

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

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

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

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

---

## Kratak sadržaj

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

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

---

## 1. Uvod

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

## 2. Farmaceutski oblici i sastav sprejeva za kožu

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

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

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

*Bacitracin and polymyxin B sulfate topical aerosol*

*Benzocaine, butamben and tetracaine hydrochloride topical aerosol*

*Benzocaine topical aerosol*

*Benzocaine and menthol topical aerosol*

*Betamethasone dipropionate topical aerosol*

*Dexamethasone topical aerosol*

*Lidocaine topical aerosol*

*Polymyxin B sulfate and bacitracin zinc topical aerosol*

*Povidone-Iodine topical aerosol*

*Thimerosal topical aerosol*

*Tolnaftat topical aerosol*

*Triamcinolone acetonide topical aerosol.*

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

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

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

### 3. Karakteristike i primena sprejeva za kožu

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

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

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

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

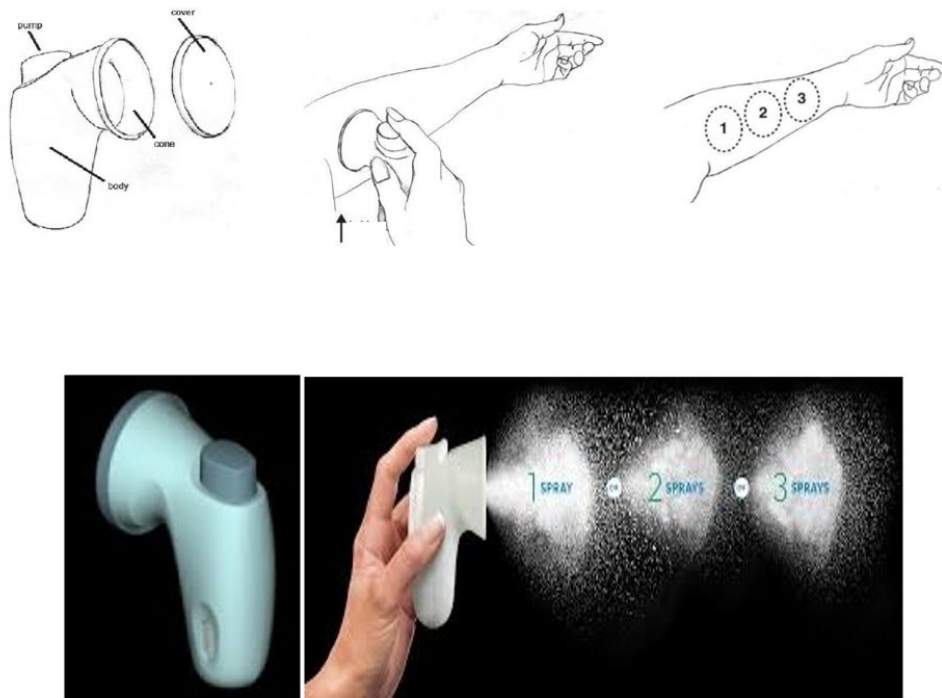
Ime leka i proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna supstanca i koncentracija/doza	Lista pomoćnih supstanci	Unutrašnje pakovanje (kontaktne ambalaže)	Upotreba
<b>Mycofin<sup>®</sup></b> (Nobelafarma Ilac Sanayii ve Tivaret A.S., Turska)	Sprej za kožu, rastvor	Terbinafin, 1%	Etanol; makrogoli (Eumulgin B2);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

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

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

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





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

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

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

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

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

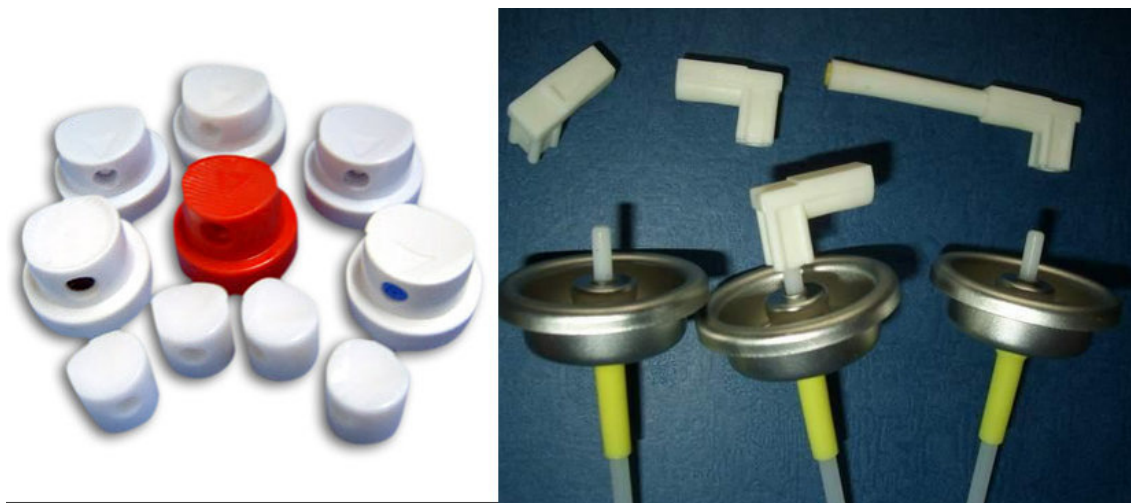
#### **4. Pakovanje sprejeva za kožu**

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

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

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

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



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

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

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

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

## 5. Zaključak

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

## 6. Literatura

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

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

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

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

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

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

---

## Summary

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

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

---