

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG

sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **Mr ph spec Đulija Hadžibeeti**

2. Tema istraživanja: **«Ispitivanje farmaceutsko-tehnoloških karakteristika polučvrstih preparata sa etarskim uljem smilja i njihovog antiinflamatornog djelovanja na koži»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Zorica Potpara**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Doc. dr Tanja Vojinović**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (mentor)
- **Prof. dr Milena Đurović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije





Prim. jero	08.06.2022		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	810		

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Mr.ph.spec. Đulija Hadžibeti
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	8/20
Ime i prezime roditelja	Džemal Hadžibeti
Datum i mjesto rođenja	13.08.1987, Bar
Adresa prebivališta	Đuro Đaknović bb, Ulcinj
Telefon	+382 69 479 457
E-mail	djulija.hadzibeti@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	2020. – i dalje: student doktorskih studija Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, studijski program Farmacija 2015-2018: Specijalističke studije iz oblasti Farmaceutске tehnologije; Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija. 2006-2011: Medicinski fakultet, Univerzitet Tirane, Tirana, Albanija, studijski program Farmacija; dobila zvanje Master farmacije. 2002-2006: Gimnazija Bratstvo-Jedinstvo, Ulcinj ; diploma Luča.
Radno iskustvo	2019-2020: član tima FIP YPG 2020 Committee (Odbor mladih farmaceuta FIP-a, u djelu Public Relations Subcommittee (Odbor za odnose s javnošću). 2018 – i dalje: saradnik u nastavi na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, studijski program Farmacija. 2018-2019- član tima FIP (The International Pharmaceutical Federation) za predlaganje sesija (Session Proposal Working Committee). 2017-2018: član tima FIP (The International Pharmaceutical Federation) za organizaciju sesije mladih farmaceuta YPG (Young Pharmacists Group). 2012- i dalje : farmaceut u apoteci Tea Medica.
Popis radova	Hadžibeti Đ., Srzentić R., Petro E. Role of pharmaceutical excipients, FIP, Abu Dabi, 2019. Hadžibeti Đ., Srzentić R., Petro E. Role of community pharmacists in obesity, FIP, Abu Dabi, 2019. Hadžibeti Đ., Srzentić R., Petro E. Role of community pharmacists in children nutrition, FIP, Abu Dabi, 2019. Hadžibeti Đ., Srzentić R., Petro E. How to improve communication with patients to overcome the influence of pharmaceutical marketing", FIP, Abu Dabi, 2019. Hadžibeti Đ., Srzentić R. The role of pharmacists in improving communication with

	patients and the outcome of their health, FIP, Glasgow, 2018. Hadžibeti D., Srzentić R. Compounded drugs/preparations that are prepared in a pharmacy and competence of a pharmacists, FIP, Glasgow, 2018. Hadžibeti D., Srzentić R. Treatment of atopic dermatitis, FIP, Glasgow, 2018. Hadžibeti D., Srzentić R. Omega 3 during pregnancy, FIP, Buenos Aires, 2016. Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Food and Probiotics in childhood, FIP, Duseldorf, 2015. Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Vitamin D supplementation, na FIP. Duseldorf, 2015. Hadžibeti D., Srzentić R. Sulfur preparation, FIP, Bangkok, 2014. Hadžibeti D., Srzentić R. Better communication with patients, FIP, Bangkok, 2014. Hadžibeti D., Srzentić R. Zink for the skin, FIP, Bangkok, 2014. Hadžibeti D., Srzentić R. Pharmaceutical tradition in Montenegro, FIP, Bangkok, 2014. Hadžibeti D., Srzentić R. Pro & Prebiotics, FIP, Dublin, 2013.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	"Ispitivanje farmaceutsko-tehnoloških karakteristika polučvrstih preparata sa etarskim uljem smilja i njihovog antiinflatarnog djelovanja na koži"
Na engleskom jeziku	"Studdy of the pharmaceutical, technological charachteristics of semi-solid immortelle products and their anti-inflammatory effects on the skin"
Obrazloženje teme	
U zadnje vrijeme, naučno istraživački interes u farmaciji i medicini je usmjeren na proučavanje prirodnih resursa (autohtonog bilja), i njihovoj potencijalnoj primjeni u farmakoterapiji. Ljekovite biljke su istorijski dokazale svoju vrijednost kao izvor molekula sa terapeutskim potencijalom, a danas i dalje predstavljaju važan potencijal za identifikaciju novih lijekova. Poslednjih decenija, farmaceutska industrija se uglavnom fokusirala na sintetička jedinjenja kao izvor otkrivanja lijekova. Međutim, u isto vrijeme postoji trend opadanja u broju novih lijekova koji dolaze na tržište, i na taj način utiču na obnovljeno naučno interesovanje za otkrivanje lijekova iz prirodnih izvora, uprkos poznatim izazovima [1]. Savremeni kozmetički i dermokozmetički proizvodi za njegu kože, s obzirom na kriterijume u pogledu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti, treba da ispune niz zahtjeva. Sa jedne strane, Uredba EU 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima (Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament) definiše zahtjeve koji se moraju ispuniti, a sa druge strane, sami korisnici/potrošači postavljaju uslove koji se, prije svega, odnose na senzorne karakteristike proizvoda [2]. Biljni proizvodi su poslednjih godina u fokusu naučnih istraživanja zbog njihove velike potencijalne efikasnosti i boljeg bezbjednosnog profila [3]. Naučnim ispitivanjima potvrđena su brojna empirijska iskustva, a farmakološkim i kliničkim studijama afirmisana realna terapijska svojstva velikog broja ljekovitih biljnih sirovina. Ovim je utvrđena naučna osnova za racionalnu fitoterapiju. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), 70-95% svjetske populacije oslanja se na tradicionalnu medicinu za svoju primarnu zdravstvenu zaštitu [4]. Biljne supstance se često i efikasno koriste i za topikalnu primjenu gdje ostvaruju lokalni ili sistemski efekat. Oni se inkorporiraju u podlogu koja predstavlja njihov nosač i omogućava njihovo farmakološko djelovanje. Koža je naš najveći organ, ona čuva mišiće, kosti, ligamente i unutrašnje organe [5]. Kožne bolesti predstavljaju česte zdravstvene probleme koji pogađaju sve uzraste, od novorođenčadi do starijih, i uzrokuju negativne efekte na više načina. Inflatorne kožne bolesti uključujući akne, kontaktne	

alergijski i iritantni dermatitis i dr. vrste ekcema, između ostalog, obuhvataju glavnu oblast u dermapatologiji [6]. Ove bolesti su izazvane širokim spektrom stanja kao što su genetska predispozicija, alergijske reakcije, izloženost faktorima iz okoline, kao i autoimune bolesti. Ove kožne bolesti ne uzrokuju samo spoljašnje probleme, već negativno utiču na kvalitet života pacijenata i mogu biti fatalne u nekim slučajevima.

Dok lokalni kortikosteroidi, oblik steroidnih antiinflamatornih lijekova, ostaju primarna opcija liječenja za mnoge kožne bolesti u humanoj medicini, njihova dugotrajna upotreba međutim dovodi do visoke stope recidiva i značajnih neželjenih efekata, posebno u pedijatrijskoj starosnoj grupi [7, 8]. Neke biljke i njihovi dijelovi se često koriste za liječenje ovih bolesti. Upotreba biljaka je stara koliko i čovječanstvo. Takođe je pogodna sirovina za proizvodnju novih sintetičkih sredstava. U ovom istraživanju izučavamo karakteristike polučvrstih preparata sa etarskim uljem smilja i njihove pozitivne efekte na koži. Ulje smilja pozitivno utiče na inflamatorne procese kože. *Helichrysum italicum* (H. italicum) je tipična mediteranska biljka koja pripada porodici Asteraceae, zvanom smilje. Karakterišu je jarko žuto obojeni cvjetovi koji ne venu [9, 10]. Smilje (*Helichrysum italicum*) raste na sunčanim kamenjarima i padinama Crne Gore, u pukotinama stijena, napuštenim vinogradima i uz ivice puteva. Biljka je dobro prilagođena sredinama bez vode jer prirodno raste na alkalnom, suvom, pjeskovitom i siromašnom tlu na nadmorskoj visini od 2200 m [11]. Stablo je uspravno i obraslo svilenkastim, gustim dlačicama, visine do 40 centimetara, a cvjeta od maja do jula. Na vrhu stabla nalaze se žuti cvjetići koji se koriste za dobijanje ulja. Rod *Helichrysum* Miller obuhvata više od hiljadu vrsta, među kojima su najpoznatije i najistraženije vrste *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don [12], *Helichrysum stoechas* (L.) Moench [13] i *Helichrysum arenarium* (L.) Moench [14], H. italicum i H. stoechas rasprostranjene po cijelom Mediteranu [15], ali su posebno karakteristične za jadransku regiju [16] i Pirinejsko poluostrvo [17], dok se H. arenarium uglavnom nalazi u srednjoj Evropi. Posедуje širok spektar bioloških aktivnosti, kao što su antimikrobna, antiinflamatorna i antioksidativna svojstva i tradicionalna upotreba je vezana za respiratorne, digestivne i inflamatorna stanja kože [18, 19]. Dosadašnja fitohemijska ispitivanja ukazuju na prisustvo terpena kao što su α-pinen, neril-acetat, nerol, α- i γ-kurkumin, kao i geranil-acetat u esencijalnom ulju H. italicum (HIEO). Međutim, hemijski sastav varira u odnosu na geografsko porijeklo, vegetacioni ciklus i da li je korišćen svjež ili sušen biljni materijal [19]. Ulje sa područja crnogorske obale nije dovoljno ispitano i nema dovoljno istraživanja koja definišu njegov konkretni sadržaj biaktivnih supstanci. Pregledom literature ustanovljeno je da inkorporiranjem ulja smilja u polučvrste podloge, masnu podlogu i gel pojačavaju njegovo antiinflamatorno djelovanje na kožne probleme, i osnažuju protektivno djelovanje na oštećenu kožu [20]. Jasno se ukazuje na pozitivne rezultate korišćenja smilja u medicinske svrhe iako nema puno podataka o realizaciji istog. Ovo istraživanje će se baviti ispitivanjem biološke aktivnosti smilja sa područja Ulcinja jadranske obale koje nije dovoljno ispitano njegovom hemijskom karakterizacijom i biološkom aktivnošću, ispitivanjem polučvrstih preparata sa etarskim uljem smilja i procenom antiinflamatornog djelovanja ovih polučvrstih preparata na zapaljenske procese kože.

Pregled istraživanja

Kao zaštitni organ, koža predstavlja prvu spoljašnju liniju odbrane od virusa, bakterija i gljivica. U koži se nalaze tj. epidermisu imunološke ćelije tzv. Langerhansove ćelije koje učestvuju u imunskim reakcijama, te s toga koža predstavlja veoma važan imunski organ. Keratinociti su veoma aktivni u ovom procesu. Kod upalnih bolesti kože odvijaju se različiti patogeni mehanizmi koji uključuju imunološke ćelije i strukturne ćelije tkiva [21]. Upalni procesi na koži često uzrokuju stvaranje osipa. Obično je to odgovor imunološkog sistema. Neke od uobičajenih upalnih procesa kože uključuju: psorijazu, i infekcije kože uzrokovane različitim infektivnim agensima, endogene i egzogene ekceme. Pregledom literature dolazi se do zaključka da topikalne formulacije sa uljem smilja mogu da smanje upalne reakcije i procese na koži. U literaturi se navodi da hemijski sastav etarskog ulja smilja koji je određen metodom masene spektrometrije identifikuje sledeće komponente: seskviterpenski ugljovodonici, sa ukupnim relativnim sadržajem od skoro 60%, bili su najzastupljenija klasa hemijskih jedinjenja, dok su monoterpenski ugljovodonici činili 18, 52% od ukupnog

sastava. Glavne detektovane komponente su g-kurkumen (14, 07%), Neril acetat (12, 96%), a-pinen (12, 38%), b-sclinen (11, 27%) i a-sclinen (7, 27%). Neke od najkarakterističnijih bioaktivnih jedinjenja pronađenih i istraživanih kod *H. italicum* su: kafeinska kiselina koja pokazuje antioksidativne, antiinflamatorne efekte, hlorogena kiselina sa antibakterijskim, antiviralnim antioksidativnim karakteristikama, pinocembrin sa antiinflamatornim efektima, kvercetin sa antibakterijskim, antiinflamatornim i antioksidativnim djelovanjem, naringenin sa antioksidativnim, antiviralnim, antibakterijskim djelovanjem, gnafolin sa antiinflamatornim djelovanjem, luteolin sa antiviralnim djelovanjem, tilirozid sa antiinflamatornim i antioksidativnim djelovanjem, arzanol sa antiviralnim, antioksidativnim, antiinflamatornim, antibakterijskim djelovanjem, ursolna kiselina sa antioksidativnim, antiinflamatornim i antibakterijskim efektom [22,23,24].

Nakon određivanja sadržaja u ulju smilja jako je važno izabrati i pogodnu podlogu za formulaciju novog proizvoda. Zahtjevi koje podloga treba da ispunjava su brojni: fiziološka kompatibilnost, hemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost, hemijska indiferentnost, mogućnost inkorporiranja vode i tečnih supstanci, kompatibilnost sa velikim brojem ljekovitih supstanci, brzo i lako oslobađanje ljekovite supstance sa ciljem postizanja optimalnog terapijskog efekta, odgovarajuća reološka svojstva koja omogućavaju dobru razmazivost, odgovarajuća temperatura topljenja (oko 40°C), s obzirom na temperaturu površine kože (oko 32°C), koja će lijek učiniti prihvatljivim za primjenu. Međutim, podloga nije samo pasivni nosač lijeka, već i sama može imati izvjesno dejstvo na oboljelu kožu (npr. emolijentno) i zaštitnu/protektivnu ulogu na zdravoj koži, te je važno poznavati i njena fizičko-hemijska svojstva. U lokalnoj terapiji akutnih dermatosa, uobičajeno se za ljekovitu supstancu biraju hidrofilne podloge (gelovi, hidrofilni kremovi), a kod hroničnih dermatosa preporučuju se lipofilne podloge (kremovi, oleogelovi, hidrofobne (bezvodne) masti ili masti koje emulguju vodu (apsorpcione masti). Na suve dermatoze nanose se okluzivni premazi (bezvodne masti i lipofilni kremovi), koji sprečavaju gubitak vlage, omekšavaju kožu i čine je elastičnijom. Kada je dermatoza praćena svrabom (pruritis), crvenilom i toplinom kože, kao podloge za ljekovitu supstancu se predlažu hidrogelovi ili hidrofilni kremovi [25].

Farmaceutsko-tehnološka i biofarmaceutska, kao i druga potrebna ispitivanja preparata polučvrste konzistencije, obuhvataju farmakopejska (obavezna) ispitivanja i dodatna (neobavezna) ispitivanja, koja se navode u literaturi ili su preporuke odgovarajućih stručnih udruženja. Ova ispitivanja su važna jer diktiraju kvalitet i stabilnost polučvrstih preparata. Kod polučvrstih preparata za primjenu na koži, mogu se sprovesti sledeća ispitivanja: izgled preparata, određivanje sadržaja ljekovite supstance, ispitivanje konzistencije, ispitivanje reoloških osobina, ispitivanje razmazivosti, sposobnost emulgovanja vodom, određivanje sadržaja vode, ispitivanje tipa emulzija, određivanje veličine čestica ljekovite supstance, mjerenje pH vrijednosti, određivanje mikrobiološkog kvaliteta/čistoće, određivanje sadržaja konzervansa, određivanje sadržaja antioksidansa, ispitivanje mase punjenja ili volumena punjenja, ispitivanje oslobađanja aktivne supstance iz polučvrstih preparata za primjenu na koži [25]. Ispitivanje stabilnosti polučvrstih preparata za primjenu na koži baziraju se na podacima o ponašanju i svojstvima ljekovite supstance i farmaceutskog oblika, pod uticajem različitih faktora iz okoline, kao što su: temperatura, vlaga i svjetlost. Stres (šok) testovi se označavaju kao testovi forsirane razgradnje. Oni pomažu u izboru najbolje formulacije određenog farmaceutskog oblika. Nakon 6 do 8, obično 24-časovnih ciklusa na visokoj (40°C ili 45°C) i niskoj temperaturi (4°C ili čak -10°C), preparat treba da ostane stabilan i bez vidljivih znaka

odvajanja faza. Hemijska stabilnost se određuje testovima ubrzanog starenja, izlaganjem dovoljnog broja uzoraka povišenoj i sniženoj temperaturi u klima komorama, nakon čega se vrši ispitivanje definisanih hemijskih parametara. Mikrobiološka stabilnost polučvrstih preparata, ispituje se sa ciljem provjere mikrobiološke čistoće preparata, pošto bi mikroorganizmi prisutni u lijeku mogli da naškode pacijentu. U cilju procjene mikrobiološke stabilnosti ovih preparata, vrši se ispitivanje Mikrobiološkog kvaliteta (Ph. Eur. 10 dio 5.1.4.) i efikasnost konzervansa [26].

Nakon ispitivanja formulacija pratićemo kliničke efekte na 100 ispitanika sa inflamatornim procesima na koži. Neki od kliničkih aspekata koji će se pratiti su smanjenje svraba, suvoće, iritacije i dužina trajanja simptoma.

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

- Ispitati hemijski sastav etarskog ulja smilja sa ulcinjske obale Jadranskog mora, fizička i hemijska i biološka svojstva etarskog ulja smilja.
- Definirati farmaceutsko tehnološki postupak izrade polučvrstih preparata, formulisati polučvrste preparate mast i gel sa aktivnim sastojkom etarskim uljem smilja.
- Ispitati farmaceutsko tehnološke karakteristike polučvrstih preparata, izvršiti procjenu podnošljivosti preparata i farmakološkog dejstva na zapaljenske reakcije kože.

Hipoteze istraživanja:

- Postoje biokativne supstance sa antiinflamatornim djelovanjem u ulju smilja.
- Polučvrsti preparati sa dodatkom etarskog ulja smilja su kvalitetni preparati za primjenu na koži.
- Postoji farmakološki efekat farmaceutskih topikalnih preparata sa dodatkom ulja smilja na inflamatorne procese kože.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanjem je planirano obuhvatiti 100 ispitanika. Garantovana je anonimnost svim ispitanicima koji se budu uključili u istraživanje, kako u toku studije, tako i nakon nje.

Kriterijumi za uključenje u istraživanje: U istraživanje će biti uključeni ispitanici sa upalnim procesima kože (atopijski dermatitis, kontaktni alergijski i iritantni dermatitis i dr.vrste ekcema) stariji od 12 godina, koji imaju izražene probleme najmanje 7 dana.

Kriterijumi isključenja: Iz istraživanja će biti isključeni ispitanici koji piju lijekove iz grupe kortikosteroida, antibiotika, antihistaminika, metotreksat, trudnice, dojilje, djeca mlađa od 12 godina, onkološki pacijenti i psihijatrijski pacijenti.

Prva faza ispitivanja

Ispitivanje fizičko-hemijskih karakteristika ulja smilja

U toku našeg istraživanja koristićemo etarsko ulje dobijeno parnom destilacijom iz populacija *Helichrysum italicum* na lokalitetu kod Ulcinja. Parna destilacija predstavlja hidrodestilaciju tokom koje se usitnjeni biljni

materijal nalazi u kotlu na rešetki podignutoj od dna, a vodena para dolazi iz generatora pare smještenog izvan kotla i prolazi kroz biljnu masu. Karakterizacija sastava etarskog ulja vršiće se na gasnom hromatografu Shimadzu QP2020 sa SSL injektorom, kuplovanim sa tripl-kvadrupol masenim spektrometrom. Komponente se razdvajaju na koloni ZB-5MSplus (30 m x 0,25 mm; 0,25 µm debljina filma) sa helijumom kao nosećim gasom. Uzorci se puštaju po SCAN metodi pri konstantnom protoku od 2.40 ml/min, snimanjem opsega masa m/z 50-500 (EI 70eV).

Program analize etarskog ulja traje 58 min.

Organoleptički izgled (miris, boja i homogenost uzorka) pratiće se vizuelnim pregledom ekstrakata.

Za ispitivanje korišćićemo identične epruvete od bezbojnog, prozirnog, neutralnog stakla. Boje su uređene posmatranjem pri difuznoj dnevnoj svjetlosti, horizontalno prema bijeloj pozadini.

Druga faza ispitivanja

Priprema formulacija za ispitivanje

Za ovo istraživanje ćemo odabrati dvije podloge, masna podloga i gel podloga. Za izradu preparata korišćiće se sledeća oprema:

Precizna digitalna vaga (Adam Equipment).

Magnetna mješalica (Isolab- Laborerate GmbH – Germany)

Mast se priprema miješanjem etarskog ulja *H. italicum* sa Eucerin podlogom dok se ne dobije homogenizovani uzorak. Eucerin baza sadrži mješavinu holesterola, lanolina, tečnog parafina i bijeli vazelin.

Za pripremu jednostavne gel baze se koristi karbomer, propilenglikol, rastvor trietanolamina i voda. Karbomer se pomiješa sa vodom do formirane disperzije. Ova disperzija se pomiješa sa propilenglikolom, rastvorom trietanolamina i smješa se ostavlja da nabubri. Gel esencijalnog ulja od 0,5%v/v će biti pripremljen miješanjem 0,5 g ulja u 99,5 g gela.

Obje formulacije se mogu konzervisati sa Na-benzoatom.

Sastav podloge za izradu preparata

Sastav masne podloge - INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) naziv

Holesterol – Cholesterol (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Lanolin – Lanolin (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Tečni parafin - Paraffinum liquidum (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Bijeli vazelin – Petrolatum (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Sastav gel podloge - INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) naziv

Karbomer - Polyacrylic acid (Carbomer) (proivodač Meilab, Beograd, Srbija).

Propilenglikol - Propylene Glycol (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Trietanolamin – Triethanolamine (proivodač Meilab, Beograd, Srbija).

Demineralizovana voda – Aqua (proizvođač Meilab, Beograd, Srbija).

Razvoj podloge za inkorporiranje ulja smilja izvršiće se s ciljem razvoja novog proizvoda kojim bi se, omogućilo pacijentima, da u zavisnosti od promjene na koži, odaberu masni ili gel preparat. Formulirani preparati treba da omoguće lako i brzo razmazivanje i da nakon primjene stvore prijatan osećaj na koži [28].

Treća faza ispitivanja

Ispitivanje polučvrstih preparata sa etarskim uljem smilja

Izgled formulacija – predstavlja vizuelno praćenje preparata, boja, izgled, miris, konzistencija, aplikativne karakteristike masti i gelova sa etarskim uljem smilja. Sprovode se organoleptička ispitivanja uzoraka, inicijalno, 7 dana nakon izrade, kontrolno mjerenje nakon 1 mjeseca i poslije 3 mjeseca čuvanja na sobnoj temperaturi ($20 \pm 3^\circ\text{C}$).

Ispitivanje razmazivosti

Razmazivanje/raspostriranje polučvrstih preparata, na koži je važna osobina i podrazumijeva njegovu sposobnost da se nanese (razmaže, utrlja) na koži. Ispitivanje će se vršiti ekstenziometrom tako da se uzorak polučvrstog preparata određenog volumena postavi između dvije staklene ploče ovog uređaja i gornjoj ploči se poveća težina, stavljanjem tega u određenim vremenskim intervalima.

Ispitivanje reoloških osobina

U cilju dobijanja podataka koji ukazuju na eventualne promjene u fizičkoj stabilnosti uzoraka i sagledavanja aplikativnih karakteristika preparata (masti i gelova), sprovedena će biti njihova reološka karakterizacija. Kontinualna reološka mjerenja sprovede se na reometru Paar Physica (Njemačka) primjenom kupa-ploča mjernog sistema. Sva mjerenja ponoviće se tri puta, pod sledećim uslovima: kupa-ploča mjerni sistem (dijametar kupe 25 mm, ugao 1°), debljina mjerenog uzorka 0,05 mm, temperatura $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$, brzina smicanja 0 do 200 s⁻¹ (120 s, uzlazna kriva) i 200 do 0 s⁻¹ (120 s, silazna kriva).

Mjerenje pH vrijednosti

Mjerenje pH preparata vrši se potenciometrijskom metodom (2.2.3. Ph. Eur. 10.0), direktnim uranjanjem elektrode pH-metra u ispitivane uzorke. Prije početka radni aparat se baždari na propisan način. Oprema koje se koristi je pH metar, Hanna Instruments, H 8417, SAD.

Ispitivanje stabilnosti formulisanih preparata

Planirano je na sledećim uslovima:

- tokom čuvanja uzoraka na sobnoj temperaturi ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) u trajanju od 12 meseci (u definisanim terminima ispitivanja: 48 sati nakon izrade, kao i nakon 30, 90, 180 i 360 dana).
- nakon izlaganja uzoraka stresnim uslovima: ciklična promjena temperature (5 ciklusa: 48 sati na 45°C , 48 sati na $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 48 sati na 5°C),
- poslije centrifugiranja: uzorci se centrifugiraju u laboratoriji centrifuge, 48 sati nakon proizvodnje, na sobnoj temperaturi ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), na 3000 o/min. (2x15 min.).

Nakon izlaganja formulisanih uzoraka gore navedenim uslovima, procijenjena će biti fizičko-hemijska stabilnost testiranih uzoraka:

1. praćenjem promjena organoleptičkog izgleda,
2. praćenjem promjena pH vrijednosti,
4. praćenjem promjena minimalnog prividnog i maksimalnog prividnog viskoziteta.

Oprema koje se koristi.

Viskozimetar, Haake, RV 12, Njemačka,
pH metar, Hanna Instruments, H 8417, SAD,
Laboratorijska centrifuga, Tehnica, Slovenija,
Klimatska komora, Sutjeska, Srbija,
Frižider, Gorenje, Slovenija.

Ispitivanje mikrobiološkog kvaliteta formulacija

Polučvrsti preparati za kožu pripadaju kategoriji nesterilnih farmaceutskih oblika. Mikrobiološki kvalitet/čistoća polučvrstih preparata za kožu treba da odgovara propisu Ph.Eur 10.0 (5.14), za kategoriju 2 i zadovolji sledeće zahteve:

- ukupan broj aerobnih živih mikroorganizama ne više od 100 živih aerobnih bakterija i gljivica po gramu ili mililitru preparata,
- ne više od 10 enterobakterija i nekih drugih gram negativnih bakterija po gramu ili mililitru - odsustvo *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*.

Za ispitivanje mikrobiološkog kvaliteta korišćemo membranske filtere od celuloznog nitrata sa veličinom pora 0.45 µm.

Četvrta faza ispitivanja

Ispitivanje antinflatarnog efekta preparata sa uljem smilja na kožne inflamatorne procese. Topikalni preparati bi se primjenjivali 21 dan 2-3 dnevno i pratili efekti na koži. Efekti će se pratiti i evidentirati u četiri termina. Tokom tog perioda pacijenti će se pratiti i ocjenjivaće se njihovo stanje. Za procjenjivanje uspješnosti liječenja za atopijski dermatitis najčešće se koriste dva indeksa: **SCORAD** index (najšire zastupljen i najšire prihvaćen) i **TIS** index (ispituje tri parametra iz SCORAD indeksa: eritem, edem i ekscorijacije.). U ovom istraživanju ćemo koristiti SCORAD index. Ovo je najviše validirani scoring sistem za inflamatorne bolesti kože. U velikom broju radova je prikazana uspješnost liječenja ovim indexom. Dio intenziteta SCORAD-a se sastoji od 6 stavki: eritem, edem/papulacija, ekscorijacije, lihenifikacija, kruste i suvoća. Svaka stavka se može ocijeniti na skali od 0 do 3. Pored toga SCORAD index sadrži i 2 subjektivna kriterijuma: nesanica (sleep disturbances) i svakodnevni svrab (itching). Step en se može ocijeniti od 0 do 100. Formula SCORAD indeksa je: $A / 5 + 7B / 2 + C$. U ovoj formuli A je definisano kao step en (0–100), B je definisan kao intenzitet (0–18), a C je definisan kao subjektivni simptomi (0–20). Maksimalni rezultat SCORAD indeksa je 103. Objektivni SCORAD se sastoji od stavki obima i intenziteta; formula je $A / 5 + 7B / 2$. Maksimalni objektivni SCORAD skor je 83 (sa 10 dodatnih poena za teške deformišuće ekceme lica i šaka). Jako je bitan i subjektivni osjećaj, zbog toga pacijenti takođe treba da procjene svoj dermatitis, jer je njihovo blagostanje najvažniji aspekt liječenja. Zbog toga su razvijeni različiti rezultati samoprocjene za pacijente sa inflamatornim bolestima kože, uključujući SCORAD orijentisan na pacijente. SCORAD orijentisan na pacijenta dobro korelira sa SCORAD indeksom [27, 28].

Klinički efekti nakon procjene će se klinički obraditi i procjeniti efekat topikalnih preparata korišćenih za tretiranje ove problematike.

Statistička analiza

Statistička značajnost razlika procjenjivaće se na minimalnom nivou od $p > 0.05$. Statistička analiza podataka izvršiće se pomoću komercijalnog statističkog softvera SPSS Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Podaci će biti prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, uz korišćenje MS Excel, a statističke analize biće sprovedene uz pomoć SPSS softvera verzija 18.

Očekivani naučni doprinos

Ispitivanje biološke aktivnosti etarskog ulja smilja sa područja Ulcinja jadranske obale i njegovog potencijalnog antiinflatarnog efekta na koži koje do sada nije dovoljno istraženo. Formulisanje polučvrstih preparata (masti i gelova) sa etarskim uljem smilja sa zadovoljavajućim farmaceutsko

tehnološkim karakteristikama i zadovoljavajućim mikrobiološkim kvalitetom omogućava smanjenje korišćenja kortikosteroida i kao rezultat toga manje neželjene efekte na koži.

Istraživanje ovog tipa će se prvi put raditi u našoj zemlji. U literaturi nema podataka o primjeni smilja sa područja Ulcinja jadranske obale za kožu i na razna oboljenja kože (atopijski dermatitis i još neke vrste ekcema).

Ovo istraživanje će predstavljati originalni naučni rad na dobijanju novih farmaceutskih-farmakoloških informacija u cilju razvoja dermatoloških formulacija za tretman antiinflamatornog oboljenja kože.

Rezultati koji će proisteći iz ovog istraživanja omogućiće početak primjene autohtonog bilja kod inflamatornih oboljenja kože u kliničkoj praksi, tj. dati smjernice na osnovu kojih će se omogućiti njihova dermalna primjena sa manjim rizikom a boljim efektom, u personalizovanoj terapiji.

Spisak objavljenih radova kandidata

- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Role of pharmaceutical excipients, FIP, Abu Dabi, 2019.
- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Role of community pharmacists in obesity, FIP, Abu Dabi, 2019.
- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Role of community pharmacists in children nutrition, FIP, Abu Dabi, 2019.
- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. How to improve communication with patients to overcome the influence of pharmaceutical marketing, FIP, Abu Dabi, 2019.
- Hadžibeti D., Srzentić R. The role of pharmacists in improving communication with patients and the outcome of their health, FIP, Glasgow, 2018.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Compounded drugs/preparations that are prepared in a pharmacy and competence of a pharmacists, FIP, Glasgow, 2018.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Treatment of atopic dermatitis, FIP, Glasgow, 2018.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Omega 3 during pregnancy, FIP, Buenos Aires, 2016.
- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Food and Probiotics in childhood, FIP, Dusseldorf, 2015.
- Hadžibeti D., Srzentić R., Petro E. Vitamin D supplementation, FIP, Dusseldorf, 2015.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Sulfur preparation, FIP, Bangkok, 2014.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Better communication with patients, FIP, Bangkok, 2014.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Zinc for the skin, FIP, Bangkok, 2014.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Pharmaceutical tradition in Montenegro, FIP, Bangkok, 2014.
- Hadžibeti D., Srzentić R. Pro & Prebiotics, FIP, Dublin, 2013.

Popis literature

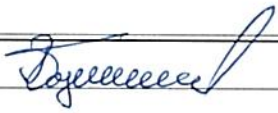
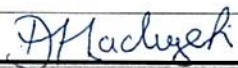
1. Atanas G A., Birgit W., Eva-Maria P-W., Thomas L., Christoph W., Pavel U., Veronika T., Limei W., Stefan Schw., Elke H., Judith M R., Daniela S., Johannes M B., Valery B., Marko D M., Brigitte K., Rudolf B., Verena M D., Herman S. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. *Biotechnology Advance.* 2015; 1-72. doi: [10.1016/j.biotechadv.2015.08.001](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001)
2. Chang, R.K.; Raw, A.; Lionberger, R.; Yu, L. Generic Development of Topical Dermatologic Products, Part II: Quality by Design for Topical Semisolid Products. *APS J.* 2013; 15: 674–683. doi: [10.1208/s12248-013-9472-8](https://doi.org/10.1208/s12248-013-9472-8)
3. Tabassum N., Hamdani M. Plants used to treat skin diseases. *Pharmacognosy Reviews.* 2014;8(15):52-60 doi: [10.4103/0973-7847.125531](https://doi.org/10.4103/0973-7847.125531)

4. Carmona, F.; Soares Pereira, A.M. Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2013; 23:379–385. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000018>
5. Marks JG, Miller J. 4th ed. Elsevier Inc; 2006. Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology. ISBN no. 1416031855.
6. <https://www.aad.org/>
7. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008; 17(12):1063-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
8. Last accessed on 19-04-2012]. Available from: http://www.essentialdayspa.com/Skin_Anatomy_And_Physiology.htm
9. Leonardi, M.; Ambryszewska, K.E.; Melai, B.; Flamini, G.; Cioni, P.L.; Parri, F.; Pistelli, L. Essential oil composition of *H. italicum* (Roth) G. Don ssp. *italicum* from Elba Island (Tuscany, Italy). *Chem Biodivers.* 2013; 10(3):343-55. doi: 10.1002/cbdv.201200222.
10. Kladar, N.V.; Anačkov, G.T.; Rat, M.M.; Srdenović, B.U.; Grujić, N.N.; Šefer, E.I.; Božin, B.N. Biochemical characterization of *H. italicum* (Roth) G. Don subsp. *italicum* (Asteraceae) from Montenegro: Phytochemical screening, chemotaxonomy, and antioxidant properties. *Chem. Biodivers.* 2015; 12(3):419-31. doi: 10.1002/cbdv.201400174
11. Galbany-Casals, M.; Blanco-Moreno, J.M.; Garcia-Jacas, N.; Breitwieser, I.; Smissen, R.D. Genetic variation in mediterranean *Helichrysum italicum* (asteraceae; gnaphalieae): Do disjunct populations of subsp. *microphyllum* have a common origin? *Plant Biol.* 2011; 13(4):678-87. doi: 10.1111/j.1438-8677.2010.00411.x.
12. Antunes Viegas, D.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Salgueiro, L.; Martinez-de-Oliveira, J.; Palmeira-de-Oliveira, R. *Helichrysum italicum*: From traditional use to scientific data. *J. Ethnopharmacol.* 2014; 151(1):54-65. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.005
13. Les, F.; Venditti, A.; Cásedas, G.; Frezza, C.; Guiso, M.; Sciubba, F.; Serafini, M.; Bianco, A.; Valero, M.S.; López, V. Everlasting Flower (*Helichrysum stoechas* moench) as a potential source of bioactive molecules with antiproliferative, antioxidant, antidiabetic and neuroprotective properties. *Ind. Crop. Prod.* 2017; 108:295–302. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.043>
14. Pljevljakušić, D.; Bigović, D.; Janković, T.; Jelačić, S.; Šavikin, K. Sandy everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) moench): Botanical, chemical and biological properties. *Front. Plant. Sci.* 2018; 9:1123. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01123>
15. Ninčević, T.; Grdiša, M.; Šatović, Z.; Jug-Dujaković, M. *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don: Taxonomy, biological activity, biochemical and genetic diversity. *Ind. Crop. Prod.* 2019; 138: 111487. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111487>
16. Blažević, N.; Petričić, J.; Stanić, G.; Maleš, Ž. Variations in yields and composition of immortal (*Helichrysum italicum*, Roth Guss.) essential oil from different locations and vegetation periods along adriatic coast. *Acta Pharm.* 1995; 45(4):517–522.
17. Benítez, G.; González-Tejero, M.R.; Molero-Mesa, J. Pharmaceutical ethnobotany in the western part of granada province (southern Spain): Ethnopharmacological synthesis. *J. Ethnopharmacol.* 2010; 129(1):87-105. doi: 10.1016/j.jep.2010.02.016.
18. Oliva, A.; Garzoli, S.; Sabatino, M.; Tadić, V.; Costantini, S.; Ragno, R.; Božović, M. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *H. italicum* (Roth) G. Don fil. (Asteraceae) from Montenegro. *Nat. Prod. Res.* 2020; 34(3):445-448. doi: 10.1080/14786419.2018.1538218
19. Djihane, B.; Wafa, N.; Elkhamssa, S.; Pedro, H.J.; Maria, A.E.; Mohamed Mihoub, Z. Chemical constituents of *H. italicum* (Roth) G. Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharm. J.* 2017; 25(5):780-787. doi: 10.1016/j.jsps.2016.11.001.
20. Andjić, M.; Božin, B.; Draginić, N.; Kočović, A.; Jeremić, J.N.; Tomović, M.; Milojević Šamanović, A.; Kladar, N.; Capo, I.; Jakovljević, V.; et al. Formulation and Evaluation of *Helichrysum italicum* Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceuticals* 2021; 14(8):813. <https://doi.org/10.3390/ph14080813>
21. Schwingen J, Kaplan M, Kurschus F, Review—Current Concepts in Inflammatory Skin Diseases Evolved by Transcriptome Analysis: In-Depth Analysis of Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3):699. doi: 10.3390/ijms21030699

22. D'Abrosca B., Buommino E., D'Angelo G., Coretti L., Scognamiglio M., Severino V., Pacifico S., Donnarumma G., Fiorentino A. Spectroscopic identification and anti-biofilm properties of polar metabolites from the medicinal plant *Helichrysum italicum* against *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; 21:7038–7046. doi: 10.1016/j.bmc.2013.09.019.
23. Rosa A., Deiana M., Atzeri A., Corona G., Incani A., Melis M.P., Appendino G., Dessì M.A. Evaluation of the antioxidant and cytotoxic activity of arzanol, a prenylated α -pyrone-phloroglucinol etherodimer from *Helichrysum italicum* subsp. *microphyllum*. *Chem. Biol. Interact.* 2007; 165(2):117–26. doi: 10.1016/j.cbi.2006.11.006.
24. Sala A., Recio M.C., Schinella G.R., Máñez S., Giner R.M., Cerdá-Nicolás M., Ríos J.-L. Assessment of the anti-inflammatory activity and free radical scavenger activity of tiliroside. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 461(1):53–61. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02953-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02953-9)
25. Vuleta G., Milić J., Primorac M., Savić S. Farmaceutska tehnologija I, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2012.
26. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>
27. Shiohara T (ed): Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149–155 doi:10.1159/000323308
28. <http://scorad.corti.li/>

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis) 
Drugi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis)
Doktorand	(Ime i prezime)	(Potpis) 

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
08.06.2022.

Ime i prezime doktoranda

Đulija Hadžibeti

