obnašanja in delovanja nanozdravil pri ljudeh (5). Na obnašanje nanodostavnih sistemov v organizmu vplivajo njihova velikost in z njo povezana specifična površina, oblika, sestava in naboj na površini, pomembna pa je tudi njihova topnost ter biorazgradljivost (6). Za zagotavljanje varnosti nanozdravil, ki temeljijo na nanodelcih, je zato treba ovrednotiti njihovo porazdeljevanje v organizmu, presnovo, imunogenost, toksičnost ter izločanje, kar se v začetnih fazah farmacevtskega razvoja navadno izvaja na celičnih kulturah, nato pa nadaljuje v predkliničnih študijah na živalskih modelih (5, 6). Velik izziv pri uporabi celičnih kultur in živalskih modelov za vrednotenje nanodostavnih sistemov predstavljajo velike razlike v odzivih na isto vrsto nanodostavnega sistema med različnimi celi-

## SLOVAR:

**Učinek povečane prepustnosti in zadrževanja**

**(EPR):** učinek, ki povzroči kopičenje nanodelcev v tumorskem tkivu zaradi povečane prepustnosti tumorskega žilja in sočasno zmanjšane limfne drenaže tumorskega tkiva

**Mikrofluidika:** veda, ki se ukvarja z manipulacijo zelo majhnih volumnov (mikro-, nano-, pikolitri) tekočin

**Inducirane pluripotentne matične celice:** matične celice, pripravljene iz telesnih celic s ponovno aktivacijo utišanih genov

**Organi na čipu:** čipi velikosti, ki je primerljiva velikosti mikroskopskega objektnega stekla, iz različnih materialov, v katerih gojimo celice v pretočnem sistemu

**Telo na čipu:** sistem sklopljenih organov na čipu z ohranjenimi fiziološkimi razmerji med posameznimi organi

**Sferoid:** skupek celic, ki se v tridimenzionalnem ogrođu samodejno organizirajo v sferično strukturo

**PEGilirani nanodelci:** nanodelci z na površino vezanimi molekulami polietilenglikola, ki nanodelce prikrijejo celicam imunskega sistema in tako omogočajo njihovo podaljšano zadrževanje v krvnem obtoku ter upočasnjeno izločanje iz organizma

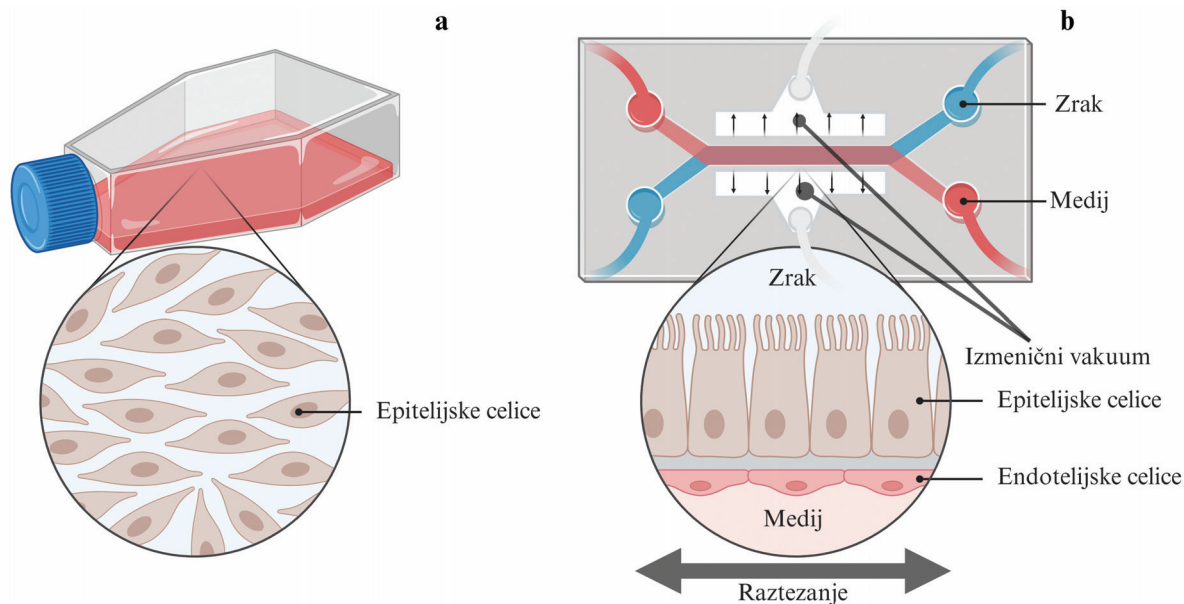


camii in organizmi, kar pogosto otežuje prenos rezultatov raziskav iz predkliničnih modelov na ljudi (6). Majhna je tudi napovedna vrednost rezultatov vrednotenja učinka povečane prepustnosti in zadrževanja (angl. *enhanced permeability and retention effect*, EPR) pri prenosu z živalskih modelov na ljudi. Učinek EPR je osnovni mehanizem za pasivno ciljanje nanodostavnih sistemov v tumorje (5). Za izboljšanje napovedne moči predkliničnih modelov je zato ključen razvoj novih, kompleksnejših modelov na osnovi človeških celic. V to skupino sodijo tudi organi na čipu. Ti predstavljajo mikrofluidne sisteme, ki omogočajo boljše posnemanje fizioloških pogojev in boljšo napoved učinkovitosti in varnosti nanodostavnih sistemov pri ljudeh.

## 2 ORGANI NA ČIPU

Organi na čipu temeljijo na mikrofluidnih sistemih, ki omogočajo zelo majhne pretoke tekočin (od pikolitrov do mililitrov na uro) skozi čip, v katerem so pritrjene celice. Organi

na čipu so tako nadgradnja klasičnih, dvodimenzionalnih (2D) celičnih kultur, saj omogočajo gojenje celic v pretočnih pogojih in dolgotrajnejše gojenje kot klasični sistemi (slika 1). Predstavljajo miniaturne modele tkiv, ki omogočajo učinkovito posnemanje fizioloških in patofizioloških pogojev *in vivo*, in navadno predstavljajo najmanjšo funkcionalno enoto organa (7). Preboj tehnologije organov na čipu predstavljajo pljuča na čipu, ki so jih razvili v raziskovalni skupini Ingberja in sodelavcev leta 2010 (8). Ta model je sestavljen iz epitelijske strani, na kateri so humane pljučne epitelijske celice. Le-te do dosežene konfluente gojijo v mediju, nato pa medij iz enega kanala odstranijo in apikalno stran konfluentnega sloja epitelijskih celic izpostavijo zraku, kar spodbudi njihovo diferenciacijo in izločanje surfaktantov. Na drugi strani fenestrirane membrane gojijo endotelijske celice pljučnih kapilar, ki so izpostavljene pretoku mimetika krvi (slika 1b). Model je sposoben raztezanja in krčenja, kar posnema biomehanske sile, ki so jim izpostavljene epitelijske celice v alveolah med dihanjem. Celice v modelu so ohranile viabilnost v obdobju več kot 14 dni po vzpostavitvi krvno-zračne bariere in so na epitelijski strani sproščale več surfaktantov kot v statičnih pogojih. Na postavljenem modelu pljuč na čipu so preskusili toksikološki odziv na



**Slika 1:** Shematski prikaz (a) klasične dvodimenzionalne celične kulture epitelijskih celic in (b) pljuč na čipu, s kokulturo epitelijskih celic ter endotelijskih celic, ki omogočajo aplikacijo izmeničnega vakuuma v stranskih komorah in simulacijo raztezanja in krčenja epitelijskega tkiva med dihanjem *in vivo*. Slika je narejena s pomočjo programa BioRender (<https://BioRender.com/j78w714>).

**Figure 1:** Schematic presentation of (a) a traditional two-dimensional epithelial cell culture and (b) lungs-on-a-chip with a co-culture of epithelial and endothelial cells, capable of expansion and contraction by the application of alternating vacuum. Created in BioRender (<https://BioRender.com/j78w714>).



12 nm nanodelce silicijevega dioksida, ki so jih aplicirali na alveolarni (zračni) strani. To je sprožilo vnetni odziv v endoteliju, ki ga v klasičnih statičnem modelu pljuč *in vitro* ni mogoče posnemati (8). Modelu pljuč na čipu je sledil razvoj modela črevesa na čipu ter razvoj drugih organov na čipu, in sicer jeter na čipu, različnih tumorjev na čipu, krvno možganske bariere na čipu in nenazadnje modela celotnega telesa, kot sta žival na čipu in človek na čipu (7, 9, 10).

Hiter razvoj organov na čipu je posledica številnih prednosti, ki jih ta tehnologija ponuja. Celice so v organih na čipu podvržene mehanskim vplivom (npr. pretoku medija), ki so jim izpostavljene tudi v telesu, kar vodi do sprememb v izražanju genov in spremenjenega fenotipa celic glede na celice gojene v statičnih pogojih (11). Prav tako je v organih na čipu navadno prisotna tridimenzionalna (3D) razporeditev celic glede na njihovo specifično funkcijo, kar omogoča združevanje različnih vrst celic v istem čipu. Pretok medija skozi organ na čipu omogoča tudi vključevanje imunskih celic v cirkulirajoč medij ter proučevanje njihove ekstravazacije iz žilnega kanala na čipu. S sistemi organov na čipu lahko z ustrezno zasnovo samega čipa dosežemo gradiente, npr. hranil, kisika ali zdravilnih učinkovin, ki omogočajo poustvarjanje kompleksnosti zgradbe tkiv, kot so tumorji ali jetrni lobuli. Kompleksne celične kokulture v organih na čipu omogočajo tudi posnemanje angiogeneze v tkivih in neovaskularizacije tumorjev, saj sistemi tumorjev na čipu pogosto vključujejo tudi endotelijske celice, ki se lahko razraščajo v tumorsko tkivo na čipu. Nadalje omogočajo organi na čipu vgrajevanje elektrod ali drugih senzorjev, s katerimi lahko spremljamo celične poskuse v realnem času; večina čipov pa je tudi optično transparentnih, kar omogoča spremljanje celic z različnimi vrstami mikroskopije (7, 9).

Po drugi strani je delo z organi na čipu veliko bolj zahtevno od dela s celicami v statičnih 2D-kulturah, prav tako pa potrebujemo specializirano opremo, ki s seboj prinaša višje stroške. Klasične celične kulture omogočajo visoko zmogljivo reševanje (angl. *high throughput screening*) in imajo validirane protokole za proučevanje toksikoloških in farmakoloških odzivov celic na potencialne nove učinkovine ali formulacije (12). Celice v 2D-kulturah rastejo v monosloju, kar jim zagotavlja enakomeren dostop do hranil in rastnih dejavnikov (13). Kljub široki uporabi imajo klasične celične kulture precej pomanjkljivosti, ki so povezane z odsotnostjo zunajceličnega ogrodja, odsotnostjo 3D-organizacije celic v biorelevantne barierne sisteme ter odsotnostjo biomehanskih dejavnikov. Po drugi strani lahko z organi na čipu dosežemo 3D-organizacijo celic, ki je podobna

zgradbi tkiv *in vivo*, omogočajo pa tudi gojenje primarnih celic ter diferenciacijo induciranih pluripotentnih matičnih celic (angl. *induced pluripotent stem cell*, iPSC), ki v 2D-kulturah ostanejo v stadiju nepopolne diferenciacije zaradi odsotnosti zunajceličnega ogrodja in pretoka medija (12). Organi na čipu omogočajo vključevanje različnih vrst celic. Najpogosteje uporabljamo celice nesmrtnih celičnih linij, saj so najbolj enostavne za rokovanje in gojenje. Zaradi njihovih slabosti z vidika spremenjenega izražanja genov in posledično fenotipa lahko celice nesmrtnih celičnih linij zamenjamo s primarnimi celicami ali izoliranimi vzorci tkiv (14). Primarne celice so izolirane iz tkiva odvzetega določenemu bolniku in ohranijo njegov genotip in fenotip, a so drage, zahtevne za rokovanje ter sposobne manjšega števila delitev *in vitro* pred izgubo funkcije in dediferenciacijo (15). Zato že vse od njihovega odkritja leta 2006 narašča uporaba iPSC, ki jih pripravimo z dediferenciacijo in ponovno diferenciacijo celic iz krvi določenega bolnika. Podobno kot primarne celice tudi iPSC ohranijo bolnikov genotip in fenotip, kar omogoča izvedbo personaliziranih poskusov na bolnikovih celicah. Diferenciacija iPSC v 2D-kulturah je zahtevna in pogosto nepopolna, zato se razvijajo alternativne metode za njihovo gojenje, med katere sodijo organoidi in organi na čipu (16).

Kompleksnost organov na čipu je zelo različna, vse od enostavnega sistema žile na čipu, ki jo predstavlja kanal s pretokom celičnega medija oziroma mimetika krvi, v katerem rastejo endotelijske celice, do zelo kompleksnih modelov, ki med seboj povežejo več organov na čipu v tako imenovano telo na čipu (16). Prilagodljiva kompleksnost organov na čipu ter celotnega sistema omogoča uporabo organov na čipu v različnih fazah farmacevtskega razvoja, od odkrivanja novih zdravilnih učinkovin do preskušanja kompleksnih odmernih intervalov ali polifarmakoterapije (9, 17). V vmesnih fazah razvoja omogočajo napovedovanje farmakokinetike ter toksikoloških parametrov potencialnih novih zdravilnih učinkovin (17). Sklopitev organov na čipu s tehnologijo iPSC omogoča uporabo organov na čipu na področju personalizirane medicine, saj lahko učinkovitost izbrane zdravilne učinkovine pri posameznem bolniku pred aplikacijo preskusimo na organu na čipu, ki temelji na bolniku lastnim celicam. S takšnim pristopom lahko ugotovljamo npr. z uporabo tumorja na čipu učinkovitost protitumorskih zdravil pri določenemu bolniku ali preverjamo varnost apliciranega zdravila z vrednotenjem njegovega toksičnega vpliva, npr. na kardiomiocite v modelu srca na čipu (18, 19). To je posebej pomembno pri protitumorskih zdravilih, katerih odmerik je pogosto omejen zaradi njihovega toksičnega delovanja na netarčna (zdrava) tkiva (20).

# 3 VREDNOTENJE NANODOSTAVNIH SISTEMOV S POMOČJO ORGANOV NA ČIPU

Tehnologija organov na čipu omogoča poleg vzpostavljanja kompleksnih modelov bolezni (21) tudi napovedovanje farmakokinetičnih lastnosti novih zdravilnih učinkovin (22) ter določanje njihovih toksikoloških profilov (17). Prav tako lahko organe na čipu uporabimo za testiranje nanodostavnih sistemov, zlasti za raziskave njihovega prodiranja in zadrževanja v tumorjih ter prehajanja bioloških barier (23).

## 3.1 PREHAJANJE NANODELCEV SKOZI BIOLOŠKE BARIERE

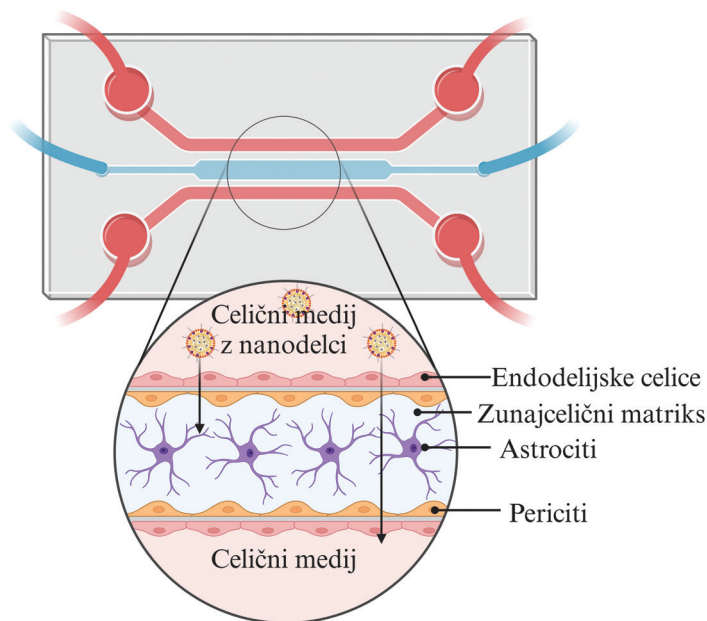
Organi na čipu omogočajo proučevanje obnašanja različnih nanodostavnih sistemov v organizmu *in vitro*. Z njimi lahko vrednotimo prodiranje nanodelcev skozi žilno steno v tumorje ali limfo (24), ali jih uporabimo za proučevanje sprememb prepustnosti tkiv zaradi vnetnih procesov (25). Poleg proučevanja vpliva velikosti nanodostavnih sistemov lahko z uporabo organov na čipu proučujemo tudi vpliv oblike nanodostavnih sistemov na prehajanje barier. Primerjava prehajanja sferičnih in paličastih polistirenskih nanodelcev, obloženih z albuminom ali vezanimi protitelesi, preko možganskega in pljučnega epitelija na čipu je pokazala, da se paličasti nanodelci močneje pritrjujejo na možganski endotelij kot na pljučni endotelij v primerjavi z okroglimi nanodelci z enako naravo površine. To potrjuje, da je prilaganje oblike nanodelcev pomemben dejavnik za njihovo obnašanje v organizmu in omogoča tudi doseganje selektivnosti mesta vezave in prehajanja skozi žilno steno (26). Z organi na čipu lahko proučujemo tudi vlogo strižnih sil, ki jih simuliramo s pomočjo pretokov medija in oblike čipa, na permeabilnost žilnega endotelija. Samuel in sodelavci so na endoteliju na čipu proučevali endotelijski privzem kvantnih pik in nanodelcev silicijevega dioksida pri različnih strižnih silah. V statičnih pogojih niso zaznali prehajanja nanodelcev, medtem ko je bil privzem v endotelijske celice največji pri uporabi pretoka, ki je posnemal izpostavitve strižni sili 0,05 Pa, kar ustreza razmeram fiziološkega pretoka v venskem sistemu. S povečevanjem strižne sile se je privzem nanodelcev v celice zmanjševal do največje preizkušene strižne sile 0,5 Pa. To odpira možnosti za ciljano dostavo nanodostavnih sistemov v žile, kot so venule in vene, na katere delujejo manjše strižne sile, medtem ko se

izognemo ekstravazaciji nanodostavnih sistemov iz arterij in arteriol (27). Poleg strižnih sil lahko propustnost endotelija moduliramo tudi biokemično, npr. s pomočjo dejavnika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Kim in sodelavci so z uporabo različnih koncentracij TNF- $\alpha$  zasnovali model vnetja endotelija pri aterosklerozi, ki je imel povečano prepustnost za nanodelce na osnovi kopolimera mlečne in glikolne kisline z molekulami polietilenglikola vezanimi na površino (PEGilirane nanodelce), kar bi bilo potencialno uporabno za ciljanje vnetega tkiva (25).

Podobne poskuse kot na endoteliju na čipu lahko izvajamo tudi na krvno-možganski barieri na čipu (slika 2). Prvi model krvno-možganske bariere na čipu, ki je bil funkcionalen *in vitro* več kot 14 dni, je vzpostavil Park s sodelavci. Za izboljšanje diferenciacije celic krvno-možganske bariere na čipu so uporabili hipoksijo. Model *in vitro* je bil primerljiv s krvno-možgansko bariero *in vivo* z vidika zelo nizke permeabilnosti, ki so jo ovrednotili z meritvami transepiteljskega potenciala in permeabilnosti za fluorescentne označevalce. Preskusili so tudi permeabilnost modela za protitelesa ter kvantne pike, obložene s proteinom Angiopep-2, ki sodeluje pri prenosu molekul preko krvno-možganske bariere. Prepustnost modela za 20 nm kvantne pike je bila večja, če so bile le-te obložene s proteinom Angiopep-2, v primerjavi s kontrolnimi kvantnimi pikami, ki so bile obložene z drugim proteinom enake molekulske mase (28). Njihov model je nadgradila raziskovalna skupina Ahna s sodelavci, ki je namesto primarnih astrocitov in pericitov za vzpostavitev modela krvno-možganske bariere na čipu uporabila iPSC. Na modelu so preskusili permeabilnost za nanodelce, ki so oponašali lipoproteine visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL) in so vsebovali apolipoprotein A1. Delež nanodelcev, ki so se naložili v možganskem predelu organa na čipu, je znašal 3 % aplicirane količine. S temi poskusi so ugotovili tudi mehanizem prehajanja nanodelcev skozi bariero in ga potrdili na živalskih modelih (29).

Organi na čipu omogočajo tudi vzpostavitev črevesa na čipu, ki izloča mukus in tako predstavlja boljši približek črevesne bariere *in vivo* v primerjavi s celicami v 2D-kulturah, ki jih gojimo v pogojih brez pretoka. Dodatno lahko v črevesu na čipu vzpostavimo ciklično raztezanje, ki oponaša peristaltiko. Celice celične linije karcinoma debelega črevesa Caco-2 se zaradi pretoka medija in cikličnega raztezanja organizirajo v polariziran visokoprizmatški epitelij, podoben črevesnemu epiteliju *in vivo*, medtem ko so v statičnih pogojih te celice sploščene in niso polarizirane. Ciklično raztezanje povečuje paracelularno permeabilnost črevesa na čipu, kar izboljša podobnost prepustnosti mo-





**Slika 2:** Shematski prikaz krvno-možganske bariere na čipu z dvema pretočnima kanaloma in statičnim srednjim kanalom, s celicami v zunajceličnem ogrodju. Slika je narejena s programom BioRender (<https://BioRender.com/y30c483>).

**Figure 2:** Schematic of a blood-brain barrier on a chip with two channels under flow and a static middle channel with cells in extracellular matrix. Created in BioRender (<https://BioRender.com/y30c483>).

dela s prepustnostjo črevesa *in vivo* (30). Lee in sodelavci so vzpostavili sistem črevesa na čipu na osnovi celic Caco-2, kot najpogosteje uporabljene celične linije za vrednotenje absorpcije zdravilnih učinkovin *in vitro*. Konfluenten monosloj celic so pred poskusi permeabilnosti prekrili s plastjo mucinov, ki je ostala pritrjena na celice tudi v pretočnih pogojih. Na modelu so proučevali adhezijo polimernih nanodelcev na osnovi metakrilne kisline in želatine ter nanodelcev na osnovi polietilenglikoldiakrilata. Nanodelci na osnovi metakrilne kisline in želatine so izkazovali mukoadhezijo, saj je ostalo več kot 50 % apliciranih nanodelcev pritrjenih na mukus pri pretoku medija 64  $\mu\text{L/h}$ , medtem ko je večino nanodelcev na osnovi polietilenglikoldiakrilata pri enakem pretoku odplavilo (31).

Sistem črevesa na čipu lahko sklopimo tudi z jetri na čipu, kar omogoča vrednotenje toksikoloških lastnosti nanodostavnih sistemov po peroralni aplikaciji. Tak sistem so uporabili Esch in sodelavci, ki so za črevesje na čipu uporabili model na osnovi kokulture celic Caco-2 in celic z metotreksatom modificirane humane celične linije karcinoma debelega črevesa HT29-MTX, ki proizvajajo mukus. Črevo na čipu so sklopili z jetri na čipu na osnovi celične linije hepatocelicega karcinoma HepG2/C3A ter celoten sistem izpostavili 50 nm karboksiliranim polistirenskim nanodel-

cem. Delež absorpcije teh nanodelcev skozi črevesno bariero po 24 h kroženja medija je znašal ( $9,5 \pm 2,9$ ) %, večina apliciranih nanodelcev pa se je naložila v mukusu na apikalni strani črevesa na čipu. Absorbirani polistirenski nanodelci so povzročili dvig koncentracij aspartat aminotransferaze (AST) v mediju, kar nakazuje na poškodbo jetrnih celic, ki so jo povzročili polistirenski nanodelci (32).

### 3.2 TUMORJI NA ČIPU

Zaradi kompleksnega zunajceličnega 3D-ogrodja, spremenjenega ožilja ter prisotnosti imunskih celic se obnašanje tumorjev *in vivo* razlikuje od obnašanja celic celičnih linij, ki jih gojimo v polistirenskih gojitvenih posodah. Tumorska rast in metastaziranje sta povezana z mehanskimi in biokemijskimi dejavniki mikrookolja, zato je ključno, da te specifične dejavnike posnemamo tudi v raziskavah *in vitro*. Za izboljšanje biorelevantnosti rezultatov je smiselna uporaba kombinacije 3D-kultur in različnih zunajceličnih ogrodij ter imunskih celic v pretočnem sistemu oziroma tumorjev na čipu (33). Z mikrofiziološkimi sistemi, ki bolje posnemajo tumorsko mikrookolje *in vivo*, za katerega je značilen povišan intersticijski tlak, visoka gostota celic ter spremenjena funkcija limfnih žil, se močno poveča tudi potencial za

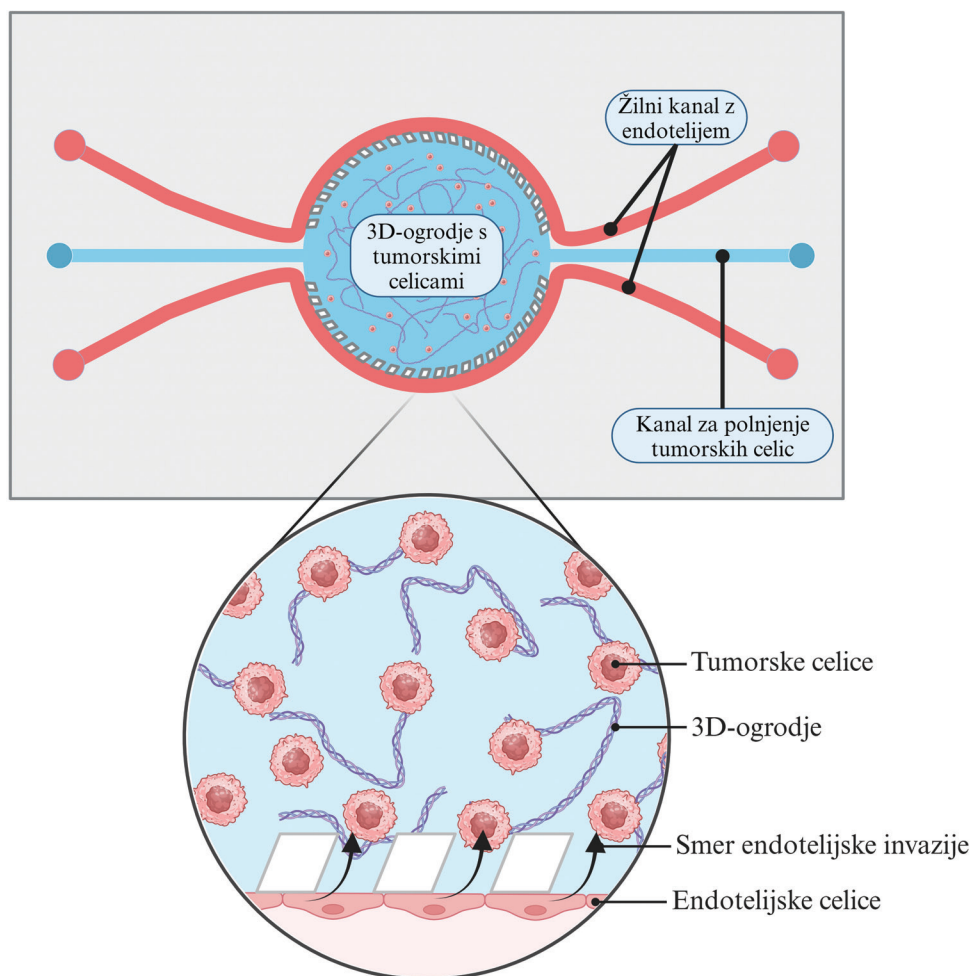
razvoj nanodostavnih sistemov za ciljano zdravljenje. Takšni modeli omogočajo proučevanje obnašanja nanodostavnih sistemov *in vitro* in napovedovanje njihovega obnašanja *in vivo*, kar lahko nadomesti dražje in zahtevnejše raziskave na živalskih modelih. Dodatni razlogi, ki potrjujejo potrebo po alternativni živalskim modelom rakavih bolezni, so tudi zahtevne metode prenosa rezultatov meritev iz živalskih modelov na ljudi, razlike med človeškim in živalskim zunajceličnim ogrodjem tumorjev ter slaba ponovljivost tumorskega mikrokolju v živalskih modelih. Za izboljšanje biorelevantnosti dobljenih rezultatov poteka razvoj različnih sistemov tumorjev na čipu, med drugim tumorskih celic v monosloju v pretočnem sistemu, pretočnih sistemov s tumorskimi celicami v 3D-ogrodju ter pretočnih sistemov s tumorskimi sferoidi, vključenimi v mikrokanale (24, 34). Sistemi tumorjev na čipu so najpogosteje sestavljeni iz celic določene celične linije, vgrajene v zunajcelično ogrodje, ki ga obdajajo kanali z endotelijskimi celicami mikrožilja. To omogoča proučevanje tumorske angiogeneze, transporta zdravilnih učinkovin in nanodostavnih sistemov skozi žilni endotelij in vrednotenje njihovega prodiranja v globino tumorja (19, 24, 35). Tak model so Kwak in sodelavci nadgradili z vključitvijo dodatnih limfnih žil ter vzpostavitev tlačnega gradienta od krvnega kanala, preko tumorja do limfnih žil za doseganje boljše biorelevantnosti dobljenih rezultatov in simulacije učinka EPR (24). Uporaba tlačnega gradienta in možnosti njegovega spreminjanja omogoča posnemanje intersticijske hipertenzije, ki je zaradi spremenejenega mikrožilja prisotna tudi v tumorjih *in vivo*. Njihov model tumorja na čipu vključuje celice celične linije raka dojke MCF-7 in mikrovaskularne endotelijske celice. V modelu so s fluorescenčno mikroskopijo spremljali prehajanje fluorescenčno označenih nanodelcev premerov 100 nm, 200 nm in 500 nm iz endotelijskega (žilnega) kanala v globino tumorja. Največji vpliv na ekstravazacijo in prodiranje nanodelcev v tumor je imela velikost nanodelcev, saj so 100 nm nanodelci prodirali hitreje in globlje v primerjavi z 200 nm nanodelci, medtem ko je bil obseg ekstravazacije 500 nm nanodelcev minimalen. Koncentracija kolagenskega gela, ki je posnemal zunajcelično ogrodje tumorja, na ekstravazacijo nanodelcev ni imela znatnega vpliva, medtem ko je prisotnost tumorskih celic v kolagenskem gelu neodvisno od koncentracije gela zmanjšala ekstravazacijo nanodelcev za več kot 80 %. Razlike v obsegu ekstravazacije nanodelcev so opazili tudi ob spreminjanju tlačnega gradienta med krvnim in limfnim kanalom, saj nanodelci žilnega kanala niso zapuščali, če je bil tlak v tumorju višji kot v žilnem kanalu, medtem ko je bila pri izenačenem tlaku ekstravazacija nanodelcev še prisotna (24).

Namesto posameznih tumorskih celic lahko v organe na čipu nasadimo tudi njihove skupke oziroma sferoide. Tako so Wang in sodelavci ustvarili model tumorja na čipu z žilnim kanalom z endotelijem, ki je s porozno membrano ločen od kanala s tumorskimi sferoidi (35). Vnetje v tumorskem mikrokolju *in vivo* so posnemali s povečanjem prepustnosti žilnega kanala z dodatkom TNF- $\alpha$ . Na modelu so vrednotili prodiranje PEGiliranih liposomov in PEGiliranih nanodelcev iz kopolimera mlečne in glikolne kisline. Prehajanje obeh vrst nanodostavnih sistemov je bilo v primerjavi s fluorescenčno označenim dekstranom velikosti 70 kDa veliko počasnejše. Ekstravazacija nanodelcev in njihovo prodiranje v tumor je bila minimalno zavrt v primeru modela s prisotnim zunajceličnim ogrodjem in modela z endotelijem, medtem ko je bila prepustnost modela, ki je vseboval tako zunajcelično ogrodje kot endotelij, zmanjšana za več kot 10-krat glede na statične pogoje in primerljiva s prepustnostjo v živalskem modelu (35). Poleg uporabe za splošno vrednotenje nanodostavnih sistemov tekom razvoja se pojavljajo platforme tumorjev na čipu kot orodje za uporabo v personalizirani medicini, saj omogočajo vrednotenje nanodostavnih sistemov pred samo aplikacijo določenemu bolniku. Pristop, ki temelji na odvzemu vzorca tumorja z biopsijo in gojenju primarnih tumorskih celic na čipu, omogoča preskušanje razpoložljivih terapij in optimizacijo terapije za posameznika. Takšen model so razvili Carvalho in sodelavci (19), pri čemer so za razvoj kolorektalnega tumorja na čipu uporabili celice kolorektalnega raka ter jih obdali s humanimi celicami mikrožilja debelega črevesa (slika 3). Vzpostavljen model je omogočal spremljanje invazije endotelijskih celic mikrožilja v jedro tumorja ter vrednotenje prodiranja fluorescentno označene učinkovine (gemcitabina) ter nanodelcev iz poliamidinoamina ter hitosana z gemcitabinom. Z vgrajevanjem zdravilne učinkovine v nanodelce so uspeli izboljšati prodiranje učinkovine v globino tumorja ter dosegli značilno večje zmanjšanje viabilnosti tumorskih celic v primerjavi z uporabo raztopine gemcitabina, ki je zelo slabo vodotopen (19).

## 4 IZZIVI PRI UPORABI ORGANOV NA ČIPU

Organi na čipu izkazujejo velik potencial za vrednotenje obnašanja nanodostavnih sistemov v nadzorovanem okolju, a ima njihova uporaba zaenkrat še določene omejitve. Prva izmed njih je odsotnost imunskega sistema, ki po-





*Slika 3: Model tumorja na čipu, ki omogoča proučevanje invazije endotelijskih celic v tumor in ustvarjanje gradientov učinkovin, prirejeno po Carvalho in sodelavci (19). Slika je narejena s programom BioRender.*

**Figure 3:** Tumor-on-a-chip model for the study of endothelial invasion into tumor tissue, which enables study of concentration gradients of anti-tumor drugs and nanoparticles. Adapted from Carvalho et al (19). Created in BioRender.

membrno vpliva na obnašanje nanodostavnih sistemov v organizmu in ga modeli *in vitro* še ne vključujejo. Zato se razvijajo modeli bezgavk na čipu, ki bodo omogočali vključitev imunskega sistema v model telesa na čipu z izboljšano napovedno vrednostjo za vrednotenje nanodostavnih sistemov (36, 37). Po drugi strani pa se z naraščajočo kompleksnostjo sistemov organov na čipu pojavlja tudi potreba po njihovi standardizaciji in validaciji. Za širšo uporabo organov na čipu je pomembna ponovljivost dobljenih rezultatov, ki izhaja iz uporabe standardiziranih in validiranih sistemov. Ponovljivost sistemov organov na čipu je odvisna predvsem od njihove kompleksnosti in se s povečevanjem števila elementov v sistemu slabša. Kljub temu je ponovljivi-

vost organov na čipu zaradi visoke organiziranosti in strukturiranosti okolja boljša od ponovljivosti organoidov in sferoidov, ki se v 3D-strukture organizirajo samodejno in zato bolj variabilno (7, 9).

Naslednji izziv je prenosljivost rezultatov iz raziskav z uporabo organov na čipu na ljudi. Število raziskav, ki primerjajo rezultate, pridobljene v raziskavah z organi na čipu, z rezultati kliničnih študij, je minimalno. Dobljene rezultate navadno primerjajo z rezultati, pridobljenimi na živalskih modelih, ki naj bi jih organi na čipu dopolnjevali in nadomestili (38). Za večjo napovedno vrednost mikrofizioloških sistemov bi bilo smiselno razviti modele 3D-žil na čipu, ki bi povezovali različne organe na čipu in tako posnemali si-

stemsko kroženje krvi. Nadaljnjo nadgradnjo organov na čipu bi predstavljala tudi vgradnja senzorjev neposredno v same organe na čipu, kar bi omogočilo spremljanje celičnih in molekularnih procesov v realnem času. Z napredkom tehnologije organov na čipu lahko pričakujemo tudi zmanjšanje uporabe živalskih modelov v predkliničnih študijah, kar je v skladu s pravilom 3R (zmanjšanje, izboljšanje in nadomestitev), ki sta ga že leta 1959 postavila Russel in Burch ter spodbuja racionalno zmanjšanje uporabe laboratorijskih živali v raziskavah in razvoju (39).

## 5 SKLEP

Organi na čipu so obetavna tehnologija, ki predstavlja nadgradnjo klasičnih celičnih kultur. Njihov razvoj poteka predvsem v smeri postavljanja kompleksnih modelov bolezni za odkrivanje novih zdravilnih učinkovin, a se njihova uporaba širi tudi na proučevanje vrednotenja nanodostavnih sistemov, kjer so v ospredju modeli organov na čipu za proučevanje interakcij nanodelcev s tumorskim mikrookoljem in modeli za proučevanje permeabilnosti nanodelcev skozi biološke bariere. Z napredkom tehnologije organov na čipu lahko v bližnji prihodnosti pričakujemo tudi pospešeno predklinično testiranje novih (nano)zdravil.

## 6 IZJAVA

Delo je nastalo v okviru raziskovalnih programov P1-0189, P1-0420 in P3-0067, ki jih sofinancira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije.

## 7 LITERATURA

1. Thapa RK, Kim JO. Nanomedicine-based commercial formulations: current developments and future prospects. *J Pharm Investig.* 2023;53(1):19–33.
2. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology [Internet]. FDA; 2019 [citirano 9. maj 2024]. Dostopno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considering-whether-fda-regulated-product-involves-application-nanotechnology>
3. Perrie Y. *Pharmaceutical nanotechnology and nanomedicines. V: Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 5. izd. Elsevier; 2018. str. 784–803.
4. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paolino D, idr. Safety of nanoparticles in medicine. *Curr Drug Targets.* 2015;16(14):1671–81.
5. Dorđević S, Gonzalez MM, Conejos-Sánchez I, Carreira B, Pozzi S, Acúrcio RC, idr. Current hurdles to the translation of nanomedicines from bench to the clinic. *Drug Deliv and Transl Res.* 2022;12(3):500–25.
6. Ali M. What function of nanoparticles is the primary factor for their hyper-toxicity? *Advances in Colloid and Interface Science.* 2023;314:102881.
7. Leung CM, de Haan P, Ronaldson-Bouchard K, Kim GA, Ko J, Rho HS, idr. A guide to the organ-on-a-chip. *Nat Rev Methods Primers.* 2022;2(1):1–29.
8. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. *Science.* 2010;328(5986):1662–8.
9. Low LA, Mummery C, Berridge BR, Austin CP, Tagle DA. Organs-on-chips: into the next decade. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(5):345–61.
10. Miller PG, Shuler ML. Design and demonstration of a pumpless 14 compartment microphysiological system. *Biotechnology and Bioengineering.* 2016;113(10):2213–27.
11. Beaurivage C, Kanapeckaitė A, Loomans C, Erdmann KS, Stallen J, Janssen RAJ. Development of a human primary gut-on-a-chip to model inflammatory processes. *Sci Rep.* 2020;10(1):21475.
12. Low LA, Sutherland M, Lumelsky N, Selimovic S, Lundberg MS, Tagle DA. *Organs-on-a-Chip. V: Oliveira JM, Reis RL, uredniki. Biomaterials- and Microfluidics-Based Tissue Engineered 3D Models [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citirano 5. februar 2024]. str. 27–42. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Dostopno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-36588-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-36588-2_3)*
13. Duval K, Grover H, Han LH, Mou Y, Pegoraro AF, Fredberg J, idr. Modeling Physiological Events in 2D vs. 3D Cell Culture. *Physiology.* 2017;32(4):266–77.
14. Hayden PJ. Chapter 2 - Cell sources and methods for producing organotypic in vitro human tissue models. V: Hoeng J, Bovard D, Peitsch MC, uredniki. *Organ-on-a-chip [Internet]. Academic Press; 2020 [citirano 8. december 2023]. str. 13–45. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128172025000024>*
15. Kasendra M, Tovaglieri A, Sontheimer-Phelps A, Jalili-Firoozinezhad S, Bein A, Chalkiadaki A, idr. Development of a primary human Small Intestine-on-a-Chip using biopsy-derived organoids. *Sci Rep.* 2018;8(1):2871.
16. Palasantzas VEJM, Tamargo-Rubio I, Le K, Slager J, Wijmenga C, Jonkers IH, idr. iPSC-derived organ-on-a-chip models for personalized human genetics and pharmacogenomics studies. *Trends in Genetics.* 2023;39(4):268–84.
17. Schneider MR, Oelgeschlaeger M, Burgdorf T, van Meer P, Theunissen P, Kienhuis AS, idr. Applicability of organ-on-chip systems in toxicology and pharmacology. *Critical Reviews in Toxicology.* 2021;51(6):540–54.
18. Abulati M, Yalikun Y, Murata K, Sato A, Sami MM, Sasaki Y, idr. Establishment of a heart-on-a-chip microdevice based on



- human iPS cells for the evaluation of human heart tissue function. *Sci Rep.* 2020;10(1):19201.
19. Carvalho MR, Barata D, Teixeira LM, Giselbrecht S, Reis RL, Oliveira JM, idr. Colorectal tumor-on-a-chip model for predictive studies of precision onco-nanomedicine. *Science Advances.* 2019;5(5):eaaw1317.
  20. Chramiec A, Teles D, Yeager K, Marturano-Kruik A, Pak J, Chen T, idr. Integrated human organ-on-a-chip model for predictive studies of anti-tumor drug efficacy and cardiac safety. *Lab Chip.* 2020;20(23):4357–72.
  21. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet.* 2022;23(8):467–91.
  22. Keuper-Navis M, Walles M, Poller B, Myszczyzyn A, Van Der Made TK, Donkers J, idr. The application of organ-on-chip models for the prediction of human pharmacokinetic profiles during drug development. *Pharmacological Research.* 2023;106853.
  23. Ashammakhi N, Darabi MA, Çelebi-Saltik B, Tutar R, Hartel MC, Lee J, idr. Microphysiological Systems: Next Generation Systems for Assessing Toxicity and Therapeutic Effects of Nanomaterials. *Small Methods.* 2020;4(1):1900589.
  24. Kwak B, Ozcelikkale A, Shin CS, Park K, Han B. Simulation of complex transport of nanoparticles around a tumor using tumor-microenvironment-on-chip. *Journal of Controlled Release.* 2014;194:157–67.
  25. Kim Y, Lobatto ME, Kawahara T, Lee Chung B, Mieszawska AJ, Sanchez-Gaytan BL, idr. Probing nanoparticle translocation across the permeable endothelium in experimental atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111(3):1078–83.
  26. Kolhar P, Anselmo AC, Gupta V, Pant K, Prabhakarandian B, Ruoslahti E, idr. Using shape effects to target antibody-coated nanoparticles to lung and brain endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(26):10753–8.
  27. Samuel SP, Jain N, O'Dowd F, Paul T, Kashanin D, Gerard VA, idr. Multifactorial determinants that govern nanoparticle uptake by human endothelial cells under flow. *IJN.* 2012;7:2943–56.
  28. Park TE, Mustafaoglu N, Herland A, Hasselkus R, Mannix R, FitzGerald EA, idr. Hypoxia-enhanced Blood-Brain Barrier Chip recapitulates human barrier function and shuttling of drugs and antibodies. *Nat Commun.* 2019;10(1):2621.
  29. Ahn SI, Sei YJ, Park HJ, Kim J, Ryu Y, Choi JJ, idr. Microengineered human blood–brain barrier platform for understanding nanoparticle transport mechanisms. *Nat Commun.* 2020;11(1):175.
  30. Kim HJ, Huh D, Hamilton G, Ingber DE. Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow. *Lab Chip.* 2012;12(12):2165.
  31. Lee SY, Lee Y, Choi N, Kim HN, Kim B, Sung JH. Development of Gut-Mucus Chip for Intestinal Absorption Study. *BioChip J.* 2023;17(2):230–43.
  32. B. Esch M, J. Mahler G, Stokol T, L. Shuler M. Body-on-a-chip simulation with gastrointestinal tract and liver tissues suggests that ingested nanoparticles have the potential to cause liver injury. *Lab on a Chip.* 2014;14(16):3081–92.
  33. Liu X, Fang J, Huang S, Wu X, Xie X, Wang J, idr. Tumor-on-a-chip: from bioinspired design to biomedical application. *Microsyst Nanoeng.* 2021;7(1):1–23.
  34. Albanese A, Lam AK, Sykes EA, Rocheleau JV, Chan WCW. Tumour-on-a-chip provides an optical window into nanoparticle tissue transport. *Nat Commun.* 2013;4(1):2718.
  35. Wang HF, Ran R, Liu Y, Hui Y, Zeng B, Chen D, idr. Tumor-Vasculature-on-a-Chip for Investigating Nanoparticle Extravasation and Tumor Accumulation. *ACS Nano.* 2018;12(11):11600–9.
  36. Shanti A, Samara B, Abdullah A, Hallfors N, Accoto D, Sapudom J, idr. Multi-Compartment 3D-Cultured Organ-on-a-Chip: Towards a Biomimetic Lymph Node for Drug Development. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):464.
  37. Goyal G, Prabhala P, Mahajan G, Bausk B, Gilboa T, Xie L, idr. Ectopic Lymphoid Follicle Formation and Human Seasonal Influenza Vaccination Responses Recapitulated in an Organ-on-a-Chip. *Advanced Science.* 2022;9(14):2103241.
  38. Kang S, Park SE, Huh DD. Organ-on-a-chip technology for nanoparticle research. *Nano Convergence.* 2021;8(1):20.
  39. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique.* London: Methuen; 1959.



# NAPREDEK IN IZZIVI V RAZVOJU ŽIVIH BIOTERAPEVTSKIH IZDELKOV

## PROGRESS AND CHALLENGES IN THE DEVELOPMENT OF LIVE BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS

AVTORICE / AUTHORS:

asist. Nina Katarina Grilc, mag. farm.  
izr. prof. dr. Špela Zupančič, mag. farm.  
zaslužna prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: julijana.kristl@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Kožo in sluznice ljudi in živali naseljuje veliko število mikroorganizmov, vključno z bakterijami, glivami, paraziti in virusi, ki jih skupno imenujemo mikrobiota. Milijoni let evolucije so privedli do simbiotskega razmerja med gostiteljem in mi-

## POVZETEK

Koža in sluznice so naseljene z mikrobioto, ki ima ključno vlogo pri ohranjanju zdravja, saj lahko njeno neravnovesje povzroči različne bolezni. Probiotiki prispevajo k ponovni vzpostavitvi mikrobiotskega ravnovesja z različnimi mehanizmi, med katerimi so preprečevanje naselitve patogenov, modulacija imunskega sistema in krepitev zaščitne funkcije sluznic. V prispevku so obravnavani tradicionalni probiotiki ter probiotiki nove generacije, namenjeni uporabi v živih bioterapevtskih izdelkih. Za izdelavo le-teh so ključni ustrezna izbira sevov, njihova specifična karakterizacija, izbira metode sušenja in prilagoditev formulacije za vsak sev posebej. Kakovosten izdelek s probiotiki mora vsebovati zadostno količino živih bakterij, ki morajo ohraniti njihovo biološko aktivnost od vgradnje v formulacijo, shranjevanja do dostave na tarčno mesto. Kljub hitremu znanstvenemu napredku pa prav visoka stopnja preživetja nekaterih sevov še vedno predstavlja tehnološki izziv, ki je opisan v pričujočem članku. Probiotiki nove generacije obetajo velik potencial pri preprečevanju in zdravljenju nekaterih infekcijskih in vnetnih bolezni, kar je razvidno iz intenzivnih raziskav na tem področju.

## KLJUČNE BESEDE:

probiotiki, živi bioterapevtski izdelki, sušenje, enkapsulacija, testiranje probiotikov, načrtovanje formulacij

## ABSTRACT

The skin and mucous membranes are inhabited by microbiota, which play a crucial role in maintaining health, as its imbalance can lead to various diseases. Probiotics contribute to restoring microbiota balance through mechanisms such as inhibiting pathogen colonization, modulating the immune system, and strengthening the protective function of mucous membranes. This paper discusses traditional probiotics as well as next-generation probiotics designed for use in live biotherapeutic products. Their development requires appropriate strain selection, specific characterization, drying method optimization, and formulation adaptation for each strain. A quality probiotic product must contain sufficient live bacteria that retain their biological activity



from incorporation into the formulation, through storage, to delivery at the target site. Despite fast scientific advances, ensuring the high survival rate of some strains remains a technological challenge addressed in the present article. Next-generation probiotics hold great promise for the prevention and treatment of some infectious and inflammatory diseases, as evidenced by intensive research in this field.

#### KEY WORDS:

probiotics, live biotherapeutic products, drying, encapsulation, probiotic testing, formulation design

kroorganizmi, v katerem mikrobiota prispeva k številnim fiziološkim procesom gostitelja, gostitelj pa mikroorganizmom zagotavlja prostor in hranila, potrebna za njihovo preživetje. V zadnjem desetletju je znanstveno razumevanje vpliva mikrobiote na zdravje ljudi močno napredovalo. Večina raziskav je bila usmerjena na mikrobioto črevesja, kjer so ugotovili, da glavni prispevki mikrobiote vključujejo prebavo in fermentacijo ogljikovih hidratov, proizvodnjo vitaminov, preprečevanje kolonizacije patogenov in interakcije z imunskim odzivom (1). Nedavno so raziskovalci svojo pozornost usmerili tudi na druge mikrobiote, vključno z mikrobioto ustne votline, kože, vagine in zgornjega dela dihal (2, 3). Sestava mikrobiote ne izkazuje le pozitivnega vpliva na zdravje ljudi, vendar lahko deluje tudi negativno, saj v primeru disbioze, tj. povečane prisotnosti patogenih ali škodljivih v primerjavi s koristnimi mikroorganizmi, močno prispeva k razvoju različnih lokalnih infekcijskih in vnetnih bolezni. Ker trenutne raziskave kažejo na povezavo med črevesno mikrobioto, imunskim sistemom in številnimi organi v človeškem telesu, lahko disbioza prispeva tudi k nastanku sistemskih bolezni, kot so alergije, sladkorna bolezen tipa 2, debelost in nevrodegenerativne bolezni. Posledično sedanje raziskave mikrobiote dajejo zelo informativne rezultate, ki prispevajo k razumevanju nastanka številnih bolezni in s tem tudi novim strategijam zdravljenja (2, 3).

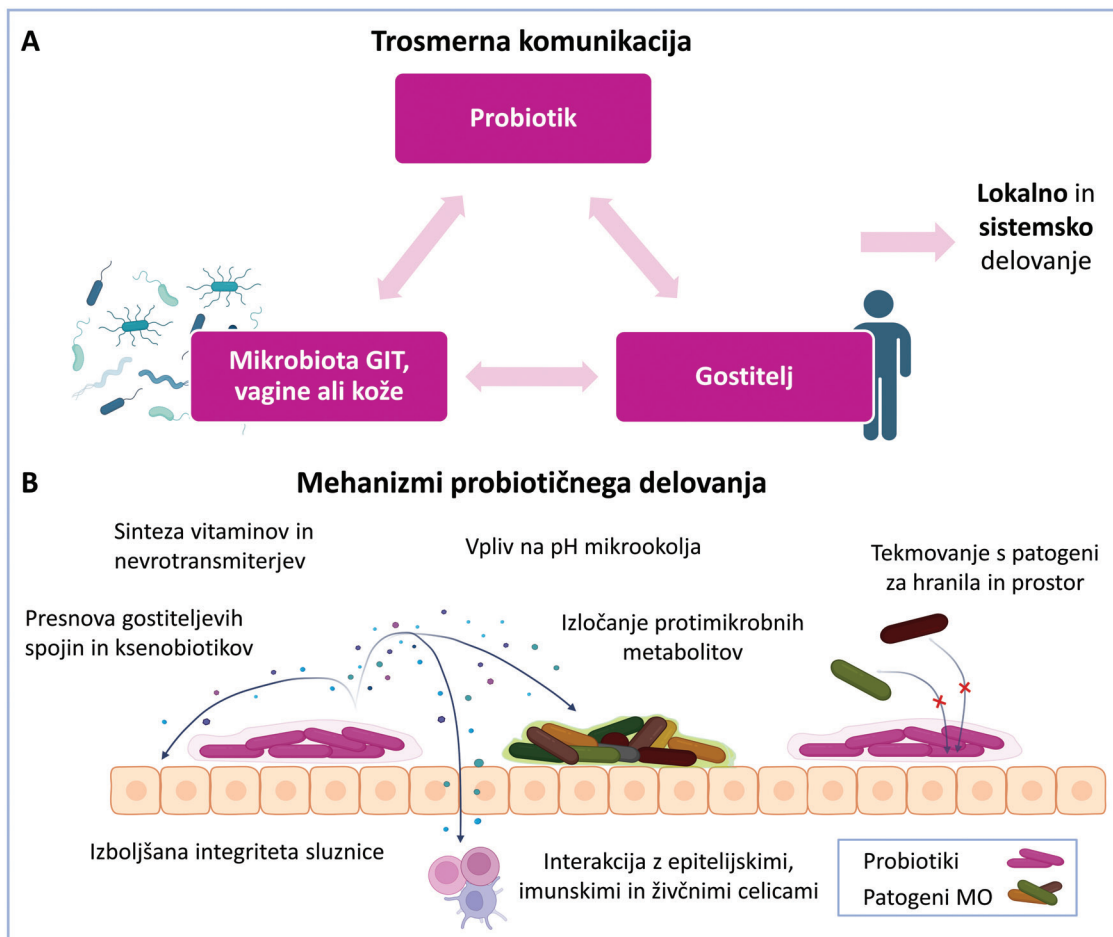
## 2 OD TRADICIONALNIH DO PROBIOTIKOV NASLEDNJE GENERACIJE

Ugodne učinke fermentirane hrane poznamo že tisočletja, konec 19. stoletja pa so znanstveniki odkrili, da so zanje za-

služne prav koristne bakterije oz. probiotiki. Uporaba slednjih za podporo splošnemu zdravju in preprečevanje ali zdravljenje črevesnih bolezni tako ni novost, pri čemer so probiotiki za ta namen izviralni sprva iz fermentiranih živil, kasneje pa so bili tudi izolirani iz zdrave črevesne mikrobiote. V zadnjih desetletjih probiotike uporabljamo tudi za zdravljenje in preprečevanje drugih z disbiozo povezanih bolezni, kot so vaginalne okužbe, parodontitis ter ekcem in atopijski dermatitis. Poleg tega pri slednjih prehajamo na uporabo avtohtonih probiotičnih sevov, izoliranih iz zdrave mikrobiote tarčnih področij. Za vaginalne okužbe je najpogosteje raziskovan v zdravi vaginalni mikrobioti prevladujoč *Lactobacillus crispatus*, za zdravljenje ekcema in atopijskega dermatitisa pa so npr. raziskovali kožni komezal *Staphylococcus hominis* (4–6).

Mehanizmi probiotičnega delovanja v glavnem slonijo na preprečevanju oz. odpravljanju disbioze z delovanjem proti patogenom. Slednje temelji na sproščanju sekundarnih metabolitov probiotikov s protibakterijskim ali protiglivičnim delovanjem in tekmovanju s patogeni za hranila ter sluznične površine, na voljo za adhezijo ter kolonizacijo. Poleg tega nekateri metaboliti, ki jih sproščajo probiotiki, izboljšujejo pregradno funkcijo sluzničnih epitelijev, nekateri pa izkazujejo imunomodulatorno delovanje in zavirajo hiperaktivni imunski odziv gostitelja, značilen za vnetne bolezni, kot sta parodontitis in kolitis (slika 1) (3, 7).

Hiter razvoj na področju odkrivanja in vrednotenja novih probiotikov je omogočil tudi napredek v tehnikah in pristopih za presejanje ter karakterizacijo potencialnih probiotičnih sevov, kot npr. napredek bioinformatike, podrobne raziskave metaboloma, tj. celotnega nabora metabolitov dotičnega preiskovanega seva, ter sekvenciranje naslednje generacije. To omogoča odkrivanje novih terapevtskih sevov oz. probiotikov naslednje generacije, katerih uporaba ni nujno osnovana na dolgoletni zgodovini uporabe (8, 9). Podrobna karakterizacija sevov postaja aktualna tudi zaradi vedno strožjih regulatornih zahtev. Tako Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) kot Evropska farmakopeja sta v zadnjih 10 letih namreč uvedli termin »živi bioterapevtski izdelki« (angl. *live biotherapeutic products*, LBP), ki lahko pridobijo dovoljenje za promet kot zdravila za zdravljenje specifičnih bolezni, vendar morajo biti v njih vključeni terapevtski sevi podrobno ovrednoteni. To vključuje identifikacijo na ravni vrste in seva ter ustrezno fenotipizacijo in genotipizacijo, za katero je zahtevano sekvenciranje celotnega genoma. Slednje je med drugim ključno za potrditev varnosti LBP, kar vključuje odsotnost genov za virulencne dejavnike in genov, ki nakazujejo na možnost prenosa odpornosti proti protimikrobnim učinkovinam na tarčno mikrobioto (8, 10). Urad FDA je že odobril prva dva LBP, Rebyota™ in VOWST™ (11). Poleg probiotikov, LBP, živih tera-



**Slika 1:** Delovanje probiotikov na gostitelja. A) Kompleksna trosmerna komunikacija med probiotiki, mikrobioto in gostiteljem, ki na zdravje slednjega vpliva tako na lokalni kot sistemski ravni. B) Mehanizmi probiotičnega delovanja na ravni celic in tkiv. GIT – gastrointestinalni trakt; MO – mikroorganizmi. Celotna slika B in posamezni deli slike A so izdelani s programom Biorender.

**Figure 1.** Probiotic action on the host. A) Complex three-way communication between probiotics, microbiota, and the host, which affects both local and systemic levels. B) Mechanisms of probiotic activity on the cellular and tissue level. Figure B in its entirety and parts of Figure A were created in Biorender.

pevtskih bakterij in probiotikov naslednje generacije se v literaturi pojavljajo tudi izrazi, kot so prebiotiki, postbiotiki in sinbiotiki, ki so za boljše razumevanje predstavljeni v preglednici 1. Probiotične bakterije se lahko uporabljajo same, v kombinaciji s prebiotiki in sinbiotiki ali mešane z drugimi probiotičnimi sevi, da za izboljšanje učinka tvorijo konzorcij (tj. združba različnih bakterij, ki sodelujejo pri opravljanju določenih funkcij ali oblikovanju biofilma).

Za namen izboljšanja terapevtske učinkovitosti in varnostnega profila probiotičnih sevov, lahko slednje tudi gensko modificiramo. Varnostna tveganja lahko odpravimo z izbitjem genov za virulenco, poleg tega pa lahko uvedemo gene za encime s terapevtskim delovanjem ter citotoksične spojine z delo-

vanjem proti rakavim celicam ali imunomodulatorne snovi, kot so kemokini in citokini. Tako trenutno razvijajo več novih gensko spremenjenih bakterijskih sevov za zdravljenje raka in presnovnih bolezni (12, 13).

### 3 TEHNOLOŠKI VIDIK IZDELAVE ŽIVIH BIOTERAPEVTSKIH IZDELKOV

Pri izdelavi končnega izdelka s probiotiki oz. živimi terapevtskimi bakterijami moramo vgraditi zadostno količino

Preglednica 1: Definicija izrazov, povezanih s koristnimi mikroorganizmi za zdravje (14).

Table 1: Definition of terms related to microorganisms beneficial for health (14).

<p><b>Probiotiki:</b> živi mikroorganizmi, ki pri uporabi v ustreznih odmerkih koristno delujejo na zdravje gostitelja.</p> <p><b>Prebiotiki:</b> neživi substrati, ki delujejo kot hranila za koristne mikroorganizme mikrobiote gostitelja, pri čemer med slednje spadajo tako namensko zaužiti probiotični sevi kot stalno prisotni komenzalni mikroorganizmi.</p> <p><b>Postbiotiki:</b> pripravki iz neživih mikroorganizmov in/ali njihovih komponent s koristnim delovanjem na zdravje gostitelja.</p> <p><b>Sinbiotiki:</b> pripravki s koristnim delovanjem na zdravje gostitelja, sestavljeni iz mešanice živih koristnih mikroorganizmov (probiotikov) in substratov, ki jih lahko selektivno izkoriščajo samo koristni mikroorganizmi. Probiotike, prebiotike, postbiotike in sinbiotike kot opisane zgoraj definira Mednarodna znanstvena organizacija za probiotike in prebiotike (<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>, ISAPP).</p> <p><b>Probiotiki naslednje generacije (angl. <i>next-generation probiotics</i>):</b> mikroorganizmi, katerih terapevtsko delovanje je bilo odkrito in potrjeno izven okvira dolgotrajne uporabe, običajno s pomočjo modernih metod za mikrobiološko karakterizacijo.</p> <p><b>Živi bioterapevtski izdelki (angl. <i>live biotherapeutic products</i>, LBP):</b> pripravki, ki vsebujejo žive mikroorganizme (ene vrste ali njihov konzorcij) s terapevtskim ali preventivnim delovanjem proti človeškim boleznim.</p> <p><b>Žive terapevtske bakterije (angl. <i>live therapeutic bacteria</i>):</b> žive bakterije, ki predstavljajo aktivno komponento LBP.</p>
--

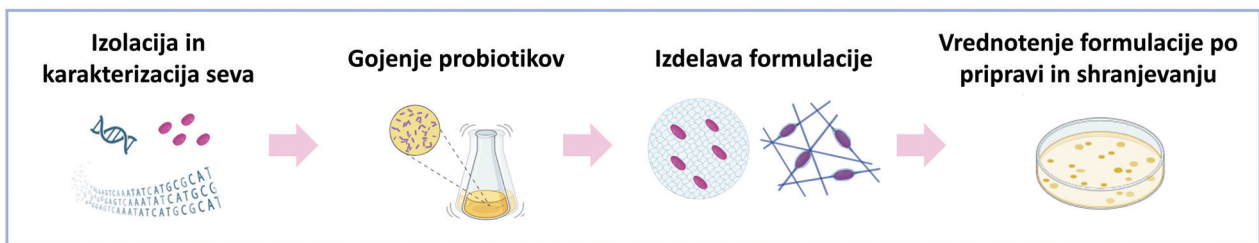
bakterij in ohraniti njihovo biološko aktivnost. To vključuje zagotavljanje visoke stopnje bakterijskega preživetja med vgradnjo bakterij v dostavni sistem, shranjevanjem končnega izdelka ter izpostavitvijo bakterij neugodnim dejavnikom (npr. pH ali prebavnim encimom) v človeškem telesu po uporabi (15, 16). Za terapevtsko učinkovitost je namreč ključnega pomena, da na tarčnem mestu delovanja dosežemo potrebno visoke odmerke živih in biološko aktivnih terapevtskih bakterij. Po tem, ko se iz dostavnega sistema sprostijo probiotične celice, morajo slednje namreč reaktivirati želeno presnovno aktivnost, se deliti in vsaj prehodno kolonizirati tarčna mesta (12, 17). Zagotavljanje visoke stopnje preživetja v končnem izdelku predstavlja velik izziv zaradi strukturne in funkcionalne kompleksnosti bakterijskih celic. Poleg vrste, števila in živosti vhodnih terapevtskih bakterij je preživetje odvisno tudi od sestave formulacije in tehnološkega procesa izdelave dostavnega sistema oz. končnega izdelka (slika 2) (16, 18).

Dolgotrajno ohranjanje bakterijske živosti zahteva zaustavitev bakterijskega metabolizma za preprečevanje litičnih procesov, saj le-ti vodijo k razgradnji bakterijske celične stene ali membrane in posledično do smrti celice (19, 20). Najpogostejša pristopa, ki se uporabljata za ta namen, sta krioprezervacija (zamrzovanje) in sušenje. Krioprezervacija je metoda izbora

na laboratorijski ravni, njeno širšo uporabo pa omejujejo izzivi pri povečevanju velikosti serij ter zahteve za vzdrževanje hladne verige (21). Za izdelavo končnih izdelkov je zato primernejši pristop ohranjanje živosti na osnovi sušenja.

### 3.1 SUŠENJE PROBIOTIKOV

Princip ohranjanja bakterijske živosti s sušenjem temelji na prehodu živih bakterij v stanje zaustavljenega metabolizma, imenovano anhidrobioza. Anhidrobioza na osnovi sušenja omogoči dolgotrajno preživetje bakterij pri shranjevanju nad nizkimi temperaturami, potrebnimi za krioprezervacijo. Poznamo različne metode sušenja, vsem pa sta skupna naslednja dejavnika stresa na bakterijske celice: dehidracija in z njo povezan intenziven osmotski šok. Ob dehidraciji namreč prihaja do odstranitve vode, ki je sicer vezana na polarne skupine proteinov in fosfolipidov. To vodi v njihovo entropijsko preurejanje na molekularni ali supramolekularni ravni, zaradi česar prihaja do porušitve funkcionalnih struktur proteinov in fosfolipidnih dvoslojev. Osmotski šok oz. bistveno zviševanje znotrajcelične koncentracije osmotsko aktivnih snovi, do katerega prihaja zaradi dehidracije bakterijskih celic med sušenjem, pa lahko povzroči tudi njihovo plazmolizo in s tem celično smrt (19, 20). Dodaten stres



Slika 2: Ključni koraki pri razvoju izdelka s probiotiki, ki lahko vsebuje probiotike, vgrajene v hidrofilno ogrodje (mikrokapsul ali zrnca) ali v nanovlakna. Slika je izdelana s programom Biorender.

Figure 2: Key steps in the development of a probiotic product, which may involve incorporating probiotics into a hydrophilic matrix (of microcapsules or granules) or embedding them within nanofibers. Figure was created in Biorender.

za posušene bakterije predstavlja še rehidracija, kateri so izpostavljeni med rekonstitucijo oz. raztapljanjem suhega končnega izdelka pred administracijo ali med samo administracijo suhega izdelka, ko le-ta pride v stik s fiziološkimi tekočinami, npr. v črevesnem soku ali vaginalni tekočini. Tudi med rehidracijo namreč prihaja do osmotskega stresa na bakterijske celice, poleg tega pa lahko rehidracija povzroči poškodbe in povečano prepustnost celičnih membran zaradi hitrega prehoda fosfolipidnih dvoslojev iz gela podobne oblike v obliko tekočih kristalov (22).

Vsi omenjeni procesi povzročajo poškodbe bakterijskih celic in potencialno vodijo v njihovo smrt. Z dehidracijo povezan stres lahko omilimo z dodatkom pomožnih snovi s stabilizacijskim delovanjem. Stabilizatorji izboljšajo preživetje bakterij med zamrzovanjem in sušenjem, saj zmanjšujejo osmotski stres ter termodinamično in kinetično stabilizirajo bakterije. Pod termodinamično stabilizacijo, znano tudi kot »hipotezo nadomestitve vode«, pojmujemo tvorbo vodikovih vezi med molekulami stabilizatorjev in komponentami bakterijskih celic, kot so proteini in maščobnokislinski ostanki fosfolipidov. Pri tem stabilizatorji nadomestijo odstranjeno vodo in s tem ohranjajo strukturno integriteto proteinov ter fosfolipidnih dvoslojev (14, 19, 23). Kinetična stabilizacija bakterijskih celic pomeni imobilizacijo bakterijskih celic oz. njihovih komponent v trdnem, pogosto steklastem ogrodju, kar omejuje difuzijo in gibanje tako strukturnih makromolekul kot celotnih bakterijskih celic ter tako upočasnjuje razgradne reakcije (20). Stabilizatorje najdemo v razredih mono-, di- ali oligosaharidov, poliolov in proteinov, med najpogosteje uporabljenimi pa so trehaloza, saharoza, laktoza in inulin (19, 24).

Najpogostejši metodi sušenja za ohranjanje živosti terapevtskih bakterij sta liofilizacija in sušenje z razprševanjem (21, 25, 26), v zadnjem času pa za ta namen vedno pogosteje uporabljajo elektrostatsko sukanje (27). Drugi možni tehnološki pristopi so še sušenje v zvrtničnih plasteh, va-

kuumsko sušenje (26), elektrostatsko razprševanje (14) in sušenje na zraku kot najbolj osnovna in preprosta, a tudi obsoletna metoda.

**Liofilizacija** je najpogosteje uporabljena metoda sušenja živih bakterij z najdaljšo zgodovino uporabe. Proces liofilizacije je sestavljen iz treh medsebojno odvisnih faz. Pred postopkom primarnega in sekundarnega sušenja moramo izvesti zamrzovanje, med katerim nastanejo ledeni kristali, ki lahko povzročijo poškodbe živih bakterijskih celic. To preprečimo ali omejimo z dodajanjem krioprotektantov (npr. glicerola) ali z ustrezno hitrostjo zamrzovanja, s katero vplivamo na morfologijo nastajajočih kristalov (14).

**Sušenje z razprševanjem** predstavlja alternativo liofilizaciji, saj ne vključuje zamrzovanja, po drugi strani pa sta za to metodo sušenja značilna mehanski in toplotni stres. Sušenje z razprševanjem namreč temelji na razprševanju vstopne tekočine (disperzije bakterij z dodatkom pomožnih snovi), med katerim so bakterije izpostavljene strižnim silam, nato pa so zaradi potrebe po izhlapevanju topila izpostavljene tudi povišanim temperaturam (vstopni zrak namreč lahko doseže 130–170 °C). Kljub temu da je izpostavitve bakterij omenjenim stresnim dejavnikom kratkotrajna, lahko to v kombinaciji z dehidracijskim stresom povzroči poškodbe ali smrt celic. V izogib omenjenim težavam lahko bakterije pred sušenjem z razprševanjem zaščitimo z enkapsuliranjem. Privlačno prednost sušenja z razprševanjem pred liofilizacijo predstavljajo časovna in energijska učinkovitost ter možnost kontinuirane izvedbe procesa (25, 28, 29).

**Sušenje v zvrtničnih plasteh in vakuumsko sušenje** za namen sušenja probiotikov preučujejo redkeje kot sušenje z razprševanjem in liofilizacijo (26). Glavni izziv sušenja v zvrtničnih plasteh predstavlja potreba po uporabi pomožnih snovi, primernih za granulacijo, ali inertnih nosilnih delcev, na katere lahko bakterije nanašamo. Poleg tega prihaja pri sušenju v zvrtničnih plasteh do izpostavitve



bakterij toplotnemu in mehanskemu stresu, čeprav sta leta manj izrazita kot pri sušenju z razprševanjem (30). Toplotnemu in mehanskemu stresu se izognemo pri vakuumskem sušenju, pri katerem je zaradi neželene oblike končnega izdelka (trdna pogača) pogosto potreben dodaten korak njegovega procesiranja, kot npr. lomljenje oz. drobljenje pogače. Poleg tega je vakuumsko sušenje, ki je najpogosteje izvedeno serijsko in ne kot kontinuiran proces, časovno relativno zahtevna metoda (26, 30).

**Elektrostatsko sukanje** predstavlja obetavno sodobno metodo za ohranjanje živosti bakterij, saj se med sušenjem curka polimerne disperzije s probiotičnimi celicami hkrati doseže tudi vgradnja oz. enkapsulacija bakterij v nanovlakna. To pomeni, da metoda omogoča sočasno sušenje, imobilizacijo celic in pripravo naprednega dostavnega sistema. Elektrostatsko sukanje temelji na izpostavitvi polimerne disperzije električnemu polju, pri čemer pride do elektrohidrodinamičnega pojava, poganjanja curka iz kapljice raztopine z ustrezno viskoznostjo ter njegovega intenzivnega raztezanja, zaradi česar ob hitrem izhlapevanju topila nastanejo trdna, suha nanovlakna. Elektrostatsko sukanje poteka pod relativno blagimi pogoji, saj ne zahteva visokih temperatur. Glavna stresna dejavnika, katerima so med elektrostatskim sukanjem izpostavljene bakterije, sta blag mehanski stres in visoka napetost. Za proces je pomembna tudi relativna vlaga, saj vpliva na učinkovito sušenje nanovlaken in delež vlage ter vodno aktivnost v končnem izdelku, ki za zagotavljanje preživetja bakterij med shranjevanjem ne sme biti previsoka (14).

### 3.2 ENKAPSULACIJA PROBIOTIKOV

Pod enkapsulacijo bakterij pojmujeemo njihovo ujetje v zaprt prostor s pomočjo fizične pregrade, npr. membrane oziroma obloge. To lahko izvedemo na ravni posameznih celic z oblaganjem s plastenjem polielektrolitov (angl. »layer-by-layer«) posameznih bakterijskih celic (31) ali pa z enkapsulacijo skupkov več bakterijskih celic, najpogosteje z mikrokapsuliranjem (32). Zgodovinsko izraz enkapsulacija v povezavi s probiotiki ni bil omejen le na ujetje v membrane, temveč ga uporabljamo tudi za ujetja bakterij v ogrodje iz pomožnih snovi, najpogosteje polimerov (33, 34).

Enkapsulacija je oblika imobilizacije bakterijskih celic, s katero lahko podaljšamo njihovo preživetje z vplivom na metabolizem in zaščito celic pred škodljivimi vplivi okolja. Tako kot krioprezervacija in sušenje, ki zaradi zmanjšanja aktivnosti vode v bakterijskih celicah zavirata fiziološke in razgradne procese v njih, tudi imobilizacija celotne bak-

terijske celice omeji njeno gibanje in s tem nekoliko upočasni metabolizem, čeprav ta učinek še zdaleč ni tako izrazit kot v primeru sušenja ali krioprezervacije (35). Nadalje lahko z enkapsulacijo bakterije zaščitimo pred neugodnimi dejavniki v človeškem telesu in med shranjevanjem (34). Takšno kombinacijo zaščitnega delovanja in vpliva imobilizacije na bakterijski metabolizem poznamo tudi iz naravno prisotnih bakterijskih biofilmov, za katere je znana povečana odpornost vanje vključenih bakterij na ekstremne pH vrednosti ali prisotnost spojin s protimikrobnim delovanjem (36).

Enkapsulacija bakterij je pomembna tudi pri njihovi lokalni dostavi, saj omogoča nadzorovano sproščanje in izboljša bioadhezijo, s čimer se podaljša zadrževanje terapevtskih bakterij na tarčnih sluznicah ali na koži. Za doseganje teh funkcij lahko uporabimo različne pomožne snovi in metode vgradnje v mikrokapsule. Enkapsulacija bakterij je tako še posebno razširjena v živilski tehnologiji, kjer probiotične bakterije vgrajujejo v biološko razgradljiva vodotopna polimerna ali proteinska ogrodja z metodami iztiskanja, emulgiranja ali koacervacije. Prva dva pristopa obsegata tvorbo delcev iz iztiskanih ali emulgiranih kapljic polimernih raztopin z dispergiranimi bakterijami, pogosto s premreževanjem, ter tako dosežeta ujetje bakterij v trdno ali gelasto ogrodje tvorjeno *in situ* (33). Pogoste pomožne snovi, ki jih uporabljajo kot tvorilce takšnih ogrodij, so naravni biokompatibilni polimeri, npr. natrijev alginat (37), pektin (38), sirotkine beljakovine (39) in karagenan (40). Pri koacervaciji prihaja do ločevanja s koloidom bogate in osiromašene tekoče faze, pri čemer za metodo uporabljajo podobne polimere in proteine kot pri mikrokapsuliranju z iztiskanjem ali emulgiranjem. Ločevanje faz lahko v odvisnosti od uporabljenih polimerov dosežemo s spreminjanjem pH ali temperature, dodatkom visokih koncentracij soli, dodatkom novih polimerov (npr. nasprotno nabitih), ki z že prisotnimi polimeri tvorijo medmolekulske interakcije ter z dodatkom ne-topil, ker pa so le-ta po večini toksična organska topila, je to običajno neprimeren pristop za enkapsulacijo bakterij. Bakterije s koacervacijo enkapsuliramo s tvorbo membrane, ki nastane iz koloidno bogate faze, ki obda probiotike (33, 41).

## 4 VREDNOTENJE IZDELKOV S PROBIOTIKI

Za vrednotenje probiotikov ali končnih izdelkov s probiotiki oz. živimi terapevtskimi bakterijami je ključen izbor ustreznih

metod za kvantifikacijo bakterijske živosti in/ali metabolne aktivnosti. S tem lahko potrdimo, da so bakterije obdržale želeno biološko aktivnost med vgradnjo in shranjevanjem, kar odločilno vpliva na terapevtsko učinkovitost.

Najpomembnejši vidik vrednotenja je določanje bakterijske živosti. Standarden pristop za vrednotenje živosti vključuje določanje števila kolonijskih enot (angl. *colony-forming units*) na masno ali volumsko enoto končnega izdelka. Kljub temu da je to metoda izbora, na takšen način ne moremo zaznati živih, a nekultivabilnih bakterij (angl. *viable but non-culturable*), tj. bakterij brez sposobnosti razmnoževanja in kolonizacije tarčnih sluznic, a z ohranjenostjo presnovno aktivnostjo *in situ* na mestu delovanja, kjer vseeno sproščajo sekundarne metabolite (npr. protibakterijske ali imunomodulatorne), ki doprinesejo k probiotičnem delovanju (42, 43). Za celovitejšo oceno živosti so torej poleg določanja števila bakterijskih kolonij potrebne tudi druge metode, npr. mikroskopske tehnike ali pretočna citometrija po ustreznem diskriminatornem obarvanju živih in mrtvih bakterij ter kvantitativna reakcija s polimerazo in kvantifikacija 16S ribosomalne RNA kot metodi za kvantifikacijo bakterijskega genskega materiala v vzorcu (43, 44).

Učinkovitost ohranjanja živosti bakterij v končnem izdelku lahko vrednotimo tudi posredno, in sicer tako, da določimo njihovo relevantno aktivnost s testi protimikrobnega delovanja proti patogenom (v kokulturah ali z difuzijskimi testi na agarju) (45–47), z analizo izražanja relevantnih proteinov (48) in z različnimi metabolnimi testi (47, 49). Med slednjimi so pogosti tako nespecifični (npr. resazurinski test) kot tudi bolj specifični testi, namenjeni analizam določenih vrst bakterij. V primeru pogosto uporabljenih laktobacilov na primer njihov metabolizem vrednotimo z določanjem sproščanja laktata in spremembo pH (49, 50).

## 5 SKLEP

Probiotiki predstavljajo obetavne aktivne komponente za zdravljenje številnih bolezni, vendar je za njihovo uspešnost potreben izbor učinkovitega seva, njegova natančna karakterizacija in prečiščena izdelava kakovostne in varne formulacije. Kljub napredku pri sušenju in enkapsulaciji bakterij ostajajo izzivi predvsem pri ohranjanju živosti bakterij in prenosu procesa z laboratorijskega na industrijski nivo. Glede na mehanizem delovanja pa imajo probiotiki velik terapevtski potencial, kar narekuje hitro razvijajoče se po-

dročje, zato je v prihodnosti na tržišču moč pričakovati vedno več LBP.

## 6 IZJAVA

Avtorji se zahvaljujemo Javni agenciji za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije za finančno podporo programa P1-0189 ter projektov J7-4418 in J4-4556.

## 7 LITERATURA

1. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):321–35.
2. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;16(10):605–16.
3. Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. *Front Immunol.* 2020 Sep 25;11:2192.
4. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends in Microbiology.* 2021 Aug;29(8):667–85.
5. Vanechoutte M. The human vaginal microbial community. *Research in Microbiology.* 2017 Nov;168(9–10):811–25.
6. Grlic NK, Zidar A, Kocbek P, Rijavec T, Colja T, Lapanje A, et al. Nanofibers with genotyped *Bacillus* strains exhibiting antibacterial and immunomodulatory activity. *Journal of Controlled Release.* 2023 Mar;355:371–84.
7. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, Sharifi S, Memar MY, Zununi Vahed S. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *IDR.* 2020 Feb;Volume 13:659–72.
8. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol.* 2017 May;2(5):17057.
9. Al-Fakhrany OM, Elekhawy E. Next-generation probiotics: the upcoming biotherapeutics. *Mol Biol Rep.* 2024 Dec;51(1):505.
10. Rouanet A, Bolca S, Bru A, Claes I, Cvejic H, Girgis H, et al. Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment. *Front Med.* 2020 Jun 19;7:237.
11. Jain N, Umar TP, Fahner AF, Gibietis V. Advancing therapeutics for recurrent *clostridioides difficile* infections: an overview of vovwst's FDA approval and implications. *Gut Microbes.* 2023 Dec 31;15(1):2232137.
12. Charbonneau MR, Isabella VM, Li N, Kurtz CB. Developing a new class of engineered live bacterial therapeutics to treat human diseases. *Nat Commun.* 2020 Apr 8;11(1):1738.
13. Meng J, Liu S, Wu X. Engineered probiotics as live biotherapeutics for diagnosis and treatment of human diseases. *Critical Reviews in Microbiology.* 2023 Mar 22;1–15.



14. Grlic NK, Kristl J, Zupančič Š. Can polymeric nanofibers effectively preserve and deliver live therapeutic bacteria? *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2025 Jan;245:114329.
15. Sarao LK, Arora M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017 Jan 22;57(2):344–71.
16. Pot B, Vandenplas Y. Factors that influence clinical efficacy of live biotherapeutic products. *Eur J Med Res*. 2021 May 4;26(1):40.
17. Heavey MK, Durmusoglu D, Crook N, Anselmo AC. Discovery and delivery strategies for engineered live biotherapeutic products. *Trends in Biotechnology*. 2022 Mar;40(3):354–69.
18. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2019 Jul;27(3):615–22.
19. Merivaara A, Zini J, Koivunotko E, Valkonen S, Korhonen O, Fernandes FM, et al. Preservation of biomaterials and cells by freeze-drying: Change of paradigm. *Journal of Controlled Release*. 2021 Aug;336:480–98.
20. Crowe JH, Carpenter JF, Crowe LM. The Role of Vitrification in Anhydrobiosis. *Annu Rev Physiol*. 1998 Oct;60(1):73–103.
21. Kieps J, Dembczyński R. Current Trends in the Production of Probiotic Formulations. *Food*. 2022 Aug 4;11(15):2330.
22. Broeckx G, Vandenheuvel D, Claes IJJ, Lebeer S, Kiekens F. Drying techniques of probiotic bacteria as an important step towards the development of novel pharmabiotics. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016 May;505(1–2):303–18.
23. Crowe JH, Crowe LM, Chapman D. Preservation of Membranes in Anhydrobiotic Organisms: The Role of Trehalose. *Science*. 1984;223:701–3.
24. Gomez Zavaglia A, Tymczyszyn E, De Antoni G, Anibal Disalvo E. Action of trehalose on the preservation of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* by heat and osmotic dehydration. *J Appl Microbiol*. 2003 Dec;95(6):1315–20.
25. Huang S, Vignolles ML, Chen XD, Le Loir Y, Jan G, Schuck P, et al. Spray drying of probiotics and other food-grade bacteria: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2017 May;63:1–17.
26. Santivarangkna C, Kulozik U, Foerst P. Alternative Drying Processes for the Industrial Preservation of Lactic Acid Starter Cultures. *Biotechnol Prog*. 2007 Apr 9;23(2):302–15.
27. Shahriar S, Mondal J, Hasan M, Revuri V, Lee D, Lee YK. Electrospinning Nanofibers for Therapeutics Delivery. *Nanomaterials*. 2019 Apr 3;9(4):532.
28. Santivarangkna C, Kulozik U, Foerst P. Inactivation mechanisms of lactic acid starter cultures preserved by drying processes. *Journal of Applied Microbiology*. 2008 Jul;105(1):1–13.
29. Tang HW, Abbasilasi S, Murugan P, Tam YJ, Ng HS, Tan JS. Influence of freeze-drying and spray-drying preservation methods on survivability rate of different types of protectants encapsulated *Lactobacillus acidophilus* FTDC 3081. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2020 Sep 1;84(9):1913–20.
30. Zaghari L, Basiri A, Rahimi S. Preparation and characterization of double-coated probiotic bacteria via a fluid-bed process: a case study on *Lactobacillus reuteri*. *International Journal of Food Engineering*. 2020 Sep 21;16(9):20190384.
31. Mirtič J, Kogej K, Gašperlin M, Lapanje A, Kristl J. Polielektrolitni kompleksi kot osnova za razvoj novih nanodelcev in nanooblog. *Farmacevtski vestnik*. 2016;67(4):310–7.
32. Kristl J, Zupančič Š, Mirtič J, Kocbek P. Napredni dostavni sistemi učinkovin za preventivo in zdravljenje parodontalne bolezni. *Farmacevtski vestnik*. 70(2162–171):2019.
33. Vivek K, Mishra S, Pradhan RC, Nagarajan M, Kumar PK, Singh SS, et al. A comprehensive review on microencapsulation of probiotics: technology, carriers and current trends. *Applied Food Research*. 2023 Jun;3(1):100248.
34. Li S, Zhang YX. Sensitive delivery systems and novel encapsulation technologies for live biotherapeutic products and probiotics. *Critical Reviews in Microbiology*. 2024 May 3;50(3):371–84.
35. Žur J, Wojcieszyska D, Guzik U. Metabolic Responses of Bacterial Cells to Immobilization. *Molecules*. 2016 Jul 22;21(7):958.
36. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Sep;8(9):623–33.
37. Mirtič J, Rijavec T, Zupančič Š, Zvonar Pobirk A, Lapanje A, Kristl J. Development of probiotic-loaded microcapsules for local delivery: Physical properties, cell release and growth. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018 Aug;121:178–87.
38. Gebara C, Chaves KS, Ribeiro MCE, Souza FN, Grosso CRF, Gigante ML. Viability of *Lactobacillus acidophilus* La5 in pectin-whey protein microparticles during exposure to simulated gastrointestinal conditions. *Food Research International*. 2013 May;51(2):872–8.
39. Wang M, Wang C, Gao F, Guo M. Effects of polymerised whey protein-based microencapsulation on survivability of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and physicochemical properties of yoghurt. *Journal of Microencapsulation*. 2018 Jul 4;35(5):504–12.
40. Cheow WS, Hadinoto K. Biofilm-Like *Lactobacillus rhamnosus* Probiotics Encapsulated in Alginate and Carrageenan Microcapsules Exhibiting Enhanced Thermotolerance and Freeze-Drying Resistance. *Biomacromolecules*. 2013 Sep 9;14(9):3214–22.
41. Nezamdoost-Sani N, Amiri S, Mousavi Khaneghah A. The application of the coacervation technique for microencapsulation bioactive ingredients: A critical review. *Journal of Agriculture and Food Research*. 2024 Dec;18:101431.
42. Zhang S, Guo L, Yang K, Zhang Y, Ye C, Chen S, et al. Induction of *Escherichia coli* Into a VBNC State by Continuous-Flow UVC and Subsequent Changes in Metabolic Activity at the Single-Cell Level. *Front Microbiol*. 2018 Sep 25;9:2243.
43. Davis C. Enumeration of probiotic strains: Review of culture-dependent and alternative techniques to quantify viable bacteria. *Journal of Microbiological Methods*. 2014 Aug;103:9–17.
44. Amna T, Hassan MS, Pandeya DR, Khil MS, Hwang IH. Classy non-wovens based on animate *L. gasseri*-inanimate poly(vinyl alcohol): upstream application in food engineering. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013 May;97(10):4523–31.
45. Zupančič Š, Rijavec T, Lapanje A, Petelin M, Kristl J, Kocbek P. Nanofibers with Incorporated Autochthonous Bacteria as Potential Probiotics for Local Treatment of Periodontal Disease. *Biomacromolecules*. 2018 Nov 12;19(11):4299–306.
46. Heunis TDJ, Botes M, Dicks LMT. Encapsulation of *Lactobacillus plantarum* 423 and its Bacteriocin in Nanofibers. *Probiotics & Antimicro Prot*. 2010 Mar;2(1):46–51.
47. Minooei F, Gilbert NM, Zhang L, Sarah NeCamp M, Mahmoud MY, Kyser AJ, et al. Rapid-dissolving electrospun nanofibers for intra-vaginal antibiotic or probiotic delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023 Sep;190:81–93.
48. Tong HW, Mutlu BR, Wackett LP, Aksan A. Manufacturing of bioactive nanofibers for bioremediation. *Biotechnol Bioeng*. 2014 Aug;111(8):1483–93.
49. Vass P, Pantea E, Domokos A, Hirsch E, Domján J, Németh Á, et al. Electrospun Solid Formulation of Anaerobic Gut Microbiome Bacteria. *AAPS PharmSciTech*. 2020 Aug;21(6):214.
50. Mahmoud MY, Wesley M, Kyser A, Lewis WG, Lewis AL, Steinbach-Rankins JM, et al. *Lactobacillus crispatus*-loaded electrospun fibers yield viable and metabolically active bacteria that kill *Gardnerella* in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023 Jun;187:68–75.



# POGLED NA DELO IN PRISPEVEK PROF. DR. JELKE ŠMID - KORBAR K RAZVOJU SLOVENSKE FARMACEVTSKO-TEHNOLOŠKE STROKE SKOZI OČI FARMACEVTSKE INDUSTRIJE

THE WORK AND CONTRIBUTION OF PROF. DR. JELKA ŠMID - KORBAR TO THE DEVELOPMENT OF SLOVENIAN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY PROFESSION THROUGH THE EYES OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

AVTORJA / AUTHORS:

prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm.<sup>1,2</sup>  
dr. Aleš Rotar, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krka, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vrecer@siol.net

## POVZETEK

Profesorica Jelka Šmid - Korbar je pustila v slovenski farmacevtski stroki nedvomno velik pečat in prispevala k razvoju številnih področij znotraj farmacevtske stroke. Njena vizija in dolgoletno predano delo na raziskovalnem, pedagoškem in strokovnem področju je pomembno prispevalo tudi k razvoju slovenske farmacevtske industrije.

## KLJUČNE BESEDE:

farmacevtska tehnologija, prof. dr. Jelka Šmid - Korbar

## ABSTRACT

Professor Jelka Šmid - Korbar undoubtedly left a big mark on the Slovenian pharmaceutical profession and contributed to the development of many areas within the profession. Her vision and extensive work in the research, educational fields and contributed to the development of Slovenian pharmaceutical industry.

## KEY WORDS:

pharmaceutical technology, prof. dr. Jelka Šmid - Korbar

## 1 UVOD

Farmacevtska tehnologija ima tako v domačem slovenskem prostoru kot tudi v tujini velik ugled. »Ljubljanska šola farmacevtske tehnologije«, ki je in še vedno botruje uspešnemu strokovnemu razvoju tako na pedagoškem kot raziskovalnem in industrijskem razvojno-aplikativnem področju, stoji na temeljih, ki sta jih postavila prof. dr. Bohinc in predvsem prof. dr. Šmid - Korbar in jih nadgrajujejo njuni mlajši sodelavci na Katedri za farmacevtsko tehnologijo in strokovnjaki iz industrije oz. galenskih laboratorijev. Ob njenem častitljivem jubileju se njeni učenci in nekdanji sodelavci s spoštovanjem in hvaležnostjo oziramo nazaj na njeno delo in prispevek k razvoju farmacevtske stroke.

Temelje Katedre za Farmacevtsko tehnologijo je postavil prof. dr. Pavle Bohinc, ki se mu je leta 1961, tj. v prvem letu po ustanovitvi popolnega štiritletnega študija farmacije na Univerzi v Ljubljani, kot asistentka pridružila prof. dr.



Jelka Šmid - Korbar. Skupaj sta študente farmacije učila osnov oblikovanja zdravil najprej v zelo bornih prostorih v kleti tedanje Realke na Vegovi ulici v Ljubljani in kasneje, po preselitvi fakultete, v boljših, čeprav ne optimalnih prostorih »Stare tehnike« na Aškerčevi cesti. Prof. Bohinc je pripravil tudi prva skripta za predmet Farmaceutvska tehnologija, ki so dolga leta služila številnim generacijam študentov Fakultete za farmacijo v Ljubljani kot temeljno študijsko gradivo. V teh začetnih letih sta prof. Bohinc in prof. Šmid - Korbar postavila tako strokovne kot organizacijske temelje za delovanje stroke in Katedre. Skupno delo je po letu 1968 nadaljevala prof. Šmid - Korbar, ki je Katedro za farmacevtsko tehnologijo strokovno in postopoma tudi kadrovsko ojačala ter jo predvsem usmerila v mednarodni prostor (1,2). Prof. dr. Šmid - Korbar je v času svojega delovanja na fakulteti postavila številne mejnike, tako je bila prva izvoljena asistentka na farmacevtskem področju in prva doktorica farmacevtskih znanosti (3). S svojo odločnostjo, karizmatičnostjo in prepotrebno »trdo kožo« je navkljub številnim preprekam, s katerimi se je srečevala na svoji akademski poti, tlakovala pot za številne raziskovalke in pedagoginje, ki so se vključile v akademsko okolje na Fakulteti za farmacijo.

## 2 POGLED INDUSTRIJSKIH RAZVOJNIKOV NA DELO PROF. DR. JELKE ŠMID - KORBAR

### 2.1 PEDAGOŠKO DELO IN SODELOVANJE V RAZVOJNIH PROJEKTIH

Na pedagoškem področju je prof. dr. Jelka Šmid - Korbar postavila temelje sodobne farmacevtske tehnologije in s tem bistveno doprinesla k dobri strokovni podkovanosti diplomantov fakultete na tehnološkem področju, kar je gotovo prispevalo k uspešnemu razvoju stroke kot tudi slovenske farmacevtske industrije in galenskih laboratorijev slovenskih lekarn. Njeno razumevanje potreb slovenske industrije – tako farmacevtske kot tudi druge, je pripomoglo k začetku dokaj intenzivnega sodelovanja na raziskovalno-razvojnem področju med Katedro za farmacevtsko tehnologijo in industrijo vključno z obema slovenskima farmacevtskima podjetjema – Krko in Lekom. Skupaj s svojimi sodelavci je skrbela za nakupe raziskovalne opreme, ki je

bila pomembna za znanstveni in raziskovalni napredek katedre oz. njenih sodelavcev ter hkrati zanimiva za industrijske projekte, npr. oprema na področju reologije (viskozimeter) in kasneje termične analize (slika 1).

Posebej termična analiza je ob koncu osemdesetih let prejšnjega stoletja na široko odprla sodelovanje s partnerji iz slovenske industrije na številnih razvojnih projektih. To je omogočilo miselni preskok na področju razvojnega dela v industriji in uveljavitev novega področja predformulacijskih študij ter usmeritev razvojnih strokovnjakov v poglobljeno razumevanje fizikalno-kemijskih procesov, ki potekajo v farmacevtskih oblikah med njihovo izdelavo oz. pri njihovem shranjevanju, kar je prispevalo k še uspešnejšemu razvojnemu delu v farmacevtski industriji. Uspešno sodelovanje na aplikativnih razvojno-raziskovalnih projektih s slovensko farmacevtsko industrijo, še posebej na področju termične analize, je omogočilo nakup nove raziskovalne opreme na Katedri, ki je bila v danih časih unikum v Sloveniji in je bila kot taka posebej zanimiva za nadaljnje sodelovanje s slovensko industrijo. Takšen primer je nakup vrtničnoslojnega oblagalnika Aeromatic Strea v začetku devetdesetih let



Slika 1: Primer aparature za dinamično diferencno kalorimetrijo in izpisa termične analize. Vir fotografije: arhiv podjetja Krka, d.d., Novo mesto.

Figure 1: Example of Dynamic Scanning Calorimeter apparatus and print out of thermal analysis. Photo from the archive of company Krka, d.d., Novo mesto.



*Slika 2: Primer oblagalnika pelet (polindustrijska oprema). Vir fotografije: arhiv podjetja Krka, d.d., Novo mesto.  
Figure 2: Pelet coater (semiindustrial scale). Photo from the archive of company Krka, d.d., Novo mesto.*

prejšnjega stoletja, ki je omogočil na Katedri intenzivno raziskovalno delo na področju oblaganja pelet. V omenjenem raziskovalnem delu generirano znanje in izkušnje so sodelavci Katedre uporabili v številnih aplikativnih projektih s farmacevtsko industrijo. V teh projektih pridobljeno znanje so v obeh slovenskih podjetjih prelili v uspešne razvojne projekte in številna uspešna generična zdravila, temelječa na peletah. Kasnejša dopolnitev opreme za oblaganje pelet na Katedri z laboratorijskimi sistemi vrhunskih proizvajalcev (slika 2) je in še vedno predstavlja odlično materialno-tehnično osnovo, ki omogoča spoznavanje procesov vrtnoslojnega oblaganja in granuliranja tako študentom kot tudi poglobljeno raziskovalno in razvojno delo raziskovalcev s Katedre in industrije. Ekspertiza na področju oblaganja, ki so jo ustvarili mlajši sodelavci Katedre, prof. dr. Stanka Srčiča, prof. dr. Roka Dreua, dr. Roka Šibanca, asist. dr. Zorana Lavriča in drugih, omogoča Katedri pridobivanje in

uspešno izvajanje aplikativnih industrijskih projektov ter disseminacijo te ekspertize v industrijo. Dolgoletni raziskovalni uspehi in velika ekspertiza sodelavcev katedre in slovenske farmacevtske industrije na področju izdelave pelet upravičuje naziv za katedro »Ljubljanska šola peletiranja«.

## 2.2 RAZVOJ FARMACEVTSKO TEHNOLOŠKEGA TIMA NA FAKULTETI ZA FARMACIJO IN MEDNARODNO SODELOVANJE

Prof. dr. Šmid - Korbar je okviru možnosti skrbela za kadrovske krepitev katedre. V letu 1977 sta se kot asistenta katedri pridružila prof. dr. Stanko Srčič in prof. dr. Julijana Kristl, kasneje še prof. dr. Franc Vrečer, prof. dr. Mirjana Gašperlin, prof. dr. Saša Baumgartner, prof. dr. Odon Plan-

inšek, prof. dr. Janez Kerč, mag. Liljana Zwitter Čop, prof. dr. Rok Dreu, dr. Natalija Škrbina Zajc, dr. Robert Pišek in številni drugi mlajši sodelavci. Ob tem je pomembno, da je podpirala prehode raziskovalcev s katedre v industrijo – npr. prof. Kerč in mag. Zwitter Čop sta se zaposlila v Leku, prof. Vrečer, dr. Natalija Škrbina Zajc in dr. Robert Pišek pa v Krki. Katedra je z ohranjanjem dobrih stikov z omenjenimi raziskovalci še krepila razvojno-raziskovalno sodelovanje in prenos znanja ter raziskovalnih izkušenj v industrijo.

Profesorica Šmid - Korbar je s svojim ugledom in komunikacijskimi sposobnostmi vzpostavila številna sodelovanja z uglednimi strokovnjaki/profesorji oz. raziskovalno-pedagoškimi ustanovami v tujini. Med njimi je potrebno posebej izpostaviti njeno sodelovanje s prof. Hüttenrauchom z Univerze v Jeni, prof. Jungingerjem z Univerze v Leidnu, prof. Dittgenom z Univerze v Greiswaldu, prof. Rupprechtom z Univerze v Regensburgu in prof. Erősom z Univerze v Szegedu, ki je omogočilo bistveni strokovni napredek Katedre in njenih sodelavcev. S svojim mednarodnim ugledom je pomagala tudi svojim sodelavcem k vzpostavitvi novih sodelovanj v mednarodnem okolju, s čimer je bistveno prispevala k mednarodni prepoznavnosti Katedre in tudi slovenske farmacije. V časih, ko je bilo težko dobiti materiale za raziskovalno delo iz tujine, je s svojim ugledom in sodelovanjem s posameznimi proizvajalci pomožnih snovi omogočila mlajšim sodelavcem na Katedri dostop do takrat raziskovalno zelo aktualnih materialov/pomožnih snovi, ki so mladim raziskovalcem omogočile mednarodno odmevne raziskovalne rezultate.

## 2.3 RAZISKOVALNO DELO IN NJEGOV ŠIRŠI POMEN ZA FARMACEVTSKO STROKO

Profesorica Šmid - Korbar je bila pionir na mnogih raziskovalnih oz. strokovnih področjih. Že zelo zgodaj, v začetku 80. let prejšnjega stoletja, je raziskovalni pogled Katedre usmerila v raziskave strukture poltrdnih farmacevtskih oblik, predvsem gelov polimerov na osnovi derivatov metakrilne kisline (6, 7). V nadaljevanju je s sodelavci povezala strukturne raziskave poltrdnih sistemov s sproščanjem zdravilnih učinkovin (8), kar je bilo v tistem času novost in preboj v takratnem okolju Jugoslavije, s čimer je dosegla veliko prepoznavnost tudi v mednarodnem okolju. Na ta način je pogled raziskovalcev na področju farmacevtske tehnologije usmerila iz študija makroskopskih lastnosti farmacevtskih oblik v razumevanje interakcij med sestavinami v farmacevtskih oblikah na molekularni ravni kot temelj za razumevanje lastnosti farmacevtskih oblik. Raziskovalce

na Katedri je spodbudila k raziskovanju povezav med molekularnimi strukturnimi značilnostmi farmacevtskih oblik s sproščanjem in absorpcijo zdravilnih učinkovin (9). Ta miselni preskok je bil povezan z razvojem drugih področij znotraj farmacevtske stroke in znanosti oziroma kateder in raziskovalnih skupin na fakulteti, zlasti farmacevtske kemije in biofarmacije. Trend poglobljenega razumevanja povezave med molekularnimi in partikulatnimi lastnostmi zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi na farmacevtsko-tehnološke procese ter lastnosti končnih farmacevtskih oblik je bistveno prispeval k uspešnemu razvoju industrijske farmacevtske tehnologije v 90. letih v slovenski farmacevtski industriji in njenem skokovitem razvoju.

Katedra za farmacevtsko tehnologijo je pod vodstvom profesorice Šmid - Korbar v farmacevtsko stroko vnesla tudi študij pojavnih oblik zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi (10, 11). Prav tako so sodelavci Katedre skupaj s profesorico preko raziskovalnega dela in sodelovanja s farmacevtsko industrijo v stroko uvedli predformulacijske študije, vključno s študijami fizikalno-kemijske kompatibilnosti zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi v farmacevtskih oblikah, posebej trdnih (12). Zelo pomembna je tudi njena podpora sodelavcem pri odpiranju novih raziskovalnih področij znotraj farmacevtske tehnologije, katerih izsledki so preko prenosa znanja iz akademskega v industrijsko okolje prispevali k uspešnemu razvojnemu delu v obeh slovenskih farmacevtskih podjetjih, tj. Krki in Leku. Sem gotovo sodijo raziskave fizi- in kemisorbatov zdravilnih učinkovin na trdnih nosilcih, ki so odprle področje uporabe trdnih disperzij v farmacevtskih izdelkih (13–15) in raziskave novih farmacevtskih oblik – od liposomov (16) in drugih nanodelcev, preko oralnih filmov (17) do hidrodinamsko uravnoteženih trdnih farmacevtskih oblik (18). Pomembne so tudi raziskave uporabnosti modernih analiznih metod pri poglobljenem študiju lastnosti farmacevtskih oblik, interakcij med zdravilnimi učinkovinami in pomožnimi snovmi ter zdravilnimi učinkovinami in biološkimi sistemi (9, 19, 20). Z današnjega zornega kota je posebej zanimivo še področje uporabe poglobljenih metod analize in uporabe podatkov. V času, ko so bile multivariantne analize podatkov in simulacije v povojih, je profesorica Šmid - Korbar z raziskovalci na Katedri že uvajala omenjene metode, na primer nevronske mreže, v raziskovalno delo (21).

## 2.4 MENTORSKO DELO

Profesorica Šmid - Korbar je bila mentorica številnim študentom Fakultete za farmacijo tako na dodiplomskem kot podiplomskem študiju. S svojimi usmeritvami je pomagala

študentom k večji strokovnosti, jasnosti in jezikovni ustrežnosti njihovih nalog, hkrati pa je sprejemala utemeljene drugačne poglede na strokovna oz. znanstvena vprašanja, s čimer je krepila našo strokovno samostojnost in nam študentom omogočila tako strokovno kot osebnostno rast. Mnoge študentske naloge, pri katerih je sodelovala kot mentorica, so prejele Krkine nagrade in tudi druga priznanja (22). Mnogi njeni mentoriranci so postali pomembni promotorji farmacevtske stroke in uspešni strokovnjaki bodisi na Fakulteti za farmacijo, v farmacevtski industriji ali v lekarniški dejavnosti.

### 3 PODROČJE SLOVENSKE FARMACEVTSKE TERMINOLOGIJE

Med pomembne aktivnosti in osebne uspehe prof. Šmid - Korbar gotovo šteje tudi njeno delo na terminološkem področju. Prof. Šmid - Korbar je zelo aktivno sodelovala v delu komisije za Slovensko farmacevtsko tehnološko terminologijo, ki je bila ustanovljena v okviru Sekcije farmacevtskih tehnologov Slovenskega farmacevtskega društva od njenega začetka v letu 1994. S svojo ekspertizo na terminološkem in farmacevtsko-tehnološkem področju profesorica Šmid - Korbar od leta 1996 sodeluje v delu Komisije za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji in pomaga k njenemu uspešnemu delovanju. Kot urednica pa je sodelovala tudi v pripravi prvega Slovenskega farmacevtskega slovarja v knjižni obliki.

### 4 SKLEP

Profesorica Jelka Šmid - Korbar je in bo puščala jasno in močno sled v slovenski farmaciji in še posebej farmacevtski tehnologiji. Številne generacije študentov »Ljubljanske šole farmacije« smo ji hvaležne za znanje, zgled tako na strokovnem kot življenjskem področju in njeno odločnost v skrbi za dobro stroke.

Profesorica je za svoje dosežke na znanstvenem, strokovnem in pedagoškem področju prejela številna priznanja, od imenovanja Univerze v Ljubljani v naziv zaslužne profesorice, do Minaříkovega odličja s strani Slovenskega farmacevtskega društva.

Profesorica Šmid - Korbar si zaradi svoje vizije, vztrajnega pedagoškega in poglobljenega raziskovalnega dela zasluži posebno mesto pri razvoju farmacevtske stroke in znanosti, tudi zaradi njenega pomembnega vpliva na razvoj slovenske farmacevtske industrije.

## 5 LITERATURA:

1. Intervju – prof. dr. Jelka Šmid Korbar. [https://www.sfd.si/novica/intervju-prof-dr-jelka-smid-korbar/zadnjič\\_pregledano\\_22.10.2024](https://www.sfd.si/novica/intervju-prof-dr-jelka-smid-korbar/zadnjič_pregledano_22.10.2024)
2. Zbornik ob 50-letnici enovitega študija farmacije na Slovenskem 1960-2010. 2010: 47-52
3. Zbornik ob 50-letnici enovitega študija farmacije na Slovenskem 1960-2010. 2010: 132-134
4. Kristl J. Zaslužna profesorica dr. Jelka Šmid Korbar v tretjem življenjskem obdobju, dvajset let potem. *Farm. vestn.* 2019;70:395-396
5. Srčič S. Prof. dr. Jelka Šmid Korbar farmacevtska tehnologinja 70. Let. *Farm. vestn.* 2004;55:615-616
6. Srčič S, Šmid-Korbar J, Kristl J. *Rheologische Untersuchungen der Struktur von Eudispers Natrium und Eudispers-Triäthanolamin Hydrogelen.* *Acta pharmaceutica technologica.* 1980;26(2):121-127
7. Dittgen M, Šmid-Korbar J, et al. *Einfluß der Quasiviskosität und der Fließgrenze auf die Arzneistoffdiffusion aus Polymethacrylhydrogelen.* *Pharmazie.* 1983;38(6):396-399
8. Šmid-Korbar J, Kristl J, Srčič S. *Einfluß einiger physikochemischer Parameter auf die Wirkstofffreisetzung aus PMMA-Salz-Hydrogelen.* *Pharmazie.* 1984;39(9):606-608
9. Kristl J, Pečar S, Šmid-Korbar J, Demšar F, Schara MV. *Drug diffusion: a field gradient electron paramagnetic resonance study.* *Drug development and industrial pharmacy.* 1989;15(9):1423-1440
10. Srčič S, Kerč J, Urleb U, Zupančič I, Lahajnar G, Kofler B, Šmid-Korbar J. *Investigation of felodipine polymorphism and its glassy state.* V: *10th pharmaceutical technology conference : April 16-18 1991, Bologna, Italy.* Vol. 2.: 240-261
11. Vrečer F, Srčič S, Šmid-Korbar J. *Investigation of piroxicam polymorphism.* *International journal of pharmaceuticals.* 1992;68:35-41
12. Kerč J, Srčič S, Urleb U, Kanalec A, Kofler B, Šmid-Korbar J. *Preformulation compatibility study of N-acetylcysteine and some commonly used tablet and capsule excipients.* V: *6th international conference on pharmaceutical technology : papers on 2 June 1992, afternoon : Paris 2, 3 and 4 June 1992.* 1992:195-202.
13. Vrečer F. *Študij adsorbatov in fizikalnih zmesi piroksikama s SiO<sub>2</sub> : magistrsko delo.* Ljubljana: . [6], Fakulteta za farmacijo, Ljubljana. 1988
14. Kerč J, Vrečer F, Srčič S, Šmid-Korbar J. *Thermal decomposition of pure piroxicam and its surface deposit on amorphous ilicon dioxide : mechanism and kinetic data.* *Thermochimica acta.* 1989;154:305-314.
15. Srčič S, Rupprecht H, Daca J, Šmid-Korbar J. *Chemisorbates of phydroxybenzoic acid methyl ester on silica as a new type of pro-drug. IV. Drug release from chemisorbates dispersed in*



- lipophilic vehicles. International journal of pharmaceutics. 1993; 99:21-28*
16. Gregorc K, Kristl, Gabrijelčič V, Šentjurc M, Šmid-Korbar J. Prediction of physical stability of liposomes by EPR method. V: 1st World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Budapest, 9 to 11 May, 1995 : APGI 7th International Conference on Pharmaceutical Technology : 41st Annual Congress of APV. Budapest: 1995:553-554
  17. Šmid-Korbar J, Kristl, Julijana, Čop Liljana, Grošelj D. Formulation and evaluation of oral mucoadhesive films containing metronidazole. *Acta pharmaceutica Jugoslavica* 1991; 41:251-258
  18. Baumgartner Saša, Šmid-Korbar J, Vrečer F, Kristl J. Physical and technological parameters influencing floating properties of matrix tablets based on cellulose ethers. *STP pharma sciences.* 1998;8(5):285-290
  19. Vrečer F, Kristl J, Šmid-Korbar J. Uporaba dinamične diferencialne kalorimetrije (DSC) za ugotavljanje porazdelitve paracetamola v svečkah. *Farmaceutski vestnik.* 1989; 40, (2):107-112
  20. Kristl, J, Lahajnar G, Jezernik K, Šmid-Korbar J. Water behaviour in poly(methylmethacrylate) hydrocolloids studied by NMR techniques and electron microscopy. *STP pharma sciences.* 1992;2:265-269
  21. Gašperlin M, Kristl J, Šmid-Korbar J. Artificial neural networks: a challenge in formulation and characterization of pharmaceutical semisolids. V: MRHAR, Aleš (ur.). 2nd Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, September 25-26, 1997, Portorož, Slovenia : proceedings from the symposium. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo. *Farmaceutski vestnik* 1997;48( posebna št.):222-223
  22. Oberstar Falkner M. (ur.), Gorjup M. (so-ur.). *Krkine nagrade, 50 let z odličnostjo.* Krka, d.d., Novo mesto 2020:108-191.

# AL' PRAV SE REČE KRISTALEN ALI „KRISTALINIČEN“?

## IS IT CORRECT TO SAY CRYSTALLINE OR “CRYSTALLINIC”?

AVTORJA / AUTHORS:

dr. Marjeta Humar<sup>1</sup>

prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ZRC SAZU, Inštitut za slovenski jezik  
Frana Ramovša, Sekcija za terminološke slovarje,  
Novi trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko kemijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Naslov, pri katerem sva se avtorja zgledovala po Francetu Prešernu, kar je povzročilo težave pri prevodu v angleški jezik, nakazuje, da bo prispevek posvečen strokovni farmacevtski terminologiji, ki je ključnega pomena za razvoj določene znanstvene vede. Izbrani primer poimenovanja, ki sega na področji farmacevtske tehnologije in farmacevtske kemije, je zaradi široke uporabe napačnega izraza v preteklosti verjetno najbolj značilen, saj kaže, da je osveščanje znanstvene, strokovne in laične javnosti na področju izrazoslovja nujno, napake pa so zelo trdožive. Kljub že

## POVZETEK

Za razvoj določene vede in obogatitev jezika je nujno treba razvijati lastno strokovno terminologijo. Na tem področju se slovenska farmacija lahko pohvali z dosežki, s katerimi se lahko primerjajo le redke evropske države. Skrb za izrazoslovje sega že več kot pol stoletja nazaj s pripravo prevoda 3. Jugoslovanske farmakopeje in kakovostnega dela, zlasti na področju farmacevtske tehnologije. V zadnjih petindvajsetih letih sta najpomembnejši publikaciji slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, *Formularium Slovenicum*, ki se dopolnjuje vsako leto, in že druga izdaja Farmacevtskega terminološkega slovarja.

## KLJUČNE BESEDE:

strokovna terminologija, *Formularium Slovenicum*, terminološki slovar.

## ABSTRACT

In order to develop a certain profession and also enrich the language, it is absolutely necessary to develop one's own professional terminology. In this field, Slovenian pharmacy can boast with achievements that only a few European countries may compare with. Care for terminology goes back more than half a century with the preparation of the translation of the 3rd Yugoslav Pharmacopoeia and work of high quality, especially in the field of pharmaceutical technology. In the last twenty-five years, the most important publications have been the Slovenian supplement to the European Pharmacopoeia, named *Formularium Slovenicum*, which is updated every year; and the second edition of the Pharmaceutical dictionary.

## KEY WORDS:

professional terminology, *Formularium Slovenicum*, terminological dictionary

več kot dvajsetletnemu zavedanju, da gre za napačno rabo, se nepravilni izraz „kristaliničen“ pogosto še vedno neustrezno uporablja na znanstvenih in strokovnih srečanjih. Delno k napakam zagotovo prispeva dejstvo, da je farmacija zelo specifična znanstvena veda, za katero je v zadnjih dveh desetletjih značilen velik napredek, kar se kaže tudi v vpeljavi številnih novih izrazov, zlasti v angleškem jeziku. Aktivno znanje vsaj enega razširjenega tujega jezika



je zato nujno, pri čemer med slovensko strokovno farmacevtsko populacijo v zadnjem obdobju močno prevladuje angleščina, v manjši meri ji sledi nemščina. S tem je farmaceutom omogočen dostop do večine informacij, podanih v različnih medijih, kot so znanstvena, strokovna in poljudna literatura, svetovni splet (1). Poleg tega jim omogoča globalno komunikacijo in s tem pretok informacij, potrebnih za razvoj in napredek, po drugi strani pa se zaradi značilnosti znanstvenega in strokovnega angleškega jezika, ki je močno poenostavljen, poveča možnost uvedbe neustreznih ali celo napačnih novih slovenskih izrazov. Slednje pogosto opazimo tudi pri *Evropski farmakopeji* (Ph. Eur.) ob uvedbi novih monografij, ki jim pogosto že v nekaj letih sledi vsebinska in terminološka revizija (2). Kot klasičen primer navajava monografijo *S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi* (angl. *Functionality-related characteristics*, FRC), ki je bila kot novost uvrščena v Ph. Eur. leta 2007. Monografija je bila skoraj v celoti spremenjena in popravljena že leta 2012 in drugič leta 2016 (3, 4).

Za razvoj določene stroke in obogatitev jezika je poleg poznavanja angleških izrazov nujno treba razvijati lastno strokovno terminologijo. Farmacija je specifična zaradi izrazite interdisciplinarnosti, saj se v njej prepletajo naravoslovne in zdravstvene vsebine, vključeni so tudi nekateri pristopi, ki so sicer značilni za družboslovne znanosti, zlasti na področju socialne farmacije. To lahko privede do težav, saj so na sorodnih področjih pogosto uveljavljeni različni izrazi, ki imajo enak pomen, ali pa se pomen enakega izraza pri sorodnih vedah lahko vsaj nekoliko razlikuje, zato je treba biti med komunikacijo previden, da ne pride do napačnega razumevanja informacije. Slovenščina ima v prvi vrsti nezamenljivo in ključno vlogo pri stiku lekarniškega ali kliničnega farmacevta z bolnikom, zlasti ko gre za starejše osebe, ki tujih jezikov niso vešče. Poleg tega je pomembna za medsebojno sporazumevanje na znanstvenem in strokovnem področju, pripravo ustrezne dokumentacije o zdravilih in drugje. Slovensko strokovno izrazoslovje je vključeno v učne načrte številnih učnih enot enovitega študijskega programa Farmacija, pa tudi študijskih programov Industrijska farmacija in Kozmetologija na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo (UL FFA), Študentom je na primer na voljo recenzirani spletni univerzitetni učbenik z naslovom: *Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu*, saj je poznavanje ustreznega izrazoslovja potrebno za bodoče farmacevte, ne glede na njihovo delovno mesto. Študenti se tekom študija seznanijo tudi z vsemi najpomembnejšimi izrazi s področja farmacije v angleškem jeziku. Skrb za ustrezno terminologijo zasledimo tudi v znanstvenih, strokovnih in poljudnih revijah s področja

farmacije in v zbornikih izobraževanj za magistre farmacije in farmacevtske tehnike (Farmaceutski vestnik, Lekarništvo, Naša lekarna, zborniki izobraževanj Lekarniške zbornice Slovenije (LZS), Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) in UL FFA (5).

## 2 RAZVOJ SLOVENSKE FARMACEVTSKE TERMINOLOGIJE

Zaradi prostorskih omejitev članka lahko v zgodovinski pregled vključimo le nekaj izbranih mejnikov v razvoju slovenskega izrazoslovja na širšem področju farmacije, ki traja že zadnjih sto let. Na začetku so to bili predvsem članki v znanstvenem in strokovnem glasilu Hrvaškega lekarniškega društva, ki je izhajalo v obdobju med obema svetovnima vojnama, *Vjesniku ljekarnika/Aptekarskom vjesniku* in v reviji *Farmaceutski vjesnik/Farmaceutski glasnik*, v katerih so bili številni prispevki objavljeni v slovenščini (6). Kot najpomembnejši dosežek iz obdobja pred osamosvojitvijo moramo omeniti slovenski prevod tretje izdaje Jugoslovanske farmakopeje iz leta 1972 (Ph. Jug. III, *Pharmacopoeia jugoslavica tertia, Transliteratio slovenica*), ki je bila edina v slovenščino prevedena izdaja Jugoslovanske farmakopeje. Slovenski prevod je skupaj s terminološko komisijo, ki jo je imenoval SFD, pripravil prof. dr. Aleš Krbavčič (7).

S pristopom Slovenije h Konvenciji o izdelavi Ph. Eur. ter Protokolu h Konvenciji o izdelavi Ph. Eur. leta 1993 se je država zavezala, da bo na svojem ozemlju sprejela in uveljavila Ph. Eur. S 1. januarjem 1997, je v Sloveniji stopila v veljavo 3. izdaja, v času priprave prispevka je veljavna 11. izdaja Ph. Eur. (2). V zadnjih dveh desetletjih prejšnjega stoletja se je zlasti na področju farmacevtske tehnologije pojavila potreba, da se poenoti izrazoslovje o farmacevtskih oblikah, saj bi slednje močno olajšalo pripravo dokumentacije za registracijske postopke, kar bi koristilo tudi farmacevtski industriji. Na pobudo Sekcije farmacevtskih tehnologov SFD je bila leta 1994 ustanovljena Komisija za farmacevtsko-tehnološko terminologijo, ki je pripravila *Slovar farmacevtskih oblik* in leta 1996 še knjižico z naslovom *Standardni farmacevtsko tehnološki izrazi*, v katero je vključila Slovar farmacevtskih oblik, Slovar farmacevtske ovojnine in prevod dokumenta Standardni izrazi za farmacevtske oblike, za načine uporabe, ovojnine, zapirala ter dodatno opremo (8). Slovenski standardni izrazi so bili prvič objavljeni leta 1996 v posebni izdaji Pharmeurope, glasilu Ph. Eur., in se od takrat nenehno dopolnjujejo, po



potrebi ukinjajo, spreminjajo in popravljajo. Slednje se dogaja zlasti v zadnjih desetih letih, ko se novi standardni izrazi v angleškem jeziku pogosto, verjetno tudi zaradi pritiska proizvajalcev, uvajajo nekritično, brez potrebnega razmisleka in so velikokrat neprimerni in zavajajoči. Standardni izrazi so obvezni v postopkih pridobivanja dovoljenja za promet z zdravili.

Preden se podrobneje posvetimo Slovenskemu dodatku k Ph. Eur. in *Farmaceutskemu terminološkemu slovarju*, lahko omenimo še primer prej omenjenega recenziranega spletnega univerzitetnega učbenika za študente različnih študijskih programov UL FFA, ki je v celoti namenjen terminologiji in potrjuje vlogo, ki jo ima slovensko farmacevtsko izrazoslovje tudi v študijskem procesu (9). Če je slovensko poimenovanje zdravilnih učinkovin kljub nekaterim nerodnostim, ki so predstavljene v nadaljevanju, precej dobro rešeno, pa je zaradi številnih sinonimov, nejasnosti pri angleških poimenovanjih in zelo širokem naboru pri pomožnih snoveh to bistveno težje. V učbeniku so bile upoštevane so bile vse zakonitosti slovenskega poimenovanja zdravilnih učinkovin in reagentov z mednarodnimi nelastniškimi imeni (angl. *international nonproprietary names*, INN), hkrati smo morali vključiti tudi molekule, za katere velja mednarodna nomenklatura za sestavine kozmetičnih učinkovin (INCI) in sistem oznak za barvila (CI). Študenti zato učbenik uporabljajo kot pomoč pri pripravi seminarjev in zaključnih nalog.

## 3 FORMULARIUM SLOVENICUM

Uradni verziji Ph. Eur. sta angleška in francoska, zato se je po njenem sprejetju pojavila tudi potreba po slovenskem dodatku, ki bi vseboval prevode izbranih poglavij Ph. Eur. in določene vsebine, ki so pomembne za slovensko farmacevtsko stroko, a jih v Ph. Eur. ni, na primer standardne izraze. Junija 1998 je izšla prva izdaja *Formulariuma Slovenicum* (FS). Izdala ga je Komisija za pripravo nacionalnega dodatka pri takratnem Uradu Republike Slovenije za zdravila, Ministrstva za zdravje, danes pa je izdajanje FS v pristojnosti Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Komisija, sestavljena iz priznanih strokovnjakov, ki jo je dolga leta vodila prof. dr. Jelka Šmid - Korbar, v zadnjih letih pa Tanja Tekavčič Glover, je nato skoraj vsako leto pripravila novo izdajo ali pa dopolnilo k FS. Jeseni 2024 je izšlo že prvo dopolnilo k šesti izdaji, torej FS 6.1 (10).

Zaradi interdisciplinarnosti se Komisija pri svojem delu pogosto posvetuje s strokovnjaki sorodnih ved, zlasti z veterinarji, biologi, mikrobiologi, zdravniki in slavisti, kjer že dve desetletji farmacevti plodno sodelujejo z Inštitutom za slovenski jezik Frana Ramovša pri Znanstvenoraziskovalnem centru Slovenske akademije znanosti in umetnosti (ZRC SAZU). Pri svojem delu se komisija srečuje s številnimi težavami, saj so besedila Ph. Eur. v zadnjih letih pogosto pripravljena nenatančno in so lahko dvoumna, izbrani (na novo definirani) so neustrezni strokovni izrazi, ali pa besedilo vsebuje izraze z drugih področij, ki jih je zelo težko natančno prevesti. Kot primer lahko navedemo poglavje o fizikalnih in fizikalno-kemijskih metodah, kjer smo začeli s prevajanjem posameznih monografij. Sčasoma smo prišli do metod, ki so bile zlasti zaradi številnih izrazov s področja strojništva, ko gre za opise aparatov, in fizike, ko so predstavljene fizikalne osnove, zelo zahtevne in bi lahko z uvajanjem novih slovenskih izrazov, ki še niso uveljavljeni, vodile do napačnega razumevanja besedila.

Kot primer monografije, ki se je zaradi napak in pomanjkljivosti v zadnjem času povsem revidirala, lahko omenimo splošno monografijo z naslovom *S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi*, kjer smo se že v času prvega prevoda veliko ukvarjali s slovenjenjem na novo vpeljanih izrazov, na primer »physical (chemical) grades«. Po dolgotrajnem razmisleku in posvetovanju s strokovnjaki iz industrije smo se odločili, da je termin »fizikalni (kemijski) kakovostni razredi« najustreznejši. Za lažje razumevanje monografije smo v tem in podobnih primerih dodali kratek terminološki slovar (5).

Struktura FS v največji smiselni meri sledi Ph. Eur., za uporabnika je pripravljeno natančno kazalo, ki omogoča hitro iskanje posameznih besedil. Kazalu sledijo Splošna poglavja Ph. Eur., kjer so bila v zadnjih letih prevedena obsežna Splošna obvestila, ki veljajo za vsa besedila Ph. Eur. Prav tako že nekaj let poteka delo na usklajevanju farmakopej, procesu, ki poleg prvotnih farmakopej, Ph. Eur., Farmakopeje Združenih držav Amerike in Japonske farmakopeje, po novem vključuje še Indijsko farmakopejo, kot opazovalka pa se je pridružila tudi Svetovna zdravstvena organizacija. V nadaljevanju FS so prevedene le izbrane monografije, pri čemer so zelo dobro pripravljene prevodi tehnoloških vsebin, kar kaže na dolgoletno delo farmacevtskih tehnologov na področju farmacevtskega izrazoslovja (11). Posebej je treba omeniti sklop farmacevtskih oblik (12), kjer so vse monografije prevedene v celoti in se posodabljajo, skladno s spremembami originalne angleške verzije v Ph. Eur. Podobno velja za prevedene mo-



nografije farmacevtskih vod in farmacevtsko tehnološke postopke, ki jih je prevedena dobra polovica (13).

Velik pomen za uporabnike ima trojezični seznam monografij zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, ki poleg seznama ATC-klasifikacije, prav tako prosto dostopnega na spletnih straneh JAZMP (14), omogoča iskanje slovenskih INN. S poimenovanjem nekaterih skupin organskih molekul je že od začetka kar nekaj težav, zlasti to velja za estre, kjer je po mnenju avtorjev tega prispevka pisanje slovenskih INN brez presledka nerodno in se razlikuje od pravil Mednarodne zveze za čisto in uporabno kemijo (IUPAC) in angleških INN, ki estre vedno pišejo narazen. Tako pride do nepotrebnih razlik, ko se na primer uporablja ime etilacetat v slovenščini in ethyl acetate v angleščini. Sistem, ki je bil postavljen, je bil morda sprejemljiv pred 25 leti, v zadnjem času pa se je pojavilo večje število zelo zapletenih angleških imen zdravilnih učinkovin, kar naredi sistem poimenovanja nepraktičen, zlasti z vidika iskanja. Kot primer lahko navedemo medoksomilolmesartanat z angleškim INN olmesartan medoxomil. Slovensko INN je za praktično uporabo neustrezno, angleško pa samo po sebi napačno. Drugi primer, ki pa je bil zaradi manjšega števila molekul v zadnjem obdobju popravljen, je zapis kvaternih amonijevih spojin, ki so se pred tem pisala z za slovenščino neznačilno in zelo nerodno končnico -onium (vekuronium, pankuronium), sedaj jih poimenujemo kot ostale soli s kratico -ijev (vekuronijev, pankuronijev) in dodamo ime aniona. Še bolj težavno je bilo prevajanje imen reagentov, kjer smo uporabili vse pristope poimenovanja zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, vendar se zapleta pri prevodih angleških IUPAC imen. Ta so zlasti pri molekulah z višjo molekulsko maso in več heterocikli napačna. Kljub vsemu se pri slovenjenju nismo odločili za popraviljanje napak, saj bi bili potem obe verziji neprimerljivi in smo se odločili obdržati nepravilno poimenovanje (15).

Kljub ustreznemu seznamu v Ph. Eur. in ATC-klasifikaciji se pri zdravilih še vedno najdejo napake pri poimenovanju. Omenimo lahko zdravilo, ki ima kot zdravilno učinkovino naveden srebrov sulfadiazin, ime, ki izhaja iz angleškega poimenovanja silver sulfadiazine z ATC-oznako D06BA01. V ATC-klasifikaciji je pravilno poimenovanje srebrov sulfadiazinat, saj gre v tem primeru za v vodi skoraj netopno srebrovo sol sulfadiazina (14). Na prvi pogled nepomembna napaka je verjetno posledica pomanjkanja pozornosti pri pripravi in pregledu dokumentacije za registracijo zdravila. V čem je pravzaprav težava? Sulfadiazin je protimikrobna zdravilna učinkovina, ki zaradi kisle sulfonamidne skupine lahko tvori soli z bazami. V našem primeru je torej kislinski del soli, ki mora imeti končnico -at in se ne sme poimeno-

vati kot prosta kislina. Napaka je podobna, kot če bi dobro znano salnično odvajalo natrijev sulfat poimenovali natrijeva žveplova kislina. Ob slednjem imenu bi verjetno vsakdo z osnovnim znanjem kemije hitro ugotovil, da nekaj ni v redu. V zaključku FS najdemo nacionalne monografije, vsako leto posodobljeni standardni izrazi in posebni del, ki za lažje razumevanje FS vsebuje tudi angleško-slovenski slovar farmacevtskih izrazov, ki je bil osnova za začetek priprave *Farmacevtskega terminološkega slovarja*.

## 4 TERMIN

V nadaljevanju članka se bova nekoliko bolj posvetila terminologiji ali strokovnemu izrazju in *Farmacevtskemu terminološkemu slovarju*. Slovar sodi med redke evropske farmacevtske slovarje. Odseva visoko znanstveno in strokovno raven slovenske farmacije ter seveda skrb za farmacevtsko izrazje, ki je potrebno za medsebojno sporazumevanje med farmacevtskimi strokovnjaki, tudi študenti farmacije, zdravniki in farmacevti, lekarniški farmacevti, pacienti in zdravniki. To izrazje potrebujejo tudi novinarji in laiki, ki pišejo o farmacevtskih temah ali jih farmacija zanima. Kot posebnost moramo zapisati še to, da je že leta 2007 izšel *Srednješolski farmacevtski slovar*, ki ga je v samozaložbi izdal Ferdinand Humski (16).

Strokovni in/ali znanstveni slovarji predstavljajo termine strok ali znanosti. Termini so temeljni elementi znanstvenega in strokovnega sporazumevanja in pričajo o razvitosti znanosti ali stroke. Ustrezati morajo več načelom: gospodarnost, ustaljenost, jezikovnosistemska ustreznost, pomen-ska predvidljivost, mednarodnost ipd. Na upoštevanje teh načel je treba paziti pri rabi v pisanih in govornih besedilih, pri slovenjenju ali uvajanju novega izrazja, tudi pri prikazu v slovarjih (17, 18).

Načelo gospodarnosti določa, da mora termin izraziti vsebino pojma z najmanj jezikovnimi sredstvi. Termin naj bi bil ustaljen. Ustaljenost se doseže z ustreznim poimenovanjem pojma in dogovorom med strokovnjaki določenega področja, da ga uporabljajo. Pri uveljavljanju stalne rabe imajo najpomembnejšo vlogo zlasti predavatelji šol vseh stopenj in pisci znanstvenih in strokovnih besedil. Po načelu jezikovnosistemske ustreznosti mora biti izraz skladen s slovenskim jezikovnim sistemom, glede na načelo pomen-ske predvidljivosti pa naj bi bilo iz njegovih besednih delov razvidno, kaj poimenuje. Primer: iztiskalnik je naprava za izti-

skanje; iztiskanec izdelek, ki nastane z iztiskanjem; iztiskanje pa je postopek. Za farmacijo so značilni izvorno slovenski in izvorno latinski izrazi, pomensko predvidljivi in razumljivi pa so zlasti strokovnjakom (18).

V sodobnem času se zaradi razvoja znanosti in strok pojavljajo novi termini, ki prihajajo zlasti z angleškega govornega področja. Pri tem se v strokovnih in znanstvenih besedilih pogosto pojavlja neke vrste dvojezičnost. Ob slovenskem izrazu je v oklepaju naveden npr. angleški termin – navedimo primer iz tehniškega jezika: ocena življenjskega cikla (angl. *life cycle assessment*, LCA), kar je delno sprejemljivo v začetni fazi rabe, kasneje pa ne več.

Pri iskanju poimenovanja za nove pojme ali pri preverjanju pravilnosti izbire pravega termina, če jih je v rabi več, se lahko uporabniki obrnejo na Terminološko svetovalnico Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU, kjer so na naslovni strani zapisali: »Pri pripravi vsakega terminološkega odgovora sodelujemo vsi terminologi, ki pripravimo ločena mnenja o terminološkem vprašanju, na podlagi katerih nastane skupno mnenje. Pri terminoloških odgovorih upoštevamo osnovna terminološka načela, kar pomeni, da o terminološkem problemu svetujemo z vidika terminološke vede. Da bi lahko pripravili terminološki odgovor, ki vam bo zares v pomoč, je bistveno, da dobimo čim več podatkov o terminu, predvsem njegovo definicijo, zelo koristni pa so tudi podatki o besedilih, v katerih se pojavlja, morebitna že obstoječa poimenovanja, tujejezični ustrezniki itd.« (19).

## 5 TERMINOLOGIJA, TERMOGRAFIJA IN SODELOVANJE FARMACEVTOV Z INŠTITUTOM ZA SLOVENSKI JEZIK FRANA RAMOVŠA ZRC SAZU

Terminologija je »veda, ki se ukvarja s poimenovanjem pojmov posameznega strokovnega področja z besedami in besednimi zvezami, s proučevanjem tega besedja, z njegovo predstavitvijo v slovarjih, leksikonih, enciklopedijah,« pojmovnikih, glosarjih, šifrantih, standardih ipd. Izraz terminologija pomeni tudi »besede in besedne zveze, ki poimenujejo pojme posameznega strokovnega področja,« kar imenujemo termini ali strokovno izrazje (20). Terminologija je temelj vsake znanosti ali stroke. Terminografija pa

obsega teorijo in prakso predstavljanja terminov v slovarjih, leksikonih, enciklopedijah ipd.

»Terminologija je zelo pomemben del vsakega jezika. V sodobnem času se znanost zelo hitro razvija. Nove pojme je treba ubesediti v vseh kulturnih jezikih, sicer bodo nastala t. i. izgubljena področja, kar se je v nekaterih evropskih jezikih že zgodilo. Monografija *Terminologija in sodobna terminografija* opozarja na to, da je treba ohraniti Evropo enokoprnih jezikov ne samo načelno, ampak dejansko. K temu bo prispevala prav terminologija (21).« V ta namen je bila že leta 1996 ustanovljena Evropska zveza za terminologijo (*The European Association for Terminology*, EAFT). Takrat se je poživilo sodelovanje med evropskimi terminologi in širše, pri nas pa se je začelo tudi intenzivno sodelovanje med ZRC SAZU in slovenskimi farmacevti.

Sekcija za terminološke slovarje Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU je pripravila več strokovnih srečanj, ki so se jih udeleževali tudi farmacevti (1). Na podlagi tega sodelovanja je bil konec leta 2007 med UL FFA, JAZMP, SFD, LZS in Inštitutom za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU podpisan dogovor o izdelavi farmacevtskega terminološkega slovarja. Pripravljala dela pa so stekla že spomladi tega leta. Prva izdaja *Farmaceutskega terminološkega slovarja* je bila objavljena leta 2011, druga, dopolnjena in pregledana izdaja pa leta 2019 (22). Poudariti je treba, da je Farmaceutski terminološki slovar s tega stališča nekaj posebnega, saj terminološki slovarji redko doživijo več izdaj. Celotni slovar je vsem uporabnikom brezplačno na voljo tudi na portalu Fran, kjer si uporabnik lahko poišče posamezni termin in vse zveze z njim, npr. receptor in 115 zvez z njim, recept in 28 zvez: beli recept, elektronski recept, e-recept, izdaja zdravila na zdravniški recept, magistralni recept, neobnovljivi recept, obnovljivi recept, posebni zdravniški recept, privatni recept, recept v duplikatu, recept v dvojniku, recept za samoplačnika, recept za zdravstvene zavarovance, samoplačniški recept, veterinarski recept, zdravilo na recept, zdravniški recept, zeleni recept. Za slovensko farmacijo lahko rečemo, da skrbi za slovensko farmacevtsko terminologijo in terminografijo.

## 6 FARMACEVTSKI TERMINOLOŠKI SLOVAR

Terminološki slovarji vsebujejo izrazje enega ali več strokovnih ali znanstvenih področij, lahko so razlagalni, prevodni



ali/in normativni. Objavljeni so v tiskani obliki (v samostojnih knjigah, strokovnih revijah), v elektronski obliki na spletu, ki omogoča hitro iskanje poimenovanj. Največja sta portala Fran in Termania. Tudi t. i. splošni slovarji, npr. *Slovar slovenskega knjižnega jezika*, navajajo termine. Njihova izbira pa je omejena s pogostostjo pojavljanja tega izrazja v javnih sredstvih obveščanja, namenjenih v prvi vrsti nestrokovnjakom. Take so tudi razlage, ki morajo biti razumljive splošno razgledanim in izobraženim ljudem.

V razlagalnih terminoloških slovarjih so termini pomensko opisani, imajo strokovne razlage razlag – definicije, ki so v prvi vrsti namenjene in razumljive strokovnjakom. V prevodnih terminoloških slovarjih so namesto definicije, ali ob njej, tujejezične ustreznice. V normativnih slovarjih pa je izrazje prikazano glede na jezikovno ali strokovno ustreznost ali pogostost rabe z označevalniki ali/in sinonimi. Zahtevnejši slovarji imajo vse tri lastnosti. Tak je *Farmacevtski terminološki slovar*, ki je razlagalen, prevoden in normativen. Primer recept: *Farmacevtski terminološki slovar* daje prednost natančnejšima poimenovanjema: zdravniški recept in veterinarski recept. Zato je slovarski članek oblikovan kot kazalka na prednostna izraza:

**recépt** -a m **1.** farm. zak. → zdravniški recépt **2.** farm. zak. → veterinarski recépt

Zdravniški recept ima kot prednostni termin označevalnik področja rabe (farm. zak. = farmacevtska zakonodaja), definicijo (opis pomena), sinonim recept ter angleško in latinsko ustreznico:

**zdravniški recépt** -ega -a m farm. zak. javna listina, navadno na uradno veljavnem obrazcu v papirni ali elektronski obliki, na katerega strokovnjak, usposobljen in pooblaščen za predpisovanje zdravil, predpiše vrsto, količino in odmerjanje zdravila za posameznega pacienta, ki ga v lekarni izda pooblaščen oseba

S: recépt

ang.: prescription

lat.: praescriptio, praescriptionis f

Za primerjavo pogledimo razlago izraza recept v splošnem slovarju, kot je *Slovar slovenskega knjižnega jezika* (23):

**recépt** -a in recépt -êpta m (ê; è ë) *zdravnikovo naročilo, navodilo lekarni, naj naslovniku da, izdelava določeno zdravilo, zdravstveni pripomoček*: napisati, predložiti recept; to zdravilo se dobi samo na recept; recept za očala, tablete / izgubiti, zmečkati recept; izpolniti recept *obrazec zanj* / pog. plačati recept *določen prispevek za zdravilo, zdravstveni pripomo-*

*ček, ki se dobi na recept / zdravniški recept*

Termini, prikazani v terminološkem slovarju, imajo zapisane naglase, sklanjatveni vzorec in spol, ki je označen tudi pri latinskih ustreznica.

Da nastane dober terminološki slovar, je treba izpolniti več pogojev: izrazje mora biti izbrano iz ustreznih strokovnih in znanstvenih besedil, za obdelavo gradiva mora biti na voljo ustrezno računalniško orodje, slovar mora imeti širšo podporo znanosti in stroke, zlasti pa so pomembni sodelavci: pri izdelavi morajo sodelovati ljudje, ki so odlični strokovnjaki na svojem področju, ki se zavedajo pomembnosti in potrebnosti svojega dela in za to podarijo svoj čas in znanje. Taki sodelavci so ustvarili obe izdaji *Farmacevtskega terminološkega slovarja*.

Druga izdaja *Farmacevtskega terminološkega slovarja* vsebuje 1035 novih gesel, 1160 pa je dopoljenih oziroma popravljenih. Čeprav je med izdajama minilo le 8 let, so z razvojem farmacije nastali novi termini, npr. s področja industrijske farmacije, nanotehnologije in kozmetologije, ki so bili vključeni v 2. izdajo. Dodani pa so bili tudi termini, ki so se uporabljali v preteklosti. Tako bo tudi naprej: farmacija se intenzivno razvija, zato bo treba slovar dopolnjevati in tudi popravljati (22).

V slovenskem in evropskem prostoru ni veliko farmacevtskih slovarjev – slovenski je bil med prvimi, kar nas navdaja s ponosom. Prepričani smo, da smo s 1. in z 2., dopolnjeno in pregledano, izdajo prispevali pomemben temelj za nadaljnji razvoj slovenske in svetovne farmacevtske znanosti in izobraževanja. Slovar priča o visoki razvitosti slovenske farmacije, odličnosti znanstvenikov in sistema farmacevtskega izobraževanja ter zavedanja, da stroka, znanost in strokovno šolstvo ne morejo uspevati in napredovati brez osnovnega temelja: terminov. Terminološki slovar je tudi nujni učni pripomoček v učnem procesu za uveljavljanje slovenskega izrazja s področja farmacije tako med študenti kot pedagoškimi delavci.

»Terminološki slovar predstavlja terminologijo stroke, je odraz njene razvitosti in skrbi strokovnjakov za slovensko terminologijo. Stroka se neprestano razvija in z njenim razvojem nastaja nova terminologija,« je na predstavitvi slovarja v atriju SAZU razloge za nastanek novega slovarja pojasnila Jelka Šmid - Korbar.

Spoštovana prof. dr. Jelka Šmid - Korbar, bili ste odlična sodelavka, zmeraj ljubezniva in prijateljska. Hvala Vam, da ste kot soavtorica in sourednica Farmacevtskega terminološkega slovarja z nami delili svoje široko strokovno znanje. Z vami je bilo res lepo delati. Iskrene čestitke ob visoki življenjski obletnici.

# 7 SKLEP

Prispevek poudarja pomen razvoja farmacevtske terminologije in delo, ki se nadaljuje, zlasti v sklopu vsakoletne priprave nove izdaje ali dopolnila FS. Na področju farmacije prihajajo nove vsebine, zaradi česar določene rešitve kmalu postanejo zastarele. Zaradi tega bo potrebno v naslednjih petih letih začeti s pripravo že tretje izdaje *Farmacevtskega terminološkega slovarja*, ki bo vključeval številne spremembe in novosti zadnjih desetih let. Zelo pomembno pa bo tudi uvajanje novih generacij magister in magistrstov farmacije v razvoj farmacevtskega izrazoslovja.

# 8 LITERATURA

1. Obreza A, Šmid-Korbar J, Gašperlin M. Kako je vključevanje v evropske integracije spodbudilo razvoj slovenske farmacevtske terminologije. V: HUMAR, Marjeta (ur.), ŽAGAR KARER, Mojca (ur.). Nacionalni jeziki v visokem šolstvu. Ljubljana: Založba ZRC, ZRC SAZU; 2010. 103-106.
2. European pharmacopoeia, 11th Ed. Strasbourg: Council of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare; 2022.
3. Baumgartner S, Obreza A. FRC - kako pomembne so spremembe v monografiji in kako se je monografija uveljavila v industriji. V: JEZERŠEK, Mirjam (ur.). [Zbornik prispevkov]. Ljubljana: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke; 2013, 27-30.
4. Obreza A. Prenovljeni monografiji s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRC) in Referenčni standardi (RS). V: JEZERŠEK, Mirjam (ur.). Strokovno posvetovanje ob predstavitvi četrte izdaje Formulariuma Slovenicum (FS 4.0) : [zbornik prispevkov]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; 2018, 35-37.
5. Božič B, Obreza A, Atkinson J. Pharmacy practice and education in Slovenia. *Pharmacy*. 2019;7(1):1-12.
6. Obreza A. Ohranjeno gradivo knjižnice slovenskega farmacevtskega društva na fakulteti za farmacijo. V: Božič B, Obreza A, Tivadar A. 1. znanstveni simpozij Sekcije za zgodovino farmacije pri SFD : zbornik prispevkov : Ljubljana, 19. september 2024. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2024. 56-61.
7. Ph. Jug. III, Pharmacopoeia jugoslavica tertia, Transliteratio slovenica, Zvezni zavod za zdravstveno varstvo, Beograd 1972.
8. Standardni farmacevtsko tehnološki izrazi, Slovensko farmacevtsko društvo. Ljubljana; 1996, 63 str.
9. Obreza A, Bevc B, Baumgartner S, Sollner Dolenc M, Humar M. Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravlju : spletni učbenik za študente farmacije, industrijske farmacije in kozmetologije. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo: ZRC SAZU, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, 2015. ISBN 978-961-6378-63-5.
10. Tekavčič Glover T, Šmid-Korbar J, Obreza A, German Ilič I, Kocbek P, Lunder M, et al. Formularium Slovenicum 6.1: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji. 6. izd., 1. dopolnilo. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2024.
11. Sodobni tehnološki pristopi k oblikovanju zdravil. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtskih tehnologov; 1996; 108.
12. Šmid-Korbar J, Kristl J. Oficinalne farmacevtske oblike. *Med Razgl.* 1999;38(4):569-589.
13. Kerč J. Farmacevtsko-tehnološki postopki. V: Farmacevtska tehnologija za srednjo stopnjo. Didakta; 1997. 41-80.
14. Tekavčič Glover T. Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil : (slovenski in latinski prevod). 4., popravljena in dopolnjena izd. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2012. 530 str., najnovejša verzija na spletni strani: [https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC\\_2024.pdf](https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2024.pdf).
15. Obreza A, Vučko Mole S. Reagenti v Ph. Eur. in slovenska različica. V: MARINKO, Petra (ur.). [Zbornik prispevkov]. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 2005, 41-46.
16. Humski F, Obreza A. Srednješolski farmacevtski slovar. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2008. 1 optični disk (CD-ROM).
17. Terminologiče [Internet]. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU; Založba ZRC; 2015.
18. Humar M. Slovensko naravoslovno-tehnično izrazje. Zbornik referatov s posvetovanja o slovenskem naravoslovno-tehničnem izrazju, Založba ZRC SAZU, Ljubljana; 1997, 79-106.
19. Spletna stran: <https://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/svetovanje#v>.
20. Humar M. Terminologija. Enciklopedija Slovenije, 239. Ljubljana, Mladinska knjiga 1999.
21. Humar M. Uvodnik v zbornik Terminologija in sodobna terminografija, str. 9. Ur. Ledinek N, Žagar Karer M, Humar M. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU. Založba ZRC, ZRC SAZU, 2009.
22. Obreza A, Šmid-Korbar J, Humar M, Janeš D, Lunder M, Razingier-Mihovec B, et al. Farmacevtski terminološki slovar. 2., dopolnjena in pregledana izd. Ljubljana: Založba ZRC, 2019. 434 str. Zbirka Slovarji.
23. Slovar slovenskega knjižnega jezika: SSKJ 2 [Internet]. 2., dopolnjena in deloma prenovljena izd. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2015. 2 zv. Dostopno na: <http://www.fran.si/130/sskj-slovar-slovenskega-knjiznega-jezika>



# NAJPOGOSTEJŠA VPRAŠANJA V ZVEZI Z OČMI, S KATERIMI SE PRI SVOJEM DELU SREČUJEJO FARMACEVTI

## THE MOST COMMON EYE- RELATED QUESTIONS THAT PHARMACISTS ENCOUNTER AT THEIR WORK

AVTORJA / AUTHORS:

prof. dr. Marko Hawlina, dr. med.,  
FEBO, specialist oftalmolog  
Petra Schollmayer, dr. med.,  
FEBO, specialistka oftalmologinja

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Očesna klinika,  
Grablovičeva 46, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-mail: marko.hawlina@kclj.si

### POVZETEK

Pri težavah z očmi pacienti za nasvet pogosto povprašajo tudi farmacevte. Pozorni moramo biti predvsem na poslabšanje vida, izkrivljene slike, bolečine ali rdeče oko, zlasti po nošnji kontaktnih leč ali po očesni operaciji ali poškodbi, ter motnjave in bližanje pred enim očesom. Vse pomembnejše mesto ima nega robov vek in uporaba umetnih solz, saj narašča pogostnost bolezni suhega očesa in kroničnega vnetja vek zaradi dela z računalniki in uporabe pametnih telefonov. Pri slabšanju vida na bližino so v lekarnah na voljo preprosta bralna očala, ki pomagajo pri starostni daljnovidnosti. Pri ljudeh, ki nimajo enake refrakcijske napake na obeh očeh ali imajo astigmatizem, takšna očala lahko povzročajo nelagodje, vendar očem ne škodijo. Za optimalna očala svetujemo pregled pri oftalmologu, ki lahko odkrije tudi očesno bolezen, ki je še asimptomatska. Farmacevt lahko svetuje tudi uporabo Amsterljeve mreže za samokontrolo vida, s pomočjo katere lahko zaznamo začetne simptome degeneracije rumene pege (makule). V začetni fazi te pogoste bolezni starejših se namreč pojavi izkrivljenost ali zabrisanost črt. To je pomembno, ker sta zgodnje odkrivanje in terapija najpomembnejša dejavnika uspešnega zdravljenja.

### KLJUČNE BESEDE:

najpogostejše očesne bolezni, farmacevt, rdeče oko, izguba vida, suho oko

### ABSTRACT

Patients often consult pharmacists for their eye problems. It is crucial to pay attention to symptoms such as vision deterioration, distorted images, pain, or a red eye, especially after wearing contact lenses, undergoing eye surgery, or experiencing eye trauma, as well as to floaters and flashes of light in one eye. Eyelid margin care and the use of artificial tears are gaining importance due to the increasing incidence of dry eye disease and chronic eyelid inflammation caused by prolonged computer work and smartphone use. For near vision impairment, simple reading glasses are available in pharmacies to aid with age-related farsightedness. However, for individuals with unequal refractive errors in both eyes or astigmatism, such glasses may cause discomfort but



do not harm the eyes. For optimal eyewear, a consultation with an ophthalmologist is recommended, as they can also detect asymptomatic eye conditions. The pharmacist can instruct the patient to use the Amsler grid for self-assessment. This test can help identify early symptoms of macular degeneration. In the early stages of this common condition in the elderly, lines may appear distorted or blurred. Early detection and treatment are crucial for successful management.

#### KEY WORDS:

common eye diseases, red eye, loss of vision, dry eye syndrome

# 1 UVOD

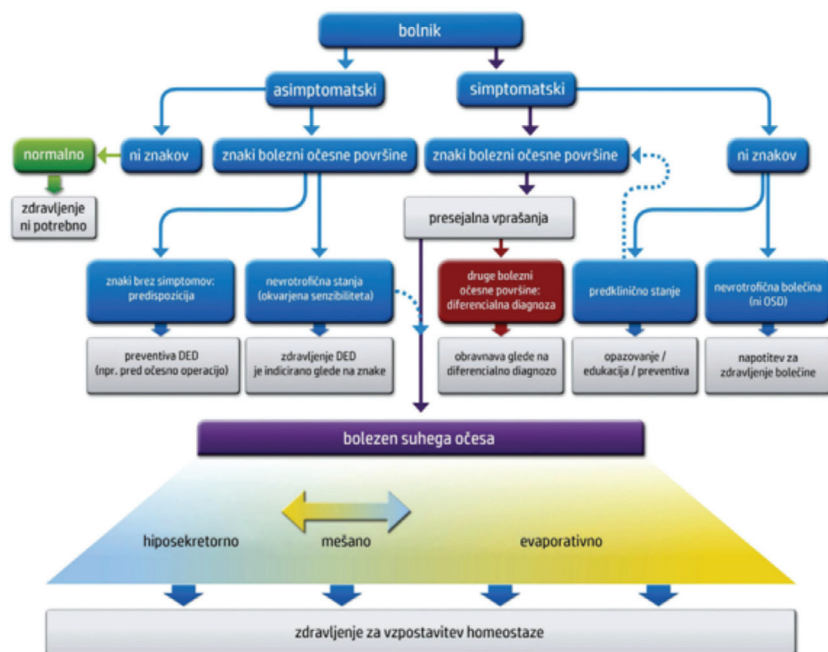
Pri svojem delu se farmacevti pogosto srečujejo s pacienti, ki imajo različne očesne težave. Pri tem jim lahko svetujejo glede ukrepov za ublažitev težav. V prispevku navajamo

nekaj napotkov, ki bodo farmacevtom v pomoč pri svetovanju in prepoznavanju najpogostejših očesnih bolezenskih stanj.

## 2 BOLEZEN SUHEGA OČESA IN RDEČE OKO

Bolezen suhega očesa je najpogostejša bolezen očesne površine. Ker klinično testiranje za bolezen suhega očesa ni popolnoma standardizirano, so podatki o prevalenci v raziskavah precej raznoliki, od zgolj nekaj odstotkov populacije pa vse do 50 % (1–3). Pri tem lahko s pravilnim nasvetom veliko stori tudi farmacevt.

Ločimo dve obliki bolezni suhega očesa: evaporativno in hiposekretorno, katerih simptomi se med seboj lahko prepletajo. Zdravljenje je odvisno od prevladujoče oblike bolezni. Pri hiposekretorni obliki je nezadostno izločanje solz, pri evaporativni obliki pa je povečano izhlapevanje solz, največkrat zaradi nezadostnega maščobnega sloja solznega filma. Osnovni patofiziološki mehanizem nastanka bolezni suhega očesa je z izhlapevanjem sprožena hiper-



Slika 1: Shematski prikaz klasifikacije bolezni suhega očesa; povzeto po (1). DED – bolezen suhega očesa (angl. dry eye disease); OSD – bolezen očesne površine (angl. ocular surface disease).

Figure 1: Scheme of classification of dry eye disease; adapted from (1). DED – dry eye disease; OSD – ocular surface disease.

osmolarnost solznega filma, ki povzroči okvaro očesne površine, in sicer neposredno ter posredno preko sprožitve vnetja. Posledica je poškodba roženične povrhnjice (epitela) in nestabilnost solznega filma (slika 1) (1).

Manjše izločanje solz je največkrat posledica staranja, redkeje Sjögrenove bolezni, ki pa sicer povzroča zelo hudo bolezen suhega očesa z možnimi vid ogrožajočimi zapleti. Manjše izločanje solz je lahko tudi posledica prekinjenega refleksnega solzenja, bodisi po roženični refraktivni kirurgiji (odpravi dioptrije z laserjem) ali zaradi okvare trigeminalnega živca. Pri evaporativni obliki suhega očesa je prisotno povečano izhlapevanje solz ob normalnem delovanju solzne žleze. Gre za pomanjkanje in spremembo sestave lipidne komponente solznega filma, ki jo izločajo žleze v robovih vek, imenovane Meibomove žleze. Robovi vek so pri tem pogosto vneti (blefaritis ali vnetje vek), vnetni mediatorji in abnormalni lipidi, sproščeni na očesno površino pa lahko povzročijo okvaro epitela. Zaradi okvarjenega lipidnega sloja vodna komponenta solznega filma prehitro izhlapeva in deli roženice se v nekaj sekundah posušijo. Posledica je povečano refleksno solzenje, ki z vodno komponento poskuša nadomestiti pomanjkljiv solzni film, a je ob pomanjkanju maščobnega zaščitnega sloja pri tem nezadostno. Refleksno solzenje je lahko obilno, zato bolniki pogosto ne razumejo, da kljub solzenju govorimo o bolezni suhega očesa (1).

Pri vseh oblikah bolezni suhega očesa je svetovano stopenjsko zdravljenje. Bolnika je potrebno podučiti o naravi, poteku in zdravljenju bolezni. Ne glede na izraženost bolezni vsem bolnikom s suhim očesom svetujemo ukrepe za prilagoditev okolja: čim manj zadrževanja v suhih, klimatiziranih, onesnaženih in zakajenih prostorih. Pri delu z računalnikom svetujemo kratke premore na 15–20 minut in zavestno pogostejše mežikanje z očmi. Pri koncentriranem delu na bližino namreč redkeje mežikamo z očmi. Mežikanje ima vlogo enakomernega razporejanja solz po očesni površini ter izločanja maščobne komponente solznega filma iz Meibomovih žlez v vekah (1).

Zdravljenje je poleg prilagoditev življenjskega okolja usmerjeno predvsem v podporno lubrikantno zdravljenje, zmanjšanje hipertoničnosti, zdravljenje robov vek in protivnetno terapijo, ki jo prilagajamo glede na stopnjo in obliko bolezni. Pomanjkanje solz zdravimo z nadomeščanjem solz z umetnimi solzami. To so izotonične ali hipotonične vodne raztopine, ki vsebujejo viskozne substance, ki podaljšajo obstojnost solz na očesni površini. Zlasti pomembna je hialuronska kislina, naraven glikozaminoglikan, ki je v našem telesu prisoten v živčnem in vezivnem tkivu, sklepnih tekočinah in steklovinah. Novejši nadomestki solz so hipotonični, vse-

bujejo tudi osmo- in bioprotektorje, lahko so v obliki kationske emulzije, vsebujejo lipide, antioksidante ter posebno sestavo elektrolitov. Pripravki iz navadne smetlike (*Euphrasia officinalis*), ki so priljubljeni za domačo uporabo, nimajo dokazanega učinka, zato oftalmologi praviloma teh preparatov ne svetujejo. Znano je, da kronična uporaba očesnih kapljic, ki vsebujejo konzervanse, vodi v okvaro očesne površine. Najbolj toksičen je benzalkonijev klorid, zato umetnih solz, ki ga vsebujejo, za zdravljenje suhega očesa ne priporočamo (1).

Pri kateri koli obliki blefaritisa ter disfunkciji Meibomovih žlez je bistvenega pomena nega vek, ki vključuje suho gretje robov vek, masažo ter čiščenje robov vek. Namen gretja je utekočinjenje maščobnih čepkov, ki jih nato lažje iztisnemo s fizičnim pritiskom na rob veke oz. z masažo vek. Veke dve do tri minute masiramo z blazinicami prstov po zaprtih očeh pod toplo tekočo vodo, tako da pod blazinicami prstov čutimo trepalnice. To izvajamo v sklopu osebne higijene enkrat ali dvakrat dnevno. Voda odplavi nečistoče s trepalnic, hkrati pa pregreje žleze v vsej svoji dolžini ter s tem utekočini strjeno maščobo in maščobne čepke. Uporabljamo lahko tudi suhe tople obkladke ali druge pripomočke v obliki posebnih očal ali blazinic, ki dlje časa oddajajo toploto. Čiščenje robov vek je izrednega pomena, saj se že s samim čiščenjem brez uporabe antibiotikov zmanjša bakterijska kolonizacija. Po masaži in gretju lahko za temeljitejšo čiščenje robov vek uporabljamo še s čistilom za veke prepojene sterilne krpice. Pogosto se na trepalnicah iz maščobe oblikujejo t. i. kolarete, ki predstavljajo zlepljene izločke žlez, ki so lahko okuženi z bakterijami ali pršico (*Demodex folliculorum*). Ta se lahko tudi naseli v mešičke žlez in povzroča kronično vnetje. To kronično vnetje lahko ublažimo z uporabo krpic, ki vsebujejo eterično olje čajne mirte (*Melaleuca alternifolia*). Disfunkcijo Meibomovih žlez pogosto opazimo tudi pri otrocih. Tudi pri njih je čiščenje z omenjenimi pripravki primernejše od pred časom predlaganega čiščenja z otroškim šamponom. V primeru izrazitih oblog ob trepalnicah pri blefaritisu svetujemo pred čiščenjem aplikacijo toplih vlažnih obkladkov ter izpiranje robov vek s toplo vodo tudi po čiščenju s krpicami, saj so obloge lahko zelo trdovratne in jih je težko očistiti (1).

Pri bolj napredovalih oblikah blefaritisa in sindroma suhega očesa je potrebno protivnetno zdravljenje. Stopenjsko uporabljamo topikalne kortikosteroide ali ciklosporin A, sistemske tetracikline (doksiciklin), topikalne ali sistemske makrolide (azitromicin) in sistemske maščobne kisline omega-3. Topikalne kortikosteroide uporabljamo kratkotrajno za hitro umiritev vnetja. Le redko je potrebno začeti





z močnejšimi kortikosteroidi, kot je deksametazon, v večini primerov uporabljamo hidrokortizon, loteprednol ali fluorometolon. Previdnost je potrebna pri dolgotrajni uporabi zaradi neželenih učinkov, kot so zviševanje očesnega pritiska, nevarnost nastanka katarakte in oportunističnih okužb (1, 4, 5). Pomembno je poudariti, da zdravila lahko predpiše samo oftalmolog na podlagi pregleda z biomikroskopom. Uporaba protivnetnih zdravil brez pregleda pri oftalmologu je lahko škodljiva.

### 3 ALERGIJSKA VNETJA OČI

Zlasti v pomladanskem času so pogosta tudi alergijska vnetja oči, ki nastopajo bodisi lokalno ali v sklopu sistemskih alergijskih reakcij. Glavni simptom, ki alergijska vnetja loči od drugih vnetij, je srbenje. Alergijska vnetja oči razdelimo na tista, ki prizadenejo le veznico, in na tista, ki prizadenejo tudi roženico in zato lahko ogrozijo tudi vid. Prva so pogostejša in se pojavijo bodisi spomladi v času cvetenja (sezonski konjunktivitis) bodisi so prisotna celo leto, največkrat zaradi preobčutljivosti na prah, pršico ali plesni (celoletni alergijski konjunktivitis). Redkejši je akutni alergijski konjunktivitis z dramatično klinično sliko, pri kateri močno otečejo veke in veznica kot odgovor na alergen, s katerim smo bili prej že v stiku. Vid ogrožajoči sta dve obliki: vernalni in atopijski keratokonjunktivitis. K preventivi sodi izogibanje alergenom, če so le-ti znani in je to mogoče. Pomembno je pogosto izpiranje oči z umetnimi solzami brez konzervansa ter vek po zaprtih očeh s toplo vodo, lahko pa tudi s čistilnimi krpicami. S tem odstranimo alergene in toksične vnetne substance. Farmakološko zdravimo s kombinacijo topikalnih antihistaminikov in stabilizatorjev mastocitov, kot sta ketotifen ali olopatadin, dodatno lahko alergijsko vnetje zmanjšajo umetne solze z ektoinom. Nevarnejše oblike očesnih alergijskih vnetij, kot sta vernalni in atopijski keratokonjunktivitis, ki se lahko pojavljajo tudi pri otrocih, pa zdravimo s kapljicami kortikosteroidov, ciklosporina A in topikalnim takrolimusom (6, 7).

Pri nosilcih kontaktnih leč se pogosto pojavlja alergijsko mehansko vnetje veznic v obliki velikih papil (gigantopapilarni konjunktivitis), ki jih vidimo le na tarzalni veznici. Pri vsakem vnetju oči moramo predvsem prekiniti z nošenjem kontaktnih leč in predlagati pregled pri oftalmologu, saj so lahko papile na tarzalni veznici na dolgi rok ogrožajoče za roženico in vidno ostrino. Zelo neprijeten je tudi kon-

taktni dermatitis vek, pri katerem gre za preobčutljivostno reakcijo tipa 4 in se ponavadi pojavi po uporabi nekaterih antibiotičnih kapljic (npr. tobramicin), po izpiranju oči s pripravki prave kamilice (*Matricaria recutita*) ali pri uporabi lakov in barv za lase. Koža vek je močno rdeča, srbeča in suha. Vnetje se ne odziva na zdravljenje z antihistaminiki in zaviralci mastocitov, temveč se izboljša po odstranitvi alergena ali z nekajdnevno terapijo kože vek s kortikosteroidnim mazilom (8). Vsa zdravila lahko predpisuje le oftalmolog.

### 4 BAKTERIJSKA IN VIRUSNA VNETJA

Bakterijska vnetja veznice (bakterijski konjunktivitis) se največkrat kažejo kot rdeče oči z gnojnim izcedkom in so navadno obojestranska. Zlasti nosilci kontaktnih leč so bolj dovzetni za okužbe in jih je pomembno opozarjati na redno in pravilno čiščenje kontaktnih leč, redno menjavanje posodic za shranjevanje ter odsvetovati vsak stik kontaktnih leč z vodo. Nepravilna uporaba kontaktnih leč je namreč vzrok hudih okužb roženice, zlasti z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* ter parazitom akantamebo. Okužba s *P. aeruginosa* je urgentno stanje, saj lahko vnetje v enem do dveh dneh zajame celotno roženico in trajno okvari vid. Zato je potrebno vsakega nosilca kontaktnih leč z akutno rdečim in bolečim očesom napotiti na urgenten pregled k oftalmologu. Pri pacientih z večjim tveganjem za okužbo roženice oftalmologi pogosto svetujejo nošenje enodnevnih kontaktnih leč, ki se jih po koncu dneva zavrže in čiščenje ni potrebno. Z lečami tudi ne spimo, razen v izjemnih situacijah, kjer bi bila njihova odstranitev večje tveganje za higieno, kot če ostanejo v očesu (8).

Pri virusnih vnetjih je izcedek bolj voden. Navadno se ta vnetja sama umirijo in terapija ni učinkovita oz. potrebna. Najbolj izrazito klinično sliko ima epidemični keratokonjunktivitis, ki ga povzroča adenovirus. Je močno nalezljiv, zato moramo paciente opozoriti, da imajo ločene brisače in dosledno čistijo kljuge oz. površine, ki jih uporabljajo. Epidemični keratokonjunktivitis se od drugih vrst konjunktivitisov razlikuje po imunsko posredovanem vnetju roženice, ki se pojavi po enem do dveh tednih in lahko vztraja več mesecev. V primeru prizadetosti vida epidemični keratokonjunktivitis zdravimo tudi z blagimi kortikosteroidnimi kapljicami, pri čemer je potrebno redno spremljanje možnih neželenih učinkov, predvsem povišanega očesnega pritiska (9).

V kolikor pa gre za vnetje le na enem očesu, ki se kaže z vodenim izcedkom in blago rdečico, moramo pomisliti na okužbo z virusom herpesa simpleksa. Pri tem je pomembno, da pacientu ne predpišemo kortikosteroidnih kapljic ali mazil, saj s tem zavremo imunski odziv in pospešimo replikacijo virusa, ki lahko povzroči prodiranje v stromo in trajno zamotnitev roženice (10).

## 5 POSLABŠANJE VIDA

Poslabšanje vida pacienti najprej opazijo pri razpoznavanju detajlov na daleč, še posebej v slabših pogojih, npr. pri nočni vožnji. Bolniki tudi pogosto povedo, da težje berejo. Pri tem moramo vedeti, da vsako poslabšanje vida na blizu ni bolezensko stanje, temveč je lahko po 40. letu povsem naraven pojav. Vzrok za to je, da naša naravna leča v očesu postane trša in manj elastična, zato postopno izgubimo možnost prilagajanja vida na različne razdalje. V lekarnah so naprodaj očala, ki omogočajo dober vid na blizu, vendar so ta očala primerna le za tiste, ki nimajo pomembne razlike v dioptriji obeh oči in nimajo večjega astigmatizma. Katera dioptrija očal je za pacienta najprimernejša, je odvisno od tega, ali pacient potrebuje tudi očala za daljavo, od starosti pacienta in od razdalje, na kateri jih želi uporabljati. Najbolje je, če pacient očala sam preizkusi. Ustrezna so tista očala, ki mu omogočijo dobro vidno ostrino na želeni razdalji.

## 6 SLABŠANJE VIDA PRI RAZLIČNIH OČESNIH BOLEZNIH

Vsako nenadno poslabšanje vida zahteva nujno obravnavo pri oftalmologu. Pri večini očesnih bolezni se vid slabša brez bolečin (11), zato bolniki pogosto k oftalmologom pridejo prepozno, saj menijo, da stanje, ki ne boli, ni nič hujšega.

### 6.1 SIVA MRENA

Z razvojem sive mreine, ko se zamotni očesna leča, se poslabša tudi ostrina vida. Pomembno je vedeti, da je poslabšanje vida zaradi sive mreine postopno in difuzno, torej pri tem bolniki ne opažajo nenadnega poslabšanja ostrine

vida ali izpadov v vidnem polju. V začetku razvoja sive mreine zaradi zgostitve leče ljudje postanejo kratkovidni in pogosto opazijo, da bolje vidijo na blizu, kar pa je le prehodnega značaja. Z nadaljnjim razvojem zgostitev preide v skalitev leče in posledično se poslabša tudi ostrina vida. Prav tako se jim zaradi zamotnitve leče barvna zaznava pomika proti rumeno-rjavi, po vstavitvi bistre umetne leče pa imajo občutek, da vidijo v modrih odtenkih. Sivo mreino odstranujemo s sodobnimi ultrazvočnimi aparati, s pomočjo katerih skozi roženični rez odstranimo vsebino motne očesne leče, v lečno ovojnico pa vstavimo umetno lečo. Ker je operacija varna, danes ne čakamo, da siva mreina »dozori«, kar še vedno pogosto mislijo pacienti in z operacijo odlašajo do zadnjega, ko je leča že povsem trda in je odstranitev težja. Navadno pacientom v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja ZZZS vgradimo v oko enožariščne (monofokalne) leče, s katerimi pacienti dobro vidijo na daljavo, za bližinska opravila pa potrebujejo očala. Danes je na voljo tudi več vrst multifokalnih in toričnih leč, s katerimi lahko vrnemo vid tako na daljavo kot tudi na bližino, so pa te operacije nadstandardne in v celoti v breme pacienta.

### 6.2 GLAVKOM IN BOLEZNI VIDNEGA ŽIVCA

Pri razvijajočem se glavkomu odprtega zakotja bolniki navadno nimajo bolečin ali druge simptomatike, dokler se ne pojavijo večji izpadi v vidnem polju. Ti se navadno najprej pojavijo na notranjih delih perifernega vidnega polja, zato jih ne opazijo, dokler se ne razširijo tudi proti centru. Izpad v vidnem polju je podoben slepi pegi, ki jo imamo vsi na mestu izstopišča vidnega živca in jo opazimo približno 15 stopinj navzven od središča vida. Tako pri slepi pegi kot pri glavkomu je izpad v začetnih stopnjah bolezni skoraj neopazen, saj del vidnega polja preprosto »manjka« in bolniki ne opažajo temne lise. Če izpadi v obeh očeh niso na istih mestih, možgani manjkajoče dele slike »napolnijo« s sliko z drugega očesa, zato se bolniki pogosto izpadov zavedo šele, ko pokrijejo eno oko. Ko izpadi dosežejo centralno vidno polje, je okvara ostrine vida nepovratna. Podobne izpade v vidnem polju opažajo tudi bolniki z drugimi okvarami vidnega živca. Pri mlajših pacientih gre pogosto za izpad, ki ga povzroča optični nevritis v sklopu demielinizacijske bolezni živčevja (multiple skleroze). Pri bolnikih v srednjih letih, med 45. in 65. letom, tovrstne izpade povzroča ishemična optična nevropatija, kjer pride do motenj prekravitve vidnega živca zaradi aterosklerotičnih sprememb. Pri starejših od 65 let pa lahko tovrstne izpade povzroča



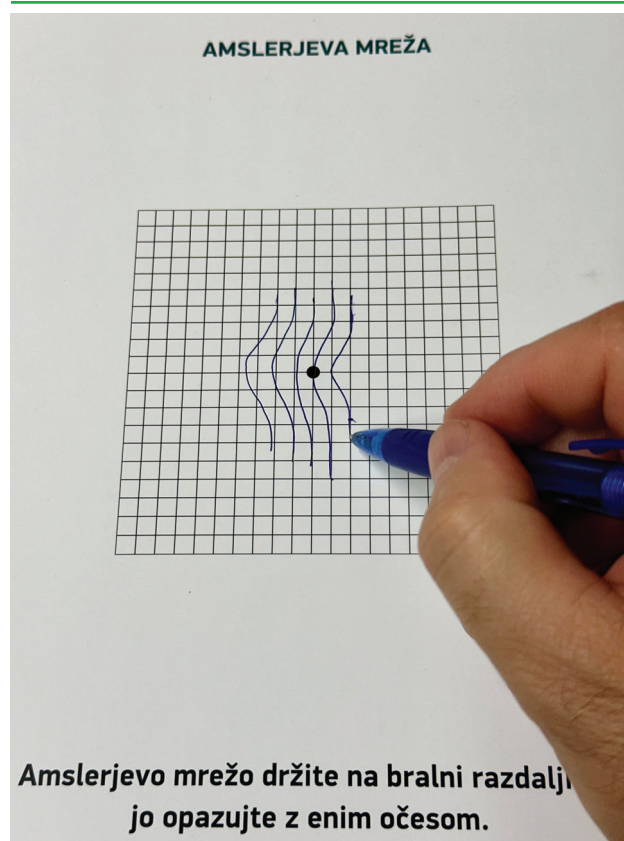
gigantocelični (temporalni) arteritis. Gre za urgentno in nevarno imunsko pogojeno vnetje stene žil, ki lahko privede do hudega poslabšanja vida na enem očesu. Če vnetja ne zdravimo hitro z visokimi odmerki kortikosteroidov, se nepovratna izguba vida lahko zgodi še na drugem očesu (12, 13).

### 6.3 STAROSTNA DEGENERACIJA RUMENE PEGE

Degeneracijo rumene pege razdelimo v atrofično (suho) obliko ali neovaskularno (vlažno) obliko. Pomemben simptom zgodnje vlažne oblike je pojav zvijugane slike (metamorfopsija). To najlažje prepoznamo, če opazujemo Amslerjevo mrežo (slika 2). Če ob opazovanju točke na sredini mreže črte okrog le-te vijugajo ali celo nekje zmanjkajo ali se pojavi črn madež, je to lahko znak okvare rumene pege. Pri tej obliki je možno učinkovito zdravljenje v zgodnjih fazah, kjer se po nekaj intravitrealnih injekcijah zaviralcev žilnega ravnega dejavnika stanje popravi. Če s terapijo odlašamo in že pride do krvavitev in brazgotinjenja pod mrežnico, se vid kljub zdravljenju ne more več popraviti. Pri suhi obliki starostne degeneracije rumene pege prihaja do bolj postopnega slabšanja središčnega vida. Žal mehanizem suhe degeneracije rumene pege še ni povsem pojasnjen. Do neke mere napredovanje atrofije zavirajo vitaminski pripravki, lutein in zeaksantin (12, 13).

## 7 SKLEP

Vloga farmacevta v svetovanju bolnikom z očesnimi boleznimi je sicer omejena, pa vendar zelo pomembna, saj v času vse daljših čakalnih dob bolniki pogosto prosijo za nasvet tudi farmacevte. Pri sindromu suhega očesa in različnih oblikah vnetij oči bo farmacevt lahko svetoval primerno lubrikantno terapijo in nego robov vek. Pomemben je tudi nasvet, naj si pacient daje umetne solze brez konzervansa, tako pri suhih očeh kot tudi pri vnetjih, ki jih povzročajo okužbe in alergije. Zelo koristno pa bi bilo, če bi farmacevti osvojili tudi bolj poglobljeno znanje za svetovanje o pravilni higieni in negi vek. Na tržišču je namreč vse več umetnih solz in izdelkov za terapijo suhega očesa in blefaritisa, ki je izredno razširjena težava tako pri odraslih kot tudi pri otrocih. Pri stanjih, ki se kažejo z motnjami ali izgubo vida, pa je vloga farmacevta predvsem v prepo-



**Slika 2:** Amslerjev test za samokontrolo vida, ki testira 10 stopinj središčnega vida. Izkrivljene črte (metamorfopsija) so lahko zgodnji znak vlažne starostne degeneracije makule. Pri pojavu metamorfopsije svetujemo čim prej obisk pri oftalmologu (vir: osebni arhiv).

**Figure 2:** Amsler test for self-control of central 10-degree field of vision. Curved lines (metamorphopsia) can be an early sign of the wet (exudative) form of age-related macular degeneration. If the patient detects metamorphopsia, an immediate examination by an ophthalmologist is indicated (photo taken by the author).

znavanju ogrožajočih stanj, tudi če pacient nima vnetnih znakov ali bolečin. Zato je povezovanje z oftalmologom in izobraževanje o očesnih boleznih izjemnega pomena.

## 8 LITERATURA

1. Schollmayer P, Matović K. Nove smernice zdravljenja bolezni suhega očesa. In: Schollmayer P, editor. Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 7-24.

2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):334-65.
3. McCann P, Abraham AG, Mukhopadhyay A, Panagiotopoulou K, Chen H, Rittiphairoj T, et al. Prevalence and Incidence of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2022 Dec 1;140(12):1181-92.
4. Leonardi A, Van Seten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A catonic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(4):287-96.
5. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-6.
6. Stirn Kranjc B. Vernalni keratokonjunktivitis. In: Schollmayer P, editor. *Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 87-96.
7. Tekavčič Pompe M. Bolezni očesne površine v otroškem obdobju. In: Schollmayer P, editor. *Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 97-106.
8. Štabuc Šilih M, Gornik A. Vpliv kontaktnih leč na očesno površino. In: Schollmayer P, editor. *Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 147-61.
9. Atanasovska Velkovska M. Adenovirusni keratokonjunktivitis. Schollmayer P, editor. *Očesna površina: izbrana poglavja iz oftalmologije.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2018. p. 97-106.
10. Hawlina M. Neželeni učinki zdravil na oči. In: Brvar M, editor. *Varna uporaba zdravil: zbornik prispevkov, 2. slovensko srečanje o klinični farmakologiji, Ljubljana, 24. januar 2014.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično toksikologijo; 2014. p. 70-3.
11. Hawlina M. Očesne bolezni ne bolijo. *Isis: glasilo Zdravniške zbornice Slovenije.* 2016 (12): 6-9.
12. Hawlina M. Nenadna izguba vida. In: Frankič D, editor. *Prepoznavanje in zdravljenje očesnih bolezni: strokovno izpopolnjevanje magistrstov farmacije v letu 2011.* Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2011. p. 121-8.
13. Hawlina M. Nenadne in prehodne izgube vida. In: Hawlina M, editor. *Nevrooftalmologija in distrofije mrežnice: izbrana poglavja iz oftalmologije, Ješetov dan.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2021. p. 90-100.



# POGOVOR Z NOBELOVIM NAGRAJENCEM SIROM GREGORYJEM PAULOM WINTERJEM

## FOCUS ON WHAT TRULY MATTERS: INTERVIEW WITH SIR GREGORY PAUL WINTER

AVTORJI / AUTHORS:

izr. prof. dr. Anja Pišlar, mag. farm.  
prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.  
izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

najplivnejših oseb v biotehnologiji in farmacevtski znanosti. Z njim so se pogovarjali Anja Pišlar, Mojca Lunder in Tomaž Bratkovič, profesorji in raziskovalci na področju biotehnologije z Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo. Pogovor je potekal v angleškem jeziku in je objavljen v celoti, v slovenščini pa smo pripravili povzetek intervjuja.

Sir Gregory Winter, Nobelov nagrajenec in pionir na področju humaniziranih in humanih terapevtskih protiteles, je v intervjuju razkril pomembne vidike svoje kariere in dela. Njegovo delo je privedlo do razvoja terapij z monoklonskimi protitelesi za bolezni, kot so rak in avtoimunske motnje, ter navdihnili raziskovalce in strokovnjake po vsem svetu. V svojem pogovoru je poudaril, kako ga je prejem Nobelove nagrade naučil previdnosti pri komuniciranju, saj ljudje njegove besede jemljejo zelo resno. »Za znanstvenika je to najvišje priznanje s strani kolegov znanstvenikov,« je priznal sir Gregory Winter. Prejema tudi veliko vabil za predavanja in poskuša navdihniti mlade znanstvenike, kadar je le mogoče. S tem nekaj vrne znanosti, ki mu je veliko dala. Razkril je tudi, kako so izkušnje v Cambridgeu in mentorji, kot sta bila Frederick Sanger (dvakratni prejemnik Nobelove nagrade za kemijo; 1958 in 1980) in César Milstein (prejemnik Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino; 1984), oblikovali njegovo raziskovalno pot in prispevali k njegovim prelomnim odkritjem. Omenil je, da je pomembno biti osredotočen na pomembna vprašanja in vztrajati. »Nisem imel jasne vizije, ko sem leta 1984 začel delati na protitelesih. Okoli leta 1988, ko smo razvili prvo humanizirano protitelo, alemtuzumab, se je spremenil moj pogled na prihodnost protiteles,« je sir Gregory Winter pojasnil svoje začetke.

Sir Gregory je razpravljal o izzivih interdisciplinarnega raziskovanja in pomenu transparentnosti in poštenosti pri sodelovanju. Izpostavil je, kako lahko akademija in industrija bolje sodelujeta, ter ponudil nasvete raziskovalcem, kako premagati prehod od temeljne znanosti do razvoja terapevtikov. Sir Gregory Winter pravi tako: »Koristilo bi, če bi akademiki imeli več izkušenj z industrijo in obratno. Pomembno je, da znanstveniki na obeh straneh lahko neposredno sodelujejo brez dodatne birokracije.« Kot ustanovitelj več biotehnoloških podjetij pravi, da so pomembne tudi poštenost, samokritičnost in sposobnost jasne razlage dela ter predstavitve vizije. »Ne obljublajte preveč; bodite realistični; morate biti pripravljeni tvegati, vendar je ključna transparentnost glede tveganj; ne skrivajte tveganj pred investitorji in pričakujte trdo delo na dolgi rok,« so misli sira Gregoryja Winterja, ki jih povzemamo iz spodnjega intervjuja. Nazadnje je izpostavil pomembnost praktičnih aplikacij, kot so RNA cepiva in ciljani radiofarmaki, ter potencial umetne inteligence in strojnega učenja v farmacevtskih raziskavah.

Ponosni smo, da lahko v Farmacevtskem vestniku objavimo prepis ekskluzivnega pogovora z Nobelovim nagrajencem sirom Gregoryjem Paulom Winterjem, eno





It is a great honour to welcome Sir Gregory Winter, Nobel laureate and one of the most influential figures in biotechnology and pharmaceutical sciences, to this interview. Sir Gregory's ground-breaking work in phage display technology has vastly advanced our understanding of antibody development and its applications in medicine. As a co-founder of Cambridge Antibody Technology, he has pioneered innovations leading to the development of numerous monoclonal antibodies, now essential in the treatment of diseases such as cancer and autoimmune disorders. His contributions have not only transformed modern pharmaceuticals but have also inspired researchers and professionals worldwide.

In this exclusive interview for the readers of the Journal of the Slovenian Pharmaceutical Society, *Pharmaceutical Journal of Slovenia*, we are privileged to have him sharing insights on his work, the evolving role of biotechnology in the pharmaceutical industry, and the importance of interdisciplinary collaboration in research. Thank you, Sir Gregory Winter, for joining us today.

**Anja Pišlar (AP): Our readers would love to hear your thoughts on what winning the Nobel Prize means to you personally and how it has influenced your work and perspective on science.**

For a scientist, it's the ultimate recognition from your peers, from fellow scientists. But it does come with some drawbacks, as it means I have to be more careful about what I say – people tend to take my words more seriously. I can't be flippant or ironic; it's quite dangerous if I am. In terms of influencing my work, I'm formally retired, so it hasn't really affected my research itself. But it has changed how I spend my time. I receive many invitations to give talks and try to inspire young scientists, which I gladly do when possible. Science has been good to me, so I feel it's important to give back.

**Mojca Lunder (ML): You've spent most of your scientific career in Cambridge, a renowned hub of scientific excellence. How did your experiences there shape your research? And how did it ultimately lead to your ground-breaking discoveries in antibody therapeutics?**

It was both the experience and the mindset, but my attitude was perhaps the most critical. I saw myself as a kind of medieval apprentice aiming to become a master craftsman, learning cutting-edge techniques and combining them to

find novel solutions to important questions. I remember once describing a paper as 'interesting,' and my supervisor replied, '*Interesting be buggered; is it important?*' Rude as it was, it taught me to focus on what truly matters.

My work on developing humanized antibodies required a deep understanding of antibody structure, combined with practical knowledge of advanced recombinant DNA technology of the time. It required both the scholarship and the tools to tackle the right questions.

**ML: Were there particular mentors, supervisors, or colleagues who influenced you significantly and helped guide you toward the goals you set for yourself?**

Absolutely. As I mentioned, my supervisor encouraged me to tackle important questions, which has been foundational for me. Another mentor, Fred Sanger<sup>1</sup> – who, as you know, won two Nobel Prizes – once gave me a crucial piece of advice when I was struggling with an experiment. He said, '*Most things in our line of work are technical. Do you think it should work?*' I replied, '*Yes, I think it should.*' He told me, '*Well, you just have to fiddle around with it for longer and it probably will work.*' This lesson stuck with me. I've shared it with others over the years because often, it's simply about adjusting conditions – almost like cooking, where changing ingredients or proportions can suddenly yield the right result instead of a mess.

Another mentor, César Milstein<sup>2</sup>, also a Nobel Laureate, advised me to work on antibodies rather than enzymes, which was my initial focus. He appreciated my work with enzymes but told me, '*It's such a pity you're working with enzymes. You should really work with antibodies.*' Given that he had some control over my position, I took his advice, and in retrospect, I'm immensely grateful I did. It was an incredibly valuable piece of guidance, and it shaped the course of my career for the better.

<sup>1</sup> **Frederick Sanger** (1918-2013), a British biochemist who received the Nobel Prize in Chemistry twice, in 1958 for his work on the structure of proteins (specifically insulin), and in 1980 (sharing it with Paul Berg and Walter Gilbert) for the development of a DNA sequencing method that is still widely used today

<sup>2</sup> **César Milstein** (1927-2002), an Argentinian biochemist who shared the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1984 with Niels Kaj Jerne and Georges J. F. Köhler for developing the hybridoma technique, that for the first time made it possible to produce monoclonal antibodies



**Tomaž Bratkovič (TB): That's a great lead-in to my question. When you first began working on therapeutic antibodies, what was your vision for the future? How do you view the evolution of antibody-based therapies today?**

I can't say I had a clear vision for the future when I started working on antibodies in 1984. I thought they might be useful in some clinical applications, but the full extent of their potential only became apparent as the research progressed. It was around 1988, when we developed the first humanized antibody, alemtuzumab<sup>3</sup>, that I began to see the possibilities. Alemtuzumab was used in two patients with non-Hodgkin lymphoma, and it effectively destroyed a large mass of tumour cells in the spleen. That was thrilling, and importantly, the antibody wasn't rejected – it was tolerated by the patients. That moment made me realize I should focus more on applications and that the antibody field could indeed become significant. From then on, I saw my future as being closely linked to antibodies, and I believed there were exciting things ahead. Still, I couldn't have imagined they'd become as successful as they are today.

**TB: Do you have any thoughts on the evolution of antibody-based therapies with bispecific and trispecific antibodies? Has their development surprised you?**

Not at all. From the start, we were working on technologies to create bispecific antibodies, as it was one of the major challenges. César Milstein, in fact, had successfully produced bispecific antibodies many years before by creating what he called 'hybrid hybridomas.' The potential for bispecifics was clear even then; they could bring different cell types together or target two soluble molecules simultaneously. However, I think the pharmaceutical industry has been quite slow to develop them. The concept has been around since the '80s, but it has taken time for industry to move beyond the 'single-flavor' monoclonal antibodies to more complex, 'tutti frutti' antibodies with multiple functionalities.

<sup>3</sup> **Alemtuzumab**, a humanized monoclonal antibody (i.e., IgG1 with hypervariable loops from a mouse antibody grafted onto a human IgG framework) directed against DC52, a protein expressed on mature lymphocytes; alemtuzumab was used until 2012 for the treatment of patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia, and is still sometimes used today for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.

In some ways, it's akin to combination therapies. Antibodies are often used alongside other drugs, especially in cancer, or with agents like methotrexate in rheumatoid arthritis. With bispecific antibodies, you essentially have a built-in combo therapy in one molecule. This allows for targeting a disease from several angles simultaneously, though it's likely we'll continue to see monoclonals combined with single small-molecule drugs in many cases.

**ML: Interdisciplinary research is a cornerstone of many modern pharmaceutical R&D efforts. What do you see as the main challenges in collaborating with experts from different fields to achieve breakthrough discoveries?**

First, you need to find someone with the right expertise, and then you need to clarify the ownership of the research and the work product moving forward. Are they simply helping with this project, or is it a genuine collaboration with potential for future joint work, where both parties would have a say in the direction? Being clear about this from the outset is crucial.

Often, people are happy to help with specific expertise or equipment, such as access to a biophysical instrument, without intending to take over your research field. But if you collaborate with someone whose expertise closely aligns with your own, there can be a risk of competing for ownership of the research. So, I think transparency is key. Personally, I haven't encountered many issues in collaborations. I find that treating collaborators fairly goes a long way. Of course, there are times when someone might feel I'm being selfish, or I might feel others have been a bit selfish in their dealings. But overall, I've had positive experiences with most collaborators. The key is to be upfront from the beginning and to try to see things from their perspective as well.

**ML: In September at the University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, you delivered a lecture offering your perspective on knowledge transfer from academia to start-ups. Could you share with our readers some of the challenges you encountered, and perhaps suggest ways academia and industry might collaborate more effectively to accelerate new therapy development?**

There are certainly challenges, as academia and industry operate in very different cultures. It would be helpful if academics had more exposure to industry, for instance, through a period of consulting or working within a company. Likewise, it would benefit industry scientists to gain



experience in academia – whether by undertaking a research project or lecturing students on industry and commercialization challenges. These exchanges could foster better understanding and collaboration.

One of the biggest improvements would be if university technology transfer offices didn't monopolize the interface between academia and industry. Scientists on both sides should have the freedom to engage directly without the added layer of bureaucracy.

**TB: I know you're not one to give advice, but as someone who has founded multiple biotech companies, what guidance would you offer a researcher looking to bridge the 'valley of death' – the challenging gap between basic science and the development of new therapeutics?**

First, you need to present your research and its potential as clearly and simply as possible. Test your ideas with colleagues, and talk to friends in the industry to refine your pitch, whether for start-up funding or a collaboration with an established company. Focus on what you know, and build a team for the rest. Don't try to do everything yourself – it's rare that you'll be able to. You have to learn to delegate and work effectively with a team. Also, avoid over-promising. With start-up funding especially, if you claim you'll achieve something, investors may struggle to evaluate how feasible it really is. They'll certainly conduct due diligence, but they'll hold you to your claims. Over-promising can lead to a major loss of confidence if you don't deliver, especially if you've assured them it would be straightforward. I've found it's better to communicate the vision while being upfront about potential challenges. This may turn some people away, but it's better for them to have a realistic understanding. Lastly, be prepared to work harder than ever. Moving research to market is tough – it often takes years before you see results, and it's not something you can pursue casually. If you're serious, expect to work intensely and consistently for the long haul.

**TB: You've mentored many prominent scientists and entrepreneurs. In your experience, what qualities are essential for success in biotech or pharmaceutical research? Persistence, I assume, is one...**

Absolutely, persistence is crucial. But I'd also say hard work, deep scholarship, attention to technical detail, focusing on important questions, and immersing yourself fully in the subject. Equally important are honesty, self-criticism, and the ability to explain your work simply and convey your vision to others – selling that vision is essential if

you want to succeed. Especially at the biotech and pharmaceutical interface, how you present your work makes a big difference. Sometimes you'll see brilliant researchers with presentations full of complex details, making it impossible to discern their actual goals. They may be geniuses, but they still need to learn how to structure their ideas in clear, connected language. What's obvious to you might not be to others.

Talking to stakeholders and simplifying your message is key. You need a clear vision: how will this make money? Industry partners may admire your technical achievements, but they also want to know where the revenue will come from, how long it will take, and if they'll see returns in their lifetime.

**ML: So, would you say that risk-taking is also a necessary quality for someone pursuing this path?**

Of course, you've got to take risks. I'd add that you try to minimize those risks by covering as many bases as possible. But it's also crucial to be transparent about the risks with both investors and academic funders. Don't hide it – just be clear. This might affect your funding, but a straightforward approach is best.

**AP: Which recent scientific achievements have impressed you the most?**

I'd say I'm most impressed by practical applications. Years ago, theoretical advancements interested me deeply, but now I'm drawn to solutions with tangible impacts. The development of RNA vaccines, for instance, was remarkable, and I believe there's still much potential ahead. Another exciting area is targeted radiopharmaceuticals, especially with small peptides. This approach could revolutionize radiotherapy, offering precision targeting that allows us not only to confirm a hit but to use specific isotopes for effective tumour treatment. These areas really stand out to me.

**ML: Given this year's Nobel Prize<sup>4</sup>, what's your perspective on the role of AI and machine learning in the future of pharmaceutical research, particularly for drug discovery and development?**

AlphaFold's ability to predict protein structures is impressive, but it currently offers limited insight into the strengths of interactions between ligands and receptors. To advance

<sup>4</sup> **Nobel Prize in Chemistry in 2024** was jointly awarded to David Baker, Demis Hassabis and John M. Jumper for their work on computational protein design and protein structure prediction.





further, particularly for tasks like improving drugs or predicting binding affinities, we'd need vast datasets. While sequencing data is relatively straightforward to obtain, determining the binding affinities for millions of protein variants isn't.

Machine learning certainly has potential, especially for chemists aiming to enhance drug binding or modify properties. Today, they analyse structures visually; ideally, an AI<sup>5</sup>, system should be able to capture this expertise. However, translating that intuitive process into an expert system is challenging. Some pharmaceutical companies certainly find AI useful in developing novel ligands for a specific disease target, but it still leaves open the prediction of their toxicity profiles.

Machine learning can certainly support certain steps in drug development, but not every stage. AI is essentially a compendium of experience, so while it may match human capabilities in some respects, it may not exceed the insight a well-conducted scientific experiment provides. For example, developing high-affinity antibodies with machine learning might be feasible if you have enough data. But there's also the alternative approach we use: mutating antibodies, placing them on phage<sup>6</sup>, and selecting based on affinity. This gives billions of leads simultaneously, allowing precise selection based on binding affinities.

**AP: Thank you, Sir Gregory, for sharing your insights with us today.**

---

<sup>5</sup> **AI** Artificial Intelligence

<sup>6</sup> **Phage display**, a molecular biology technique based on modification of bacteriophage (i.e., bacterial viruses) genomes in such a way that the coat proteins of assembled virions are fused to foreign proteins or peptides of interest; this enables the display of any (poly)peptide to the external milieu; large collections of peptide or protein variants can be displayed and screened for affinity against a chosen target to select the ones with desired properties (typically high affinity).



# NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

## OMEJITEV VNOSA SLADKORJA PERINATALNO IN V ZGODNJEM OTROŠTVU ZMANJŠA TVEGANJE ZA NASTANEK SLADKORNE BOLEZNI IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Nataša Karas Kuželički

Priporočila zdravstvenih organizacij svetujejo omejitev vnosa sladkorja za zmanjšanje tveganja različnih kroničnih bolezni, ki lahko znatno skrajšajo življenjsko dobo in kvaliteto življenja posameznika. Čeprav je omejitev sladkorja pomembna, pa so študije na živalskih modelih pokazale, da je pomembno tudi življenjsko obdobje, v katerem je omejen vnos sladkorja, in sicer naj bi bilo kritično obdobje razvoja otroka v maternici in zgodnje življenjsko obdobje. Rezultate, predhodno pridobljene na živalskih modelih, je pred kratkim potrdila študija, ki je bila konec oktobra 2024 objavljena v reviji Science. Raziskovalci so uporabili podatke iz ene največjih biobank na svetu, UK Biobank, in analizirali pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) in arterijske hipertenzije (AH) pri posameznikih, spočetih med obdobjem omejenega vnosa sladkorja, ter pri tistih, spočetih kmalu po odpravi teh omejitev. V Združenem kraljestvu so namreč zaradi omejenih virov hrane med drugo svetovno vojno uvedli strogo omejitev vnosa sladkorja, ki je trajala vse do septembra 1953. Takoj po ukinitvi omejitev je poraba sladkorja na prebivalca drastično narasla, in sicer se je skoraj podvojila. Omejitev vnosa sladkorja po drugi svetovni vojni je bila v Združenem kraljestvu skladna z današnjimi priporočili o dnevni vnos sladkorja in je znašala manj kot 40 g sladkorja za odrasle, manj kot 15 g za otroke med 2. in 18. letom, ter 0 g sladkorja za otroke, mlajše od 2 let.

V raziskavo je bilo vključenih 60.183 posameznikov, rojenih med oktobrom 1951 in marcem 1956. Od teh je bilo 38.155 posameznikov spočetih med omejitvijo sladkorja, medtem ko je bilo 22.028 spočetih po odpravi omejitev, ko se je poraba sladkorja močno povečala. Pri 3.936 udeležencih študije so tekom njihovega življenja diagnosticirali SB2, pri 19.644 pa AH. Tveganje za obe bolezni se je pričakovano povečevalo s starostjo, vendar so se razlike v pojavnosti med proučevanima skupinama začele kazati po 55. letu starosti, največje razlike pa so bile opazne po 60. letu starosti. Omejevanje vnosa sladkorja v času nosečnosti oziroma v času perinatalnega razvoja je znižalo tveganje za SB2 za 13 %, za AH pa za 8 %. Učinek omejevanja vnosa sladkorja je bil večji, če je omejevanje trajalo dlje časa. Če so bile omejitve prisotne med nosečnostjo in v prvem letu življenja, se je tveganje za SB2 zmanjšalo za 25 %, za AH pa za 15 %. Največji učinek je imelo omejevanje sladkorja v času nosečnosti in prvi dve leti življenja, ki je zmanjšalo tveganje za SB2 za kar 36 %, za AH pa za 19 %. Omejevanje sladkorja v tem ključnem obdobju je zakasnilo pojavnost SB2 za več kot 4 leta in AH za več kot 2 leti.

Omenjena študija nedvoumno kaže, da ima količina zaužitega sladkorja med razvojem ploda in v zgodnjem otroštvu (prvi dve leti življenja) ključno vlogo pri tveganju za razvoj kroničnih bolezni, ki lahko skrajšajo življenjsko dobo posameznika. To je še posebno pomembno v luči podatkov, da sodobne epidemiološke študije kažejo, da nosečnice in doječe matere v razvitem svetu zaužijejo v povprečju več kot 80 g sladkorja na dan, kar je precej nad zgornjo mejo priporočenega dnevnega vnosa. Posledično so preveliki količini sladkorja izpostavljeni tudi njihovi plodovi in otroci. Poleg tega mnogi otroci redno vnašajo prevelike količine sladkorja z uživanjem sladkanih živil in pijač.

Študija vseeno pušča odprtih še nekaj pomembnih vprašanj, ki jih bo potrebno nasloviti v prihodnosti. Med njimi so optimalne količine zaužitega sladkorja med nosečnostjo, dojenjem ter po uvedbi goste hrane. Prav tako še ni povsem jasno, ali je drastično omejevanje sladkorja po drugem letu starosti smiselno in kako bi to vplivalo na dolgo-ročno zdravje.

Viri:

1. Gracner T et al. Exposure to sugar rationing in the first 1000 days of life protected against chronic disease. *Science*. 2024 Oct; eadn5421. doi: 10.1126/science.adn5421. Online ahead of print.
2. Ledford H. Diabetes risk soars for adults who had a sweet tooth as kids. *Nature*. 2024 Oct; doi: 10.1038/d41586-024-03535-7. Online ahead of print.



## GENETSKI FAKTORJI MENOPAVZE: NOVA ODKRITJA, KI LAHKO IZBOLJŠAJO TERAPIJO NEPLODNOSTI PRI ŽENSKAH

Nataša Karas Kuželički

Menopavza je obdobje, ko se pri ženski preneha obdobje plodnosti zaradi izčrpanja zaloge jajčnih celic v jajčnikih. Kljub temu, da gre za naraven pojav, se čas nastopa menopavze zelo razlikuje med posameznicami. Konec avgusta in začetek septembra letos sta bila v revijah Nature in Nature Genetics objavljana članka, ki raziskujeta genetske dejavnike, ki uravnavajo hitrost staranja jajčnikov in čas nastopa menopavze pri ženskah.

V članku, objavljenem v reviji Nature, je raziskovalna skupina z Medicinske fakultete Univerze v Exterju iz Združenega Kraljestva izvedla raziskavo na celotnem genomu pri več kot 100.000 ženskah v menopavzi, da bi preučila vpliv redkih genetskih sprememb na starost ob nastopu menopavze. Raziskava je temeljila na genomskih in kliničnih podatkih posameznic iz baze podatkov UK Biobank. Študija je pomembna, saj v nasprotju s predhodnimi študijami, ki so se osredotočale na pogoste genetske spremembe, preučuje redke spremembe, ki pa imajo običajno večji vpliv na fenotip. Raziskovalci so identificirali 9 genov, katerih genetske spremembe so značilno vplivale na starost ob nastopu menopavze in na dolžino reproduktivnega obdobja. Največji vpliv je imel gen *ZNF518A*, katerega genetske spremembe so v povprečju skrajšale reproduktivno obdobje žensk za 6 let. Nosiilke sprememb v *ZNF518A* so v povprečju kasneje vstopile v puberteto in prej dosegle menopavzo. Protein, ki ga zapisuje gen *ZNF518A*, je transkripcijski faktor, ki uravnava izražanje številnih genov. Zanimivo je, da so po drugi strani spremembe gena *SAMHD1* zakasnile nastop menopavze v povprečju za 1,35 let. Mutacije v tem genu so povezane z odpornostjo na programirano celično smrt (apoptozo), kar vodi do počasnejšega propadanja jajčnih celic v jajčnikih. Vendar pa geni, ki povečajo odpornost na apoptozo, lahko povečajo tudi tveganje za razvoj raka, kar so pokazale tudi neodvisne študije za gen *SAMHD1*. Ena od pomembnih ugotovitev študije je bila, da je kar 7 od 9 genov, povezanih z nastopom menopavze, vključenih v popravljalne mehanizme DNA. Poškodbe DNA namreč nenehno nastajajo zaradi različnih

zunanjih in notranjih dejavnikov, vendar so le-te redko usodne, saj jih popravijo posebni popravljalni mehanizmi, ki so prisotni v celicah. V primeru, da je poškodba DNA preobsežna za popravilo, nastopi apoptoza. Okvarjeni mehanizmi popravljanja DNA vodijo v hitrejše kopičenje mutacij v jajčnih celicah in njihovo hitrejše odmiranje, kar vodi v zgodnjo menopavzo. S tem so se ujemali tudi rezultati analize več kot 8.000 trojk mati-oče-otrok, kjer so ugotovili, da ženske z okvarami v popravljalnih mehanizmih DNA, ki zgodaj vstopijo v menopavzo, svojim potomcem prenesejo več na novo nastalih mutacij.

V drugi študiji, objavljeni v reviji Nature Genetics, so raziskovalci preučevali vpliv genetskih sprememb, ki se nahajajo v homozigotni obliki, na starost ob menopavzi. Daleč največji vpliv so imele homozigotne spremembe v genu *CCDC201*, ki se izraža samo v nezrelih jajčnih celicah. Nosiilke homozigotnih sprememb *CCDC201* so vstopile v menopavzo v povprečju kar 9 let prej kot ženske brez teh sprememb. Ta ugotovitev nakazuje, da bi lahko spremembe v genu *CCDC201* pomembno vplivale na plodnost, kar predstavlja *CCDC201* kot potencialno terapevtsko tarčo za zdravljenje neplodnosti.

Genetske raziskave variabilnosti v času nastopa menopavze lahko vodijo do pomembnih odkritij, kot so napovedni dejavniki časa nastopa menopavze, kazalci tveganja za razvoj rakavih obolenj ter odkritje novih tarč za zdravljenje neplodnosti pri ženskah.

Viri:

1. Stankovic S et al. Genetic links between ovarian ageing, cancer risk and de novo mutation rates. *Nature*. 2024 Sept; 633: 608-614.
2. Oddsson A et al. Homozygosity for a stop-gain variant in *CCDC201* causes primary ovarian insufficiency. *Nature Genetics*. 2024 Aug; 56: 1804-1810.

## PREBOJI V ZDRAVLJENJU DEBELOSTI: NEPRIČAKOVANI UČINKI AGONISTOV GLP-1

Nataša Karas Kuželički

V zadnjih nekaj letih je prišlo do izjemnega preboja na področju zdravil za zdravljenje debelosti. Znanstveniki so namreč razvili nekaj izjemno učinkovitih zdravilnih učinkovin, ki so navdušile tudi zdravnike. Učinkovini semaglutid in tirzepatid sta za zdravljenje debelosti oziroma sladkorne bo-

lezni v letih 2021 in 2022 prejeli odobritev s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) in Evropske agencije za zdravila (EMA). Obe učinkovini sta agonista glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in delujeta tako, da povečata izločanje inzulina in posledično zmanjšujeta raven glukoze v krvi. Agonisti GLP-1 so bili prvotno razviti za zdravljenje sladkorne bolezni, vendar so v kliničnih študijah opazili možno uporabo pri zdravljenju debelosti. Pri številnih preizkušancih se je namreč ob jemanju agonistov GLP-1 nadoma zmanjšal tudi apetit. Peptid GLP-1 se namreč veže na receptorje v možganih, ki uravnavajo apetit, in tako zmanjšuje občutek lakote, ter na receptorje v prebavnem traktu, kjer upočasnjuje prebavo. Podobne učinke imajo tudi agonisti GLP-1, saj zmanjšajo apetit in upočasnijo praznjenje črevesja. Za razliko od naravnega GLP-1, pa agonisti GLP-1 ostanejo dlje časa vezani na receptorje, zato občutek sitosti traja dlje, oseba ima posledično manjšo željo po vnosu hrane, kar privede do znižanja telesne mase. Ob uvedbi agonistov GLP-1 v širšo klinično uporabo so opazili zanimiv neželeni učinek zdravljenja. Mnoge ženske, ki so prejemale terapijo z agonisti GLP-1, so poročale o nepričakovani nosečnosti. Neželeni učinek so opazile celo tiste, ki so sočasno uporabljale peroralno kontracepcijo ali so imele predhodno diagnosticirano neplodnost. Znanstveniki nad omenjenim učinkom agonistov GLP-1 niso presenečeni, saj obstaja več možnih mehanizmov, ki bi lahko pojasnili ta učinek, čeprav ga klinične študije še niso dokončno potrdile. Najenostavnejša razlaga bi lahko bila, da zmanjšanje telesne mase ugodno vpliva na vzpostavitev bolj rednih ovulacij in menstrualnega cikla pri ženskah. Znano je namreč, da lahko debelost pri ženskah povzroča hormonsko neravnovesje in stanje kroničnega vnetja, kar oboje negativno vpliva na ovulacijo. Druga možna razlaga je neposredna interakcija agonistov GLP-1 s kontraceptivi, saj o nepričakovanih nosečnostih poročajo tudi ženske, ki so ob terapiji z agonisti GLP-1 jemale kontracepcijske tablete. Farmacevtska družba Eli Lilly je preučevala vpliv tirzepatida na hitrost absorpcije peroralnih kontraceptivov iz prebavnega trakta, predvsem preko vpliva na peristaltiko in hitrost praznjenja želodca. Ugotovili so, da en odmerek tirzepatida do 66 % zmanjša maksimalno koncentracijo kontraceptivov v plazmi, kar lahko bistveno zmanjša njihovo učinkovitost. Zato ženskam, ki uporabljajo tirzepatid, svetujemo dodatne oblike kontracepcije. Tretji mehanizem bi lahko razložil nosečnosti, ki so se pojavile pri uporabnicah agonistov GLP-1 s predhodno diagnosticirano neplodnostjo. To odkritje je še posebej zanimivo, saj odpira možnost, da bi agoniste GLP-1 lahko uporabljali tudi za zdravljenje neplodnosti pri ženskah. Leta

2015 so znanstveniki ugotovili, da uporaba naravnega GLP-1 pri miših sproži povečano izločanje luteinizirajočega hormona (LH), ki sproži ovulacijo. Miši, ki so prejemale GLP-1, so imele značilno večje število živorojenih potomcev v primerjavi s kontrolno skupino. V nedavni študiji, objavljeni maja letos v reviji *Nature Metabolism*, so raziskovalci preučevali vpliv bakterijske črevesne flore na nastajanje GLP-1. Ugotovili so, da bakterija *Bacteroides vulgatus* zmanjša nastajanje GLP-1 ter povzroča motnje delovanja jajčnikov in ovulacije pri miših, kar posnema fenotip, ki je podoben sindromu policističnih jajčnikov (PCOS) pri človeku. Zdravljenje teh testnih živali z agonisti GLP-1 je povzročilo ponovno vzpostavitev ovulacije, kar kaže na potencialno uporabo agonistov GLP-1 za zdravljenje PCOS pri človeku. Za potrditev učinka agonistov GLP-1 na plodnost pri ženskah bodo seveda potrebne dodatne klinične študije. Rezultate omenjenih študij težko pričakujemo, saj so najbolj pogosti uporabniki omenjenih zdravil za zdravljenje debelosti ravno ženske v rodni dobi. Razjasnitev vpliva agonistov GLP-1 na delovanje reproduktivnega sistema žensk je pomembna tako za preprečevanja neželenih nosečnosti med terapijo, kot tudi za identifikacijo novih terapevtskih tarč za zdravljenje PCOS in neplodnosti.

Viri:

1. Dohrn G. Does Ozempic boost fertility? What the science says. *Nature*. 2024 Jun. doi: 10.1038/d41586-024-02045-w.
2. Yun C et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. *Nature Metabolism*. 2024 May; 6: 947–962.

## NOBELOVA NAGRADA ZA FIZIOLOGIJO ALI MEDICINO 2024: ODKRITJE mikroRNA

Lucija Ana Vrščaj

Prejemnika letošnje Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino sta Victor Ambros in Gary Ruvkun, ki sta leta 1993 odkrila molekule mikroRNA (miRNA). Gre za majhne molekule nukleinskih kislin, dolge okrog 20 nukleotidov, ki v našem telesu uravnavajo izražanje genov. Poleg miRNA obstajajo v celicah tudi drugi mehanizmi regulacije izražanja genov, na primer transkripcijski faktorji, vendar ti kontrolirajo prepis genov iz DNA v informacijsko RNA (angl. *messenger RNA*; mRNA), medtem ko miRNA delujejo na prevajanje mRNA v proteine. Po transkripciji se miRNA vežejo na to-



čno določeno zaporedje nukleotidov na mRNA. Ta vezava lahko vodi do sprememb v razgradnji mRNA ali zaviranja njenega prevajanja v delujoč protein. Posledično se mRNA bodisi hitreje razgradi ali pa postane stabilnejša, kar lahko vpliva na povečano izražanje določenega proteina.

Molekule miRNA so vključene v številne biološke procese, vključno z razvojem organizma in ohranjanjem normalne fiziologije. Brez miRNA celice in tkiva ne morejo normalno delovati ali se razvijati. Po drugi strani pa lahko nenormalna regulacija izražanja genov z miRNA prispeva k razvoju raka. Mutacije v genih, ki kodirajo miRNA, so pri ljudeh povezane s številnimi genetskimi boleznimi, kot so prirojena izguba sluha, okvare oči in skeletne bolezni.

Ker so spremembe v izražanju genov povezane z razvojem številnih bolezni, bi lahko regulacija teh sprememb z miRNA odprla nove terapevtske možnosti pri zdravljenju teh bolezni. Čeprav ima utišanje genov z miRNA obetaven terapevtski potencial, trenutno na trgu še ni nobenega zdravila, ki bi temeljilo na miRNA. Razvoj takšnih terapij je otežen zaradi več omejitev, kot je nespecifičnost vezave miRNA. Ena miRNA lahko namreč uravnava izražanje več genov,

kar pomeni, da bi povečanje ali zmanjšanje ene miRNA lahko imelo neželene učinke na druge gene in povzročilo neželene učinke. Poleg tega je dostava miRNA v telo še vedno velik izziv. Pri razvoju dostavnih sistemov bi lahko uporabili znanje, pridobljeno z razvojem mRNA cepiv.

Kljub trenutnim neznankam in izzivom je bilo odkritje miRNA prelomno in je odprlo novo področje raziskav. Molekule miRNA so bistveno prispevale k globljemu razumevanju molekularnih mehanizmov, ki uravnavajo življenjske procese. Odkritje miRNA ne pomeni le razširitve našega znanja o genetiki, ampak odpira tudi nove poti za razvoj terapij in diagnostičnih orodij, ki bi lahko izboljšala kakovost življenja milijonov ljudi po vsem svetu.

#### Viri:

1. Callaway E, Sanderson K. Medicine Nobel awarded for gene-regulating 'microRNAs.' *Nature*. 2024 Oct 7;634(8034):524–5.
2. Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843–54.
3. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):855–62.

# DRUŠTVENE VESTI

## ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

### ZNANSTVENI SIMPOZIJ SEKCIJE ZA ZGODOVINO FARMACIJE

Aleš Obreza, Borut Božič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo



V soorganizaciji Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) in Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo (UL FFA) je bil v četrtek, 19. septembra 2024, izveden 1. znanstveni simpozij Sekcije za zgodovino farmacije SFD, ki se ga je udeležilo preko šestdeset udeležencev. Organizacijo je z dodelitvijo

licenčnih točk podprla Lekarniška zbornica Slovenije, z zavedanjem, da je v današnjem času promocija poklica magister/magistra farmacije izjemnega pomena. K privlačnosti poklica namreč v veliki meri prispeva bogata zgodovina zdravstva ter s tem lekarništva in širše farmacije.



Zamisel za organizacijo simpozija na temo zgodovinskih vidikov farmacije na Slovenskem se je prvič porodila na strokovni ekskurziji Sekcije za zgodovino farmacije SFD leta 2019 v Baslu in Zürichu ter nato zorela do letošnje izvedbe. Prvotno je bilo načrtovano srečanje kolegov iz širše regije, torej mednarodno, vendar smo se v nadaljevanju odločili za nacionalni okvir. Mednarodno srečanje je vezano na večje finančne vložke in kotizacijo, kar pa je brez predhodnih informacij ali izkazanega interesa za obisk na tako srečanje, preveč tvegano. Tako smo s pomočjo matičnega društva in matične fakultete organizirali prvi simpozij na temo zgodovine farmacije z vizijo po bienalnem srečanju, ki bi v prihodnje preraslo nacionalne okvire.

Program srečanja je bil razdeljen na dva vsebinska sklopa. Obsežnejši prvi sklop je zajemal prispevke, vezane na zbiranje, evidentiranje in prezentacijo lekarniške dediščine ter s tem povezanimi lekarniškimi zbirkami v Sloveniji. Pri pripravi gradiv in pri predstavitvah so s svojim bogatim znanjem in izkušnjami sodelovali tudi strokovnjaki iz Pokrajinskega muzeja Celje, Inštituta za novejšo zgodovino, Lekarniškega in alkimističnega muzeja, Muzeja novejšo zgodovine Celje in Pomurskega muzeja Murska Sobota. Predstavljena je bila večina pomembnejših lekarniških zbirk

na Slovenskem, kar je poslušalcem omogočilo vpogled v bogastvo ohranjenega zgodovinskega gradiva. Drugi del je bil posvečen aktualnim vsebinam s področja zgodovine farmacije v Sloveniji in bližnjih državah. Predstavljena je bila zgodovina nastajanja in uporabe Registra zdravil Republike Slovenije, ki je bil v lekarnah še desetletje nazaj nepogrešljiva literatura za kakovostno delo lekarniških farmacevtov. Prav tako je bila predstavljena zgodovina nastanka evropskih farmakopej do 20. stoletja s poudarkom na nekdanjem habsburškem območju in pa zanimiv prispevek o lekarništvu na Reki.

Dodatno vrednost je dogodku dal tudi kakovostno pripravljen zbornik prispevkov. Prispevki so pripravljene za zdravstvene delavce, vednar lahko kljub temu vsebino brez posebnega predznanja razumejo tudi laični bralci. Zbornik prispevkov je na voljo na spletnih straneh SFD in UL FFA.

V Sekciji za zgodovino farmacije SFD verjamemo, da nam je v sodelovanju z UL FFA uspelo sestaviti zanimiv program in upamo, da bo izvedba simpozija, vključno z digitalnim zbornikom prispevkov, deležna ustrezne pozornosti strokovne in laične javnosti. Zadostne pozornosti, da naslednje srečanje čez dve leti ne bo vprašljivo.

## 22. SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN PRI SFD – PALIATIVNA OSKRBA

Maša Koritnik Zdravec

Druga sobota v oktobru je posvečena svetovnemu dnevu paliativne oskrbe. Tako smo 22. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn pri Slovenskem farmacevtskem društvu v tretjem tednu oktobra (15. 10. 2024) posvetili paliativni oskrbi, ki predstavlja razbremenilno oskrbo, saj pomaga bolnikom in njihovim svojcem ter tako prispeva k izboljšanju kakovosti življenja vseh vpletenih. Na simpoziju smo izpostavili pomembno vlogo magistror farmacije v interdisciplinarnih paliativnih timih, moderatoriki, prof. dr. Mojca Kerec Kos z Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo in magistra dr. Marjetka Korpar iz Lekarn Ptuj, pa sta uspešno povezovali vse sklope predavanj.

V treh sklopih predavanj je bilo predstavljenih več področij paliativne oskrbe. Nacionalna koordinatorica Državnega programa paliativne oskrbe na Ministrstvu za zdravje asist. dr. Maja Ebert Moltara z Onkološkega inštituta je predstavila aktualno stanje paliativne oskrbe v Sloveniji, dr. Maja Kolšek-Šušteršič je razložila izzive oskrbe paliativnih pacientov

na primarnem nivoju zdravstvenega varstva, dr. Andrej Žist z Onkološkega inštituta pa je v okviru farmakoterapije pri dispneji, deliriju, slabosti in bruhanju pri paliativnih bolnikih kot ključno stvar izpostavil težavnost prepoznavne simptomov. Magistra Petra Tavčar z Onkološkega inštituta je predstavila farmakološko obvladovanje bolečine pri paliativnih bolnikih, Judita Slak, dipl. m.s. s Klinike Golnik pa je izpostavila dejstvo, da morajo biti bolniki in bližnji dobro poučeni o uporabi posameznih medicinskih pripomočkov. Prehransko podporo teh bolnikov je nadalje predstavila dr. Karla Berlec z Onkološkega inštituta, medtem ko je uporabo parenteralne prehrane na domu opisala Andreja Eberl mag. farm., spec. z Onkološkega inštituta. Vlogo farmacevta v paliativnem timu je izpostavila magistra Teja Glavnik Premuš iz Splošne bolnišnice Murska Sobota, doc. dr. Lidija Kitnovski s Pediatrične klinike pa je predstavila posebnosti pediatrične paliativne oskrbe. Pomemben vidik paliativne oskrbe predstavlja tudi psihološki vidik obravnave tako

bolnikov kakor tudi svojcev, ki ga je povzela asist. dr. Anja Simonič s Klinike Golnik. Predsednica Lekarniške zbornice Slovenije magistra Darja Potočnik Benčič je tako kot že pretekla leta predstavila najbolj aktualne novosti na področju farmacije, med drugim tudi primerjavo realizacije

kognitivnih storitev brezšivne skrbi v enakem obdobju lanskega in letošnjega leta.

Sekcija farmacevtov javnih lekarn je tako uspešno zaključila aktivnosti v letu 2024 in polni zagona kujemo načrte za prihodnje leto.

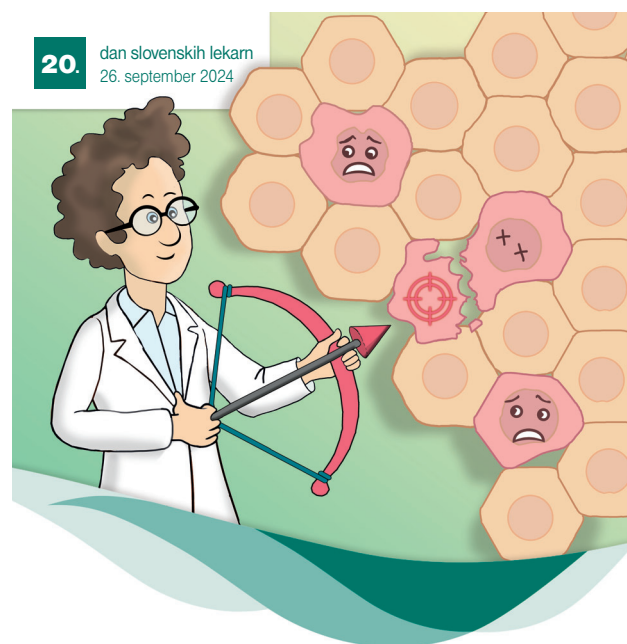
## 20. DAN SLOVENSКИH LEKARN – O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL: TARČNA ZDRAVILA

Patricija Dolinar

V četrtek, 26. septembra 2024, smo slovenski magistri farmacije in farmacevtski tehniki, ki smo zaposleni v lekarnah, praznovali že 20. dan slovenskih lekarn. V sklopu praznovanja smo v Sekciji farmacevtov javnih lekarn Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) pripravili kar nekaj aktivnosti, ki bi prispevale k večji prepoznavnosti lekarniških farmacevtov kot visoko usposobljenih strokovnih delavcev. Med drugim smo izdali publikacijo, katere glavna tema so tarčna zdravila. Ta skuša na kar se da preprost, a še vedno strokoven način, pacientom predstaviti, kaj sploh so tarčna zdravila, kako delujejo, kakšne vrste tovrstnih zdravil poznamo, kako poteka zdravljenje z njimi in katere bolezni lahko bodisi pri odraslih bodisi pri otrocih z njimi zdravimo. Publikacija vsebuje tudi poglavje o njihovih neželenih učinkih in interakcijah z drugimi zdravili. Knjižica je v elektronski verziji na voljo na spletni strani SFD, v nekaterih lekarnah pa je še na voljo tudi v fizični obliki. Vsebino letošnje knjižice so pripravili Lea Kuzmič, mag. farm., Katarina Pusser, mag. farm., Andraž Počič, mag. farm., in Patricija Dolinar, mag. farm., ki je bila tudi njena glavna urednica. Glavna recenzenta sta bila izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm., z Univerze v Ljubljani, Fakultete za farmacijo, in Ana Banović Koščak, mag. farm., spec., iz Javnega zavoda Kraške lekarne.

Nad ostalimi aktivnostmi, ki so se odvijale v sklopu praznovanja dneva slovenskih lekarn, je bdela Maša Koritnik Zadravec, mag. farm., spec., predsednica Sekcije farmacevtov javnih lekarn. V drugi polovici septembra so magistri farmacije v svojem lokalnem okolju pripravili predavanja za druge zdravstvene kolege in laično javnost, več pa je bilo tudi prispevkov v medijih, kot so časopisi, radio, televizija. Na temo tarčnih zdravil smo posneli tudi podkast, ki mu lahko prisluhnete, če skenirate kodo QR.

Poleg SFD in Lekarniške zbornice Slovenije so projekt podprla še podjetja Kemofarmacija, ki vsako leto poskrbi za razdeljevanje knjižic in plakatov po lekarnah, ter Salus in



### O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL TARČNA ZDRAVILA

  
SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO  
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN



MGS (Vitamedia) z brezplačno namestitvijo plakatov v lekarnah, za kar se vsem trem podjetjem iskreno zahvaljujemo.





## EVROPSKA NOČ RAZISKOVALCEV 2024 NA FAKULTETI ZA FARMACIJO

Alenka Zvonar Pobirk

Koordinatorica dogodka na UL FFA



Evropska noč raziskovalcev je eden največjih vseevropskih javnih dogodkov na področju znanosti, ki se je kot iniciativa Evropske komisije v okviru akcije Marie Skłodowska-Curie začel leta 2005. Dandanes Evropska noč raziskovalcev na zadnji petek v septembru v več kot 400 evropskih mestih poveže znanstvenike in širšo javnost z namenom predstavitve raznolikosti znanosti in pomena znanstvenih raziskav za družbo na zabaven in navdihujoč način. Z vsakoletno izvedbo Evropske noči raziskovalcev želimo tudi na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo (UL FFA) javnosti približati in omogočiti vpogled v delo raziskovalk in raziskovalcev ter tudi na ta način povečati zanimanje mladih za znan-

stvene in raziskovalne poklice. S tem zasledujemo skupno vizijo projekta in UL FFA, ki je zavezana delovanju v dobrobit slovenskih državljanov z ustvarjanjem in širjenjem znanstvenih spoznanj.

Letošnja Evropska noč raziskovalcev je v petek, 27. septembra 2024, sočasno potekala v 23 državah. Deset članic UL ter partnerja, Pedagoški inštitut in Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, so ponovno združili moči v okviru projekta »Humanistika, to si ti!«, ki ga koordinira UL, Filozofska fakulteta. Koordinator je letos v ospredje postavil eno najbolj aktualnih tem sodobnega časa – umetno inteligenco (UI). Na UL FFA



smo petkov popoldan začeli z obiskom osnovnošolcev iz Osnovne šole Cerknica, nato pa je do poznega večera naše laboratorije obiskalo še okoli 150 otrok, številni v spremstvu staršev. Za okoli 250 vedoželjnih obiskovalcev je poskrbela odlično uigrana ekipa 40 zaposlenih in študentov, ki je za obiskovalce skupno pripravila 14 raznolikih aktivnosti s področij farmacije, laboratorijske biomedicine in kozmetologije. Skozi aktivnosti so udeleženci spoznavali znanstveno delo raziskovalcev in izvedeli, kako lahko UI in navidezna resničnost (VR) vplivata na razvoj in izdelavo zdravila ter kaj se s slednjim zgodi v našem telesu. Spoznali so tudi računalniške pristope v toksikologiji kot alternativo testiranju na živalih in kako nam bioinformatična orodja pomagajo pri razvozlanju skrivnosti molekule življenja, DNA, ki so jo udeleženci tudi izolirali. Obiskovalci so lahko preskusili, kako nam UI pomaga pri prepoznavanju (zdravilnih) rastlin, raziskovali prihodnosti lekarništva in iskali odgovor na vprašanje, ali bomo v prihodnosti (še) šli po nasvet k lekarniškem farmacevtu, ali si bomo pomagali le z UI. S pomočjo UI so oblikovali in izdelali tudi personaliziran kozmetični izdelek ter si ogledali načrtovanje in 3D-tiskanje objektov, generiranih z UI. Najpogumnejši so se udeležili

tudi delavnice »Podpora zdravstvenemu sistemu z uporabo umetne inteligence: Chatboti in testi na mestu oskrbe v akciji« ter izvedli testiranje za krvno skupino in celiakijo. Številni obiskovalci so s pomočjo očal VR vstopili v virtualni laboratorij za raziskovalce prihodnosti in v človeško telo, najmlajši pa so z velikim veseljem izdelali tudi slončkovo zobno pasto ter pokukali v svet kresničk. Vse delavnice, ki jih v okviru tega projekta izvajamo na UL FFA, so prilagojene različnim skupinam obiskovalcev, še zlasti pa želimo skozi nje približati raziskovalno delo najmlajšim, ki se šele spoznavajo s celotnim spektrom poklicev in možnostmi, ki jih slednji ponujajo. Tako smo že med letom v okviru projekta obiskali dve skupini vrtčevskih otrok, tabor za nadarjene učence Osnovne šole Majde Vrhovnik in tri razrede učencev prve triade na Osnovni šoli Ig, Podružnični šoli Golo ter jim skozi praktične aktivnosti približali poklic farmacevta raziskovalca in UI.

Raznolike aktivnosti smo letos izvajali tudi na stojnici v Centru Rog, kjer je glavno dogajanje Evropske noči raziskovalcev potekalo v organizaciji Znanstvenoraziskovalnega inštituta Filozofske fakultete (več informacij na voljo na: <https://humanistika.si/> in na <https://www.ffa.uni->



[lj.si/docs/default-source/dogodki/2024/evropska-no%C4%8D-raziskovalcev-na-ul-ffa-2024-25\\_aktivnosti.pdf](https://lj.si/docs/default-source/dogodki/2024/evropska-no%C4%8D-raziskovalcev-na-ul-ffa-2024-25_aktivnosti.pdf)).

Raznolikost delavnic odraža veliko interdisciplinarnost znanj, ki jih pokriva naša fakulteta, veliko zanimanje javnosti pa potrjuje, da so tovrstni dogodki izjemnega pomena tudi za farmacevtsko stroko in predstavljajo dragoceno priložnost seznanitve širše javnosti z našim delom in njenim vplivom na vsakdanje življenje. Ocenjujemo, da je Evropska noč raziskovalcev – »Humanistika, to si ti! Človek, Ul.« zelo dobro uspela in se že veselimo prihodnje v septembru 2025, ki bo v duhu projekta ponovno razširjala naša obzorja in naše obete delala prijaznejše. Vljudno vabljeni v imenu ekipe Evropske noči raziskovalcev na UL FFA!



## INTEGRATIVNA HOMEOPATIJA ZA TRAJNOSTNI RAZVOJ: SIMPOZIJ HOMEOPATSKE SEKCIJE SFD

**Maruša Hribar**

Predsednica Homeopatske sekcije Slovenskega farmacevtskega društva

Homeopatska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) je 16. novembra 2024 v prostorih Salus organizirala simpozij z naslovom Integrativna homeopatija za trajnostni razvoj: Homeopatija v revmatologiji. Simpozija se je udeležilo okrog 70 slušateljev. Predsednik SFD prof. dr. Marko Anderluh je imel pozdravni nagovor.

Ko gre za trajnost, je težko najti bolj trajnostno, okolju prijazno možnost zdravljenja z nizkimi emisijami ogljika, kot je homeopatija. Novost letošnjega simpozija je bila predstavitev homeopatije kot dela integrativne komplementarne

medicine, kjer so bile poleg homeopatije obravnavane teme, ki podpirajo njeno delovanje.

Na prvem delu simpozija smo obravnavali homeopatski pristop zdravljenja nevropatske bolečine. Izpostavljena so bila homeopatska zdravila, ki so učinkovita pri bolečini, ki nastane zaradi poškodbe ali disfunkcije živcev ali živčnega sistema. Primer tovrstnega zdravila je *Hypericum perforatum* (šentjanževka), ki se najpogosteje uporablja pri bolečini, ki je posledica poškodbe živcev ali operacij in se kaže kot pekoča in zbadajoča bolečina. Tradicionalno se uporablja



tudi homeopatsko zdravilo *Arnica montana* (navadna arnika), in sicer pri bolečini, ki izvira iz travme. Predstavljena so bila tudi druga homeopatska zdravila, ki ustrezajo simptomom.

V nadaljevanju so bila predstavljena homeopatska zdravila pri fibromialgiji. Homeopatska zdravila imajo širok spekter delovanja in poleg lajšanja bolečin pomagajo pri čustvenih simptomih fibromialgije, kot so: tesnoba, depresija, žalost, zmanjšujejo utrujenost in izčrpanost ter uravnavajo ritem spanja.

Na predavanju o diferencialni Materii Medici izbranih homeopatskih zdravil za revmatske težave smo se seznanili z najpogosteje uporabljenimi homeopatskimi zdravili v revmatologiji. Homeopatija se v revmatologiji uporablja kot samostojna ali komplementarna metoda za lajšanje bolečin in zmanjševanje vnetja, kar pripomore k izboljšanju kakovosti življenja pri pacientih z boleznimi sklepov in vezivnega tkiva. Posebna pozornost na predavanju je bila namenjena modalitetam oziroma faktorjem, ki izboljšajo ali poslabšajo bolezensko stanje. Etiologija in modalitete ter opis bolečine pomembno vplivajo na izbiro homeopatskega zdravila. Predstavljene so bile tudi najpomembnejše Schusslerjeve soli, ki krepijo vezivna tkiva, sklepe in vezi ter pomagajo pri obnovi kosti. Schusslerjeve soli se v revmatologiji uporabljajo pri blaženju bolečine, zmanjševanju vnetja ter povečevanju gibljivosti sklepov.

V nadaljevanju je bil predstavljen pomemben protivnetni učinek zdravilnih zelišč, ki lahko lajšajo revmatične bolečine. Tak primer je kurkuma in indijsko kadilo (*Boswellia serrata*), ki se tradicionalno uporabljata pri revmatskih težavah. Tematike predavanj so se dotaknile tudi prehrane pri vnetju. Prehrana vpliva na raznolikost in ravnovesje mikroorganizmov v črevesju, kjer nekatera hranila spodbujajo rast ko-

ristnih bakterij, druga pa lahko vzpodbujajo rast patogenih mikroorganizmov in vodijo v kronično vnetje. Predstavljena so bila živila, ki zmanjšujejo vnetje.

Na simpoziju smo se seznanili tudi s homeopatskim pristopom pri revmatskih težavah pri živalih. Homeopatska zdravila vključujejo zdravljenje artritisa, artroze, bolečin v sklepih, vnetja ter degenerativnih bolezni mišično-skeletnega sistema. Zmanjšujejo tudi togost sklepov in dajejo podporo pri kroničnih sklepnih težavah in težavah z rastjo pri mladičih. Uporabljajo se tudi za zdravljenje poškodovanih vezi in sklepov. Prav tako so učinkovita pri revmatičnih bolečinah, kroničnih gnojnih procesih in sklepnih težavah s trdovratnimi vnetji. Prednosti uporabe homeopatije v veterini vključuje individualizacijo, neinvazivnost ter varnost. Simpozij je na koncu predavanj popestrila hormonska joga, kjer s kombinacijo specifičnih telesnih položajev in tehnik dihanja spodbujamo ravnotežje v endokrinem sistemu. Z izvajanjem teh vaj se izboljša krvni obtok, povečuje se vitalna energija in z uravnavanjem hormonov pripomoremo k boljši telesni ter duševni kondiciji.

Simpozij predstavlja vzpodbudo za nadaljnji napredek v homeopatskem zdravljenju, kar bo koristilo bolnikom in širši skupnosti. Srečanje nas je združilo v skupnem poslanstvu v predanosti homeopatiji, izmenjavi znanja, izkušenj, ki prispevajo k razumevanju in napredku homeopatije. Motiviralo nas je, da se še bolj povezujemo in delujemo za napredek homeopatije. Glede na številne izzive v sedanjem zdravstvenem sistemu se Homeopatska sekcija SFD zavzema za široko dostopnost homeopatije vsem ljudem. Homeopatska sekcija se zahvaljuje družbi Salus za dvorano, logistično podporo in pogostitev. Zahvaljujemo se tudi SFD ter vsem razstavljavcem, ki so prepoznali ta simpozij kot pomembno strokovno srečanje.



# Zahvala

*Z zadovoljstvom se ozirava na pet števil Farmaceutskega vestnika, ki so izšle v letu 2024. Polne znanstvenega in strokovnega znanja, aktualnih tem ter raznovrstnih informacij so odraz predanega dela, vztrajnosti in sodelovanja naše farmacevtske skupnosti. Farmaceutski vestnik je rezultat truda, natančnosti in vizije vseh, ki ste prispevali k oblikovanju letošnjih števil. Vsem avtorjem in recenzentom, ki ste s svojim znanjem, časom in zavzetostjo pomagali ustvariti letošnji nabor znanstvenih in strokovnih vsebin, se iz srca zahvaljujeva. Posebna zahvala gre izr. prof. dr. Nini Kočevar Glavač in prof. dr. Borutu Štruklju, ki sta s svojo predanostjo, strokovnostjo in natančnostjo vsakič znova ključno prispevala k nastajanju Farmaceutskega vestnika. Njuno večletno delo je pomembno oblikovalo podobo in vsebino Vestnika. Njuna zavzetost za nenehen razvoj revije bo ostala navdih za naše nadaljnje delo. Na koncu, drage bralke in bralci, iskrena hvala tudi vam za zaupanje in podporo, ki nas spodbujata k nadaljnjemu razvoju in izboljšavam. Brez vas, ki z zanimanjem sledite našemu delu, Farmaceutski vestnik ne bi bil to, kar je – pomemben in dragocen vir znanja za stroko.*

*Srečno, zdravo in uspešno novo leto vam želiva!*

*Asist. dr. Dunja Urbančič, glavna urednica Farmaceutskega vestnika  
Prof. dr. Mojca Kerec Kos, odgovorna urednica Farmaceutskega vestnika*

Članke, objavljene v letu 2024, so recenzirali:

Pegi Ahlin Grabnar • Marko Anderluh • Cvetka Bačar Bole • Milan Balaban • Ana Banović Koščak • Aleš Berlec  
Marjana Bernot • Maja Bjelošević Žiberna • Katarina Boljko Seljak • Tomaž Bratkovič • Gregor Brecl Jakob  
Barbara Breznik • Nataša Čater • Črt Dragar • Maja Ebert Moltara • Andreja Emeršič • Mirjana Gašperlin  
Tanja Gmeiner • Mirjam Gosenca Matjaž • Azra Herceg • Tanja Hojs Fabjan • Nejc Horvat • Žiga Jakopin  
Matjaž Jeras • Maj Jožef • Damijana Mojca Jurič • Mojca Kerec Kos • Friderik Klampfer • Lea Knez  
Petra Kocbek • Ana Kodrič • Anja Kolarič • Klemen Korasa • Marjetka Korpar • Mitja Kos • Tina Kosjek  
Nevenka Krčevski Škvarč • Nika Kržišnik • Nika Marija Lovšin • Alenka Maček Lebar • Tina Maver • Ana Mitrovič  
Peter Molek • Andrej Perdih • Nina Pisk • Odon Planinšek • Vesna Ribarič Zupanc • Lina Savšek • Stanko Srčič  
Tomislav Šarenac • Maja Šeruga • Andreja Cirila Škufca Smrdel • Martina Štampar • Danijela Štrbac  
Borut Štrukelj • Barbara Tašker • Janez Toni • Mateja Tršan • Maja Tršinar • Mojca Urbančič • Tomaž Vovk  
Franc Vrečer • Tanja Zidarič • Janja Zupan • Špela Zupančič.

# RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2025

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

## RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2025.

Predloge za podelitev Minařikovega odličja, Minařikovega priznanja ali priznanja častnega člana Društva lahko podajo podružnice in sekcije, potem ko je kandidate potrdil občni zbor podružnice oz. sekcije.

Rok za prijavo kandidatov:

**10. januar 2025.**

Predlagatelji morajo najkasneje do vključno 10. januarja 2025 na naslov **Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana (za OPDP)**, predložiti ustrezno datirano, podpisano in žigosano dokumentacijo,

ki jo zahteva 7. člen Pravilnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva:

- izpolnjen obrazec za podelitev odličja/priznanja/priznanja častnega člana (dostopen na povezavi:

**<https://www.sfd.si/o-drustvu/drustvena-priznanja/obrazci/>),**

- utemeljitev,
- pri predlogu za Minařikovo odličje tudi bibliografijo,
  - sklep organa, ki je predlog potrdil,
- izjavo predlagatelja, da jamči za verodostojnost podatkov, vključenih v predlog za podelitev odličja in priznanj, ter da zagotavlja, da je pri izboru upošteval Kodeks farmacevtske etike članov SFD (del obrazca),
  - soglasje kandidata (pridobi predlagatelj).

Dodatno se pošlje elektronski izvod vloge, ki naj vsebuje zgoraj zahtevano dokumentacijo, pri čemer naj bo besedilo utemeljitve v wordu, in sicer na naslov **pisarna@sfd.si**.

Slovensko farmacevtsko društvo podeli vsako leto 1 Minařikovo odličje in največ 5 Minařikovih priznanj.

**POZOR: Spremenjen rok za oddajo vlog!**



## IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Ana Kodrič	
Obravnava sodelovanja pacientov pri zdravljenju z zdravili s strani zdravnikov in farmacevtov v Sloveniji	
<i>Medication adherence management in physicians' and pharmacist's practices in Slovenia</i>	3
Maša Ošlak, Blaž Stres, Nejc Horvat	
Etično presojanje študentov farmacije na primerih etičnih dilem iz lekarniške prakse	
<i>Ethical judgement of pharmacy students through analysis of ethical dilemmas in pharmacy practice</i>	13
Andrej Grobin, Robert Roškar, Jurij Trontelj	
Ocena obremenitve slovenskih vod s hormoni in izbranimi hormonskimi motilci	
<i>Assessment of Slovenian waters' burden with hormones and selected endocrine disruptors</i>	75
Katja Lukan, Brigita Mavsar Najdenov	
Vloga lekarniškega farmacevta pri izdaji zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja	
<i>The role of the community pharmacist in dispensing the medicine with the nirmatrelvir/ritonavir combination</i>	203
Ana Kodrič, Mitja Kos	
Slovenske klinične smernice in priporočila	
<i>Slovenian clinical guidelines and recommendations</i>	213

## PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

Ilonka Ferjan	
Vpliv živčnega ravnega dejavnika na vnetje ter celjenje in obnovo tkiv	
<i>Influence of nerve growth factor on inflammation, healing process and regeneration of tissues</i>	21
Milica Perišić Nanut	
Cepiva za preprečevanje razvoja in zdravljenje rakavih bolezni: razvojne platforme in trenutni napredek	
<i>Prophylactic and therapeutic cancer vaccines: Development platforms and current progress</i>	26
Ana Baumgartner	
Uporaba koprosesiranih pomožnih snovi pri izdelavi orodisperzibilnih tablet	
<i>Use of coprocessed excipients in orodispersible tablets</i>	34
Nejc Klemenc, Barbara Sterle Zorec, Alenka Zvonar Pobirk	
Razvoj dostavnih sistemov na osnovi liposomov z vgrajeno kakovostjo	
<i>Development of liposomal delivery systems by quality by design approach</i>	43
Selena Horvat, Anja Pišlar	
Pomen nevrotrofičnih dejavnikov pri nevrodegenerativnih boleznih	
<i>The importance of neurotrophic factors in neurodegenerative disorders</i>	55
Petra Kolenc, Doroteja Novak, Marko Krošelj	
Radiofarmaki v teranostiki	
<i>Theranostic radiopharmaceuticals</i>	83
Mirjam Gosenca Matjaž, Pegi Ahlin Grabnar	
Subkutana dostava terapevtskih proteinov in peptidov	
<i>Subcutaneous delivery of therapeutic proteins and peptides</i>	94
Lina Savšek	
Sodobni pristop k zdravljenju multiple skleroze	
<i>Modern approach to treating multiple sclerosis</i>	105

Tomaž Bratkovič Biološka zdravila za zdravljenje multiple skleroze <i>Biologicals for the treatment of multiple sclerosis</i>	120
Mojca Lunder Biološke učinkovine pri Alzheimerjevi bolezni <i>Biopharmaceuticals for Alzheimer's disease</i>	130
Nina Franko, Marija Sollner Dolenc Toksikološki vidiki izpostavitve bisfenolom v termičnem papirju <i>Toxicological aspects of exposure to bisphenols from thermal paper</i>	220
Vesna Kokondoska Grgič, Maša Sinreih, Borut Štrukelj, Ivana Jovčevska 3D biotisk kot inovativna metoda za modeliranje raka jajčnikov <i>3D bioprinting as an innovative method for modeling ovarian cancer</i>	230
Maša Kandušer, Irena Mlinarič-Raščan Vloga elektroporacije pri pripravi zdravil za napredno zdravljenje <i>The role of electroporation for the preparation of advanced therapy medicinal products</i>	241
Grilc Blaž Tehnološki vidiki mukoadhezivnih filmov za bukalno aplikacijo zdravilnih učinkovin <i>Technological aspects of mucoadhesive films for buccal application of drugs</i>	339
Matija Pečnik, Maja Bjelošević Žiberna, Rok Dreu, Pegi Ahlin Grabnar Pregled metod za optimizacijo procesa liofilizacije in vrednotenje liofilizatov <i>Overview of methods for optimising the lyophilisation process and evaluation of lyophilisates</i>	347
Klemen Kirbus, Lovro Žiberna, Petra Kocbek Organi na čipu in njihov potencial pri vrednotenju nanodostavnih sistemov <i>Organs-on-a-chip and their potential in characterization of nanodelivery systems</i>	357
Nina Katarina Grilc, Špela Zupančič, Julijana Kristl Napredek in izzivi v razvoju živih bioterapevtskih izdelkov <i>Progress and challenges in the development of living biotherapeutic products</i>	367

## KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT SCIENTIFIC ARTICLES – CLINICAL CASES

Venceslava Bavčar, Ana Zgonc Škulj Vloga lekarniškega farmacevta pri prepoznavi in zdravljenju demence <i>The role of community pharmacists in the recognition and treatment of dementia</i>	171
Tina Kajan Izzivi pri delu farmacevta z bolniki z demenco <i>Pharmacist's challenges in patients with dementia</i>	179
Danila Hriberšek Klinični primer – izzivi farmakološkega zdravljenja multiple skleroze <i>Clinical case – Challenges of pharmacological treatment of multiple sclerosis</i>	185

## STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

Alenka Horvat Ledinek Prepoznavanje multiple skleroze <i>Multiple sclerosis – symptoms and diagnosis</i>	137
--	-----





Patricija Dolinar Vloga farmacevta pri svetovanju o uporabi oftalmoloških zdravil <i>The pharmacist's role in advising on the use of ophthalmic medicines</i>	143
Denis Baš, Špela Markelj Najpogostejše očesne bolezni otrok v ambulanti pediatra <i>Common eye diseases in children seen by pediatricians</i>	150
Ana Skerlovnik Samozdravljenje težav z očmi <i>Self-medication of eye problems</i>	156
Ana Kukenberger, Tilen Kranjc Umetna inteligenca v farmaciji – odkrivanje novih zdravil in veliki jezikovni modeli <i>Artificial intelligence in pharmacy – Drug discovery and large language models</i>	163
Aleksandra Bračko, Janez Ilaš Vrednotenje peptida tetrakozaktida v galenskih izdelkih za izvedbo hitrega testa ACTH <i>Evaluation of tetracosactide peptide in galenic formulations for rapid ACTH test</i>	250
Maja Ebert Moltara Paliativna oskrba v Sloveniji <i>Palliative care in Slovenia</i>	283
Maja Kolšek Šušteršič Z roko v roki – paliativna oskrba na primarnem nivoju <i>Hand in hand – primary palliative care</i>	288
Andrej Žist Farmakoterapija dispneje, delirija, slabosti in bruhanja pri bolnikih v paliativni oskrbi <i>Pharmacotherapy of dyspnoea, delirium, nausea and vomiting in palliative care patients</i>	292
Petra Tavčar Farmakološko obvladovanje bolečine v paliativni oskrbi <i>Pharmacological pain management in palliative care</i>	300
Andreja Eberl Parenteralna prehrana na domu: vidik farmacevta <i>Home parenteral nutrition: a pharmacist's perspective</i>	307
Judita Slak Medicinski pripomočki za nego in oskrbo bolnika v paliativni oskrbi <i>Medical devices in the care of a patient in palliative care</i>	314
Lidija Kitanovski, Anamarija Meglič Pediatrska paliativna oskrba <i>Pediatric palliative care</i>	321
Anja Simonič Psihološki vidiki obravnave bolnikov v paliativni oskrbi in njihovih svojcev <i>Psychological aspects of the treatment of patients in palliative care and their relatives</i>	325
Teja Glavnik Premuš Vloga farmacevta v paliativnem timu <i>Role of a pharmacist in the palliative care team</i>	331
Franc Vrečer, Aleš Rotar Pogled na delo in prispevek prof. dr. Jelke Šmid - Korbar k razvoju slovenske farmacevtsko-tehnološke stroke skozi oči farmacevtske industrije <i>The work and contribution of Prof. Dr. Jelka Šmid - Korbar to the development of Slovenian pharmaceutical technology profession through the eyes of the pharmaceutical industry</i>	375

Marjeta Humar, Aleš Obreza Al' prav se reče kristalen ali „kristaliničen“? <i>Is it correct to say crystalline or “crystallinic”?</i>	381
Marko Hawlina, Petra Schollmayer Najpogostejša vprašanja v zvezi z očmi, s katerimi se pri svojem delu srečujejo farmacevti <i>The most common eye-related questions that pharmacists encounter in their work</i>	389

## INTERVJU – INTERVIEW

Anja Pišlar, Mojca Lunder, Tomaž Bratkovič Pogovor z Nobelovim nagrajencem sirom Gregoryjem Paulom Winterjem <i>Focus on what truly matters: Interview with Sir Gregory Paul Winter</i>	396
---	-----

## NOVICE IZ SVETA FARMACIJE IN DRUŠTVENE VESTI

JAZMP podelila certifikat dobre proizvodne prakse Zavodu RS za transfuzijsko medicino na področju zdravil za napredno zdravljenje (Švajger U)	65
Roboti iz človeških celic odpirajo nova vrata v medicini (Špegel M)	66
Natančno vstavljanje genov s tehniko PRINT: novi koraki v genski terapiji (Prestreši L)	66
Razvoj cikličnih peptidov za ciljano peroralno zdravljenje (Jereb F)	67
EMA odobrila novo zdravilo za zdravljenje vročinskih obilov med menopavzo (Radić A)	67
Cefepim-taniborbaktam: potencialno novo zdravilo za zdravljenje težjih urinarnih infekcij (Gačević L)	68
24. FARMA-SKI 2024 (Čater N)	69
Praznovanje tedna homeopatije z okroglo mizo (Hribar M)	190
Obisk CUDV Draga, Enota Mavrica (Kovačević M, Abazović M)	192
Predavanje ob dnevu ščitnice (Stopar Zeme M)	194
10. ŠS SFD simpozij (Hameršak N, Grum N)	195
Simpozij ob 49. skupščini SFD in podelitev društvenih priznanj 2024 (Tivadar A)	258
Govor prejemnika Minařkovega odličja (Vrečer F)	266
Simpozij Sekcije farmacevtskih tehnikov na Rogli (Vesel M)	268
34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov: Podatkovna analitika v farmacevtski tehnologiji (Škrbina Zajc N)	270
Mozaik hvaležnosti – Zahvala prof. dr. Borutu Štruklju za njegovo uredniško delo (Tivadar A, Krbavčič A, Dolinar J, Slanc Može P, Vrečer F, Kozjek F, Marc G, Tuš M)	272
Omejitev vnosa sladkorja perinatalno in v zgodnjem otroštvu zmanjša tveganje za nastanek sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije (Karas Kuželčki N)	401
Genetski faktorji menopavze: nova odkritja, ki lahko izboljšajo terapijo neplodnosti pri ženskah (Karas Kuželčki N)	402
Preboji v zdravljenju debelosti: nepričakovani učinki agonistov GLP-1 (Karas Kuželčki N)	402
Nobelova nagrada za fiziologijo ali medicino 2024: Odkritje mikroRNA (Vrščaj LA)	403
Znanstveni simpozij Sekcije za zgodovino farmacije (Obreza A, Božič B)	405
22. simpozij Sekcije farmacevtov javnih lekarn pri SFD – Paliativna oskrba (Koritnik Zadavec M)	406
20. dan slovenskih lekarn – O pravilni in varni uporabi zdravil: Tarčna zdravila (Dolinar P)	407
Evropska noč raziskovalcev 2024 na Fakulteti za farmacijo (Zvonar Pobirk A)	408
Integrativna homeopatija za trajnostni razvoj: simpozij homeopatske sekcije SFD (Hribar M)	410
Zahvala avtorjem in recenzentom	412
Razpis za podelitev priznanj 2024	334, 413
Letno kazalo vsebine	414
Indeks avtorjev	418



## INDEKS AVTORJEV / INDEX OF AUTHORS

Abazović M	192	Kolšek Šušteršič M	288
Ahlin Grabnar P	94, 347	Koritnik Zadavec M	406
Baš D	150	Kos M	213
Baumgartner A	34	Kovačevič M	192
Bavčar V	171	Kozjek F	272
Bjelošević Žiberna M	347	Kristl J	367
Božič B	405	Kranjc T	163
Bračko A	250	Krbavčič A	272
Bratkovič T	120, 396	Krošelj M	83
Čater N	69	Kukenberger A	163
Dolinar J	272	Lukan K	203
Dolinar P	143, 407	Lunder M	130, 396
Dreu R	347	Marc G	272
Eberl A	307	Markelj Š	150
Ebert Moltara M	283	Mavsar Najdenov B	203
Franko N	220	Meglič A	321
Gačević L	68	Mlinarič-Raščan I	241
Glavnik Premuš T	331	Novak D	83
Gosenca Matjaž M	94	Obreza A	381, 405
Grilc B	339	Ošlak M	13
Grilc NK	367	Pečnik M	347
Grobin A	75	Perišić Nanut M	26
Grum N	195	Pišlar A	396
Hameršak N	195	Prestreši L	66
Hawlina M	389	Radič A	67
Horvat Ledinek A	137	Roškar R	75
Horvat N	13	Rotar A	375
Hribar M	190, 410	Savšek L	105
Hriberšek D	185	Schollmayer P	389
Humar M	381	Simonič A	325
Ilaš J	250	Sinreih M	230
Ilonka Ferjan	21	Skerlovnik A	156
Jereb F	67	Slak J	314
Jovčevska I	230	Slanc Može P	272
Kajan T	179	Sollner Dolenc M	220
Kandušer M	241	Sterle Zorec B	43
Karas Kuželički N	401, 402	Stopar Zeme M	194
Kirbus K	357	Stres B	13
Kitanovski L	321	Škrbina Zajc N	270
Klemenc N	43	Špegel M	66
Kocbek P	357	Štrukelj B	230
Kodrič A	3, 213	Švajger U	65
Kokondoska Grgič V	230	Tavčar P	300
Kolenc P	83	Tivadar A	258, 272

Trontelj J	75	Zgonc Škulj A	171
Tuš M	272	Zupančič Š	367
Vesel M	268	Zvonar Pobirk A	43, 408
Vrečer F	266, 272, 375	Žiberna L	357
Vrščaj LA	403	Žist A	292





# Soustvarjajmo medicino, **skupaj**

Smo največji ponudnik inovativnih zdravil pri nas in slovenskim bolnikom zagotavljamo dostop do Novartisovih najsodobnejših terapij.

S pomočjo naprednih tehnologij razvijamo in proizvajamo zdravila, kakršnih še ni bilo, za obvladovanje bolezni, pri katerih je velika potreba po novih načinih zdravljenja.

Več kot 3.600 sodelavk in sodelavcev v Sloveniji vsakodnevno išče odgovore na najzahtevnejše zdravstvene izzive sodobne družbe.

## Za izboljševanje in podaljševanje življenja ljudi.



 **NOVARTIS**



# POVEZUJEMO ZNANJE IN SRCE

Na Fakulteti za farmacijo stremimo k odličnosti v izobraževanju in znanstveno-raziskovalnem delu, saj se zavedamo odgovornosti do slovenske družbe na področju farmacije in drugih sorodnih biomedicinskih ved. Skrb za kakovost in zavezanost k odličnosti sta vodili, ki nas usmerjata k napredku. Zadane cilje pa lahko uresničujemo le s podporo in sodelovanjem z našimi dragocenimi zunanjimi sodelavci in partnerji.

Iskreno se Vam zahvaljujemo za uspešno in konstruktivno sodelovanje v letu 2024. Upamo, da bo naša pot sodelovanja enako uspešna tudi v prihajajočem letu.



Klub alumnov  
UL Fakultete  
za farmacijo

Vsem, ki ste bili ali ste del zgodbe naše fakultete, in vsem, ki se nam boste še pridružili, želimo leto 2025 polno uspehov, zadovoljstva in topline.



**FFA**

UNIVERZA V LJUBLJANI  
Fakulteta za farmacijo

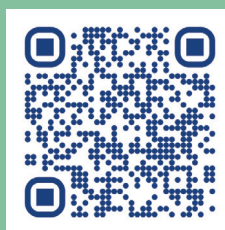
# JAZMP

javna agencija  
Republike Slovenije  
za zdravila in  
medicinske  
pripomočke

# SKUPAJ ZA VARNO UPORABO ZDRAVIL

## POROČAJTE NEŽELENE UČINKE

Spletni obrazec in  
aplikacija za poročanje **DNUZ**  
VSAKO POROČILO ŠTEJE



POROČAJTE



## FARMAKOVIGILANČNI BILTEN

Nova obvestila o varnosti zdravil

REPORTING  
METAMORF  
ZNAČEVANJE  
RESNI POSEBIC  
AGRAULOCITOZE

PODARCI  
S SEJ ODBORA  
PRAC

Zdravila s CAR-T  
Zdravila s CAR-T  
vevajo za  
pokojnece biološke  
T-celične izvosa

Agonisti receptorja  
GEP-1: učinkovite  
vevajo za aspiracijo  
med splošno anestezijo  
Glatiramerjev acetat:  
mišične vežbe  
tudi novece ali leta po  
ovredni zdravljenja

POMEMBE  
SPREMEMBE  
INFORMACIJI O  
ZDRAVILIH



NAROČITE SE



## BODITE OBVEŠČENI

### FARMAKOVIGILANČNI BILTEN

Brezplačna e-publikacija  
s pomembnimi obvestili  
o varnosti in spremembah  
informacij o zdravilih,  
do 4-krat letno

VEČ INFORMACIJ

[www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca)

# MEDIS 35 LET



# 400

ZAPOSLENIH  
EMPLOYEES



# 1989

13. NOVEMBER

Že 35 let prinašamo inovativne oblike zdravljenja v države srednje in vzhodne Evrope.

[www.medis.com](http://www.medis.com)







Oglejte si časovnico naših ključnih trenutkov in dosežkov



# NAPOVEDNIK DOGODKOV

## STROKOVNI DOGODKI

-  **13. SIMPOZIJ SEKCIJE KLINIČNIH FARMACEVTOV PRI SFD**  
5. in 6. marec 2025, Zreče
-  **SIMPOZIJ ob 50. SKUPŠČINI SFD**  
8. do 10. maj 2025, Portorož
-  **SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTSKIH TEHNIKOV PRI SFD**  
23. in 24. maj 2025, Rogla
-  **15. CENTRALNOEVROPSKI SIMPOZIJ FARMACEVTSKE TEHNOLOGIJE (CESPT)**  
25. do 27. september 2025, Bled

## DRUŽABNI DOGODKI

-  **FARMASKI**  
1. marec 2025, Rogla

Za več informacij in prijavo na dogodke spremljajte spletno stran **[www.sfd.si](http://www.sfd.si)**!







# Prinašamo zdravje

Zdravje in dobro počutje ljudi sta za nas na prvem mestu. Kot vodilna slovenska veletrgovina z zdravili, ki zagotavlja široko ponudbo izdelkov, smo zavezani, da svoje delo opravljamo zanesljivo, varno in učinkovito.

V vse, kar počnemo, vlagamo srčnost in predanost. Z nenehnim razvojem naših storitev gradimo zaupanje ter trdne partnerske odnose za bolj zdravo prihodnost.

[www.kemofarmacija.si](http://www.kemofarmacija.si)

 **KEMOFARMACIJA**  
a PHOENIX company

