

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU  
UNIVERZITETA U BEOGRADU – FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

**KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, održanoj 26.12.2019. godine, imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata Milice Drašković, magistra farmacije, pod naslovom:

**FORMULACIJA I KARAKTERIZACIJA ORALNO-DISPERZIBILNIH  
FARMACEUTSKIH OBLIKA SA VISOKIM UDELOM LEKOVITIH SUPSTANCI - DOPRINOS  
MEHANISTIČKOM RAZUMEVANJU SISTEMA**

Komisija u sastavu:

1. Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor, mentor rada, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
2. Dr sc. Ivana Aleksić, docent, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
3. Dr sc. Vesna Radojević, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Tehnološko-metalurški fakultet

pregledala je priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta sledeći:

**IZVEŠTAJ**

**A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija pod nazivom: „Formulacija i karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa visokim udelom lekovitih supstanci - doprinos mehanističkom razumevanju sistema“, sadrži pet poglavlja: (i) Uvod, (ii) Cilj istraživanja, (iii) Eksperimentalni deo, (iv) Zaključak i (v) Literatura. Disertacija je napisana jasnim i preglednim stilom i obuhvata 42 grafička prikaza (5 u Uvodu i 37 u Eksperimentalnom delu), 32 tabele (3 u Uvodu i 29 u Eksperimentalnom delu), kao i 269 literaturnih navoda.

U okviru Uvoda je dat detaljan pregled aktuelnih saznanja u oblasti razvoja i karakterizacije oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova, uključujući odgovarajuću literaturu. Navedene su karakteristike, prednosti i nedostaci, i kritična svojstva kvaliteta od značaja za razvoj i optimizaciju formulacije oralno-disperzibilnih tableta i oralno-disperzibilnih filmova kao savremenih farmaceutskih oblika lekova, pri čemu je fokus usmeren na uspostavljanje ravnoteže između odgovarajuće mehaničke otpornosti i brze dezintegracije preparata, uz postizanje optimalne brzine rastvaranja lekovite supstance i efikasnog maskiranja neprijatnog ukusa leka. Takođe je prikazan pregled koprosesovanih

ekscipijenasu koji su namenjeni za izradu/proizvodnju oralno-disperzibilnih tableta (ODT) metodom direktne kompresije, kao i pregled ekscipijenasu za izradu oralno-disperzibilnih filmova (ODF) metodom izlivanja. Detaljno su opisane i analizirane različite metode za karakterizaciju polaznih materijala za izradu oralno-disperzibilnih tableta, sa posebnim osvrtom na primenu dinamičke analize kompakcije i teorije perkolacije. Posebna pažnja je posvećena razmatranjima koja se odnose na razvoj metoda za farmaceutsko-tehnološku karakterizaciju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova u pogledu raspadljivosti, reprezentativnih mehaničkih svojstava i brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata. Prikazani su različiti pristupi za maskiranje neprijatnog ukusa lekovitih supstanci, kao i pregled *in vitro* i *in vivo* metoda koje se koriste za procenu efikasnosti maskiranja ukusa, uključujući aspekt uspostavljanja *in vitro-in vivo* korelacije. Razmotreni su i osnovni aspekti koji se odnose na biofarmaceutsku karakterizaciju oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova sa posebnim osvrtom na nedavno razvijen fiziološki zasnovan farmakokinetički model tranzita i apsorpcije lekovite supstance kroz usnu duplju (OCCAT™) kao *in silico* metod za procenu i predviđanje obima apsorpcije intraoralno primenjenog leka.

U okviru Cilja istraživanja konkretno i jasno su definisani opšti i specifični ciljevi rada. Kao opšti cilj navedeno je ispitivanje i mehanističko razumevanje uticaja vrste i količine izabranih pomoćnih supstanci na farmaceutsko-tehnološke karakteristike oralno-disperzibilnih tableta i filmova sa trenutnim oslobađanjem koji sadrže visok udeo model lekovitih supstanci gorkog ukusa i različite rastvorljivosti, uz obezbeđenje kratkog vremena dezintegracije, visokog stepena mehaničke otpornosti i prihvatljivog ukusa leka. Specifični ciljevi istraživanja su obuhvatili: (A) Ispitivanje uticaja faktora formulacije i procesa kompresije na karakteristike oralno-disperzibilnih tableta izrađenih sa komercijalno dostupnim, direktno-kompresibilnim koprosesovanim ekscipijensima (Pharmaburst® 500, Ludiflash®, Pardeck® ODT, Disintequik™ ODT). *In vitro* i *in vivo* ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa lekovite supstance i uspostavljanje *in vitro - in vivo* korelacije; (B) Ispitivanje uticaja faktora formulacije na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova izrađenih sa hidroksipropilcelulozom (HPC) i polivinilalkohol/polietilenglikol graft kopolimerom (PVA-PEG), uz dodatak različitih superdezintegratora (krospovidon, kroskarmeloza-natrijum, natrijum-skrobglikolat i kalcijum-silikat); (C) Razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela za *in silico* predviđanje apsorpcije lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova. Kao model supstance u ovom istraživanju izabrane su kofein, paracetamol i ibuprofen, kao lekovite supstance gorkog ukusa koje se međusobno razlikuju u pogledu rastvorljivosti u vodi i veštačkoj salivi.

Eksperimentalni deo rada je prikazan kroz tri celine, u skladu sa specifičnim ciljevima istraživanja. U okviru svake celine jasno su izdvojena poglavlja koja upućuju na korišćene materijale, primenjene metode, dobijene rezultate i diskusiju.

Prvi deo Eksperimentalnog rada se odnosi na izradu i ispitivanje oralno-disperzibilnih tableta. Opisan je postupak direktnog oblaganja čestica kofeina i paracetamola primenom disperzije Eudragit® EPO u uređaju sa fluidizirajućim sistemom, kao metode za maskiranje gorkog ukusa leka. Detaljno su opisane metode korišćene za karakterizaciju polaznih materijala, uključujući lekovite supstance i izabrane koprosesovane ekscipijense za izradu oralno-disperzibilnih tableta u pogledu protočnosti,

oblika, veličine i raspodele veličine čestica, morfologije površine čestica, sadržaja vlage, stvarne, nasipne i tapkane gustine i tabletnih svojstava. Za procenu tabletnih svojstava izabranih lekovitih supstanci i ekscipijenasa primenjena je dinamička analiza kompakcije na *Gamlen* simulatoru kompakcije (Gamlen tablet press - GTP, series D, Gamlen Tableting Ltd, Engleska). Pored evaluacije kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti, analizirani su i rad uložnog tokom procesa kompresije, *in-die* i *out-of-die* elastična relaksacija i trenje koje se javlja prilikom faza odvajanja i izbacivanja komprimata, kao parametri koji mogu da pruže dodatni uvid u način konsolidacije materijala i probleme koji se mogu javiti tokom procesa kompresije. Izrađeni komprimati su okarakterisani u pogledu poroziteta, zatezne čvrstine, raspadljivosti, vremena kvašenja i stepena apsorpcije medijuma. Teorija perkolacije primenjena je sa ciljem definisanja kapaciteta razblaženja ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa, u zavisnosti od odabira lekovitih supstanci i to u pogledu raspadljivosti, vremena kvašenja i zatezne čvrstine, kao kritičnih svojstava kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta. Odabrani uzorci, pripremljeni sa koprocesovanim ekscipijensima uz maksimalan udeo ispitivanih lekovitih supstanci izrađeni su pod različitim uslovima (pritisak i brzina kompresije) na *Gamlen* simulatoru kompakcije, kako bi se procenio uticaj procesnih parametara na kritične attribute kvaliteta ODT. Pripremljeni su i uzorci sa obloženim česticama lekovitih supstanci, sa ili bez dodatka arome, kako bi se procenila, prvenstveno, efikasnost odabranog pristupa maskiranju ukusa, kao i efekat prisustva obloženih čestica u formulaciji na kritična svojstva kvaliteta tableta. Ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa sprovedeno je u okviru *in vivo* studije (studija odobrena od strane Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta), kao i primenom (i) *in vitro* metode zasnovane na proceni brzine rastvaranja lekovite supstance iz ODT u konvencionalnoj aparaturi i (ii) modifikovanog *in vitro* testa zasnovanog na dispergovanju preparata u maloj zapremini medijuma).

Drugi deo Eksperimentalnog rada se odnosi na izradu i ispitivanje oralno-disperzibilnih filmova. Opisan je, detaljno, način izrade oralno-disperzibilnih filmova sa odabranim pomoćnim i lekovitim supstancama metodom pojedinačnog izlivanja u posude od pleksiglasa. Fizičko-hemijska i farmaceutsko-tehnološka karakterizacija izrađenih ODF podrazumevala je procenu fizičkog stanja i kompatibilnosti lekovite supstance i ekscipijenasa (primenom diferencijalne skenirajuće kalorimetrije, mikroskopije na vrućoj ploči i infracrvene spektroskopije sa Furijevom transformacijom); morfologije površine filmova; mase i debljine izrađenih filmova; količine inkorporirane lekovite supstance; sadržaja vlage; mehaničkih svojstava; raspadljivosti i brzine rastvaranja lekovite supstance iz ODF. Za procenu mehaničkih svojstava (zatezna čvrstina, procenat elongacije, *Young*-ov modul) primenjen je univerzalni uređaj za tenziona ispitivanja materijala, dok su viskoelastična svojstva filmova (kompleksni modul i tangens faznog ugla) ispitana primenom oscilatornih reoloških merenja.

Treći deo eksperimentalnog rada obuhvatio je razvoj fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela za *in silico* predviđanje apsorpcije lekovite supstance iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova. Detaljno je opisan razvoj *in silico* modela za predviđanje apsorpcije izabranih model lekovitih supstanci (kofein i ibuprofen) iz izrađenih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova i konvencionalnih oralnih preparata sa trenutnim oslobađanjem, primenom prostornog modela apsorpcije i tranzita

kroz usnu duplju (*OCCAT™*) i naprednog prostornog modela apsorpcije i tranzita (*ACAT™*) programskog paketa GastroPlus™ (verzija 9.0.0007, Simulation Plus Inc., SAD). Razmatrana je procena uticaja različitih fizioloških faktora, uključujući brzinu protoka salive i karakteristike regija preko kojih se vrši apsorpcija lekovite supstance u usnoj duplji na obim intraoralno apsorbovane lekovite supstance nakon primene oralno-disperzibilnog preparata.

Na kraju disertacije, izneti su zaključci koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize, kao i spisak odgovarajućih literaturnih navoda, ukupno 269 referenci citiranih harvardskim stilom.

## **B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih tableta su pokazali da su kritična svojstva kvaliteta ODT, zatezna čvrstina i raspadljivost, pod velikim uticajem ispitivanih faktora formulacije (vrsta koprocesovanog ekscipijensa i izbor lekovite supstance), s tim da se izraženiji efekat može pripisati karakteristikama ispitivanih multifunkcionalnih ekscipijensa. Kraće vreme dezintegracije ODT postiže se primenom koprocesovanog ekscipijensa koji pokazuje nešto slabiju tabletabilnost i kompaktilnost, odnosno koji dovodi do formiranja komprimata manje zatezne čvrstine. Pokazano je da se prisustvo elastične relaksacije materijala može dovesti u vezu sa većim porozitetom komprimata, kraćim vremenom dezintegracije i slabijom mehaničkom otpornošću. Iako je kraće vreme dezintegracije, generalno, povezano sa slabijom mehaničkom otpornošću komprimata, pokazano je da se odabirom adekvatnih procesnih parametara, prevashodno pritiska kompresije, može obezbediti ravnoteža između kratkog vremena raspadanja (< 30 s) i prihvatljive zatezne čvrstine (> 1 MPa) kod uzoraka koji sadrže koprocesovane ekscipijense sa slabijim tabletnim svojstvima i visokim udelima ispitivanih supstanci (≥ 50 % (m/m)). Dobijeni rezultati ukazali su na sposobnost ispitivanih koprocesovanih ekscipijensa da obezbede dobra mehanička svojstva komprimata nezavisno od karakteristika i udela inkorporiranih lekovitih supstanci. Razlike u rastvorljivosti ispitivanih lekovitih supstanci pokazale su značajan uticaj na raspadljivost pripremljenih komprimata. ODT sa ibuprofenom, lekovitom supstancom niske rastvorljivosti, su pokazale znatno duže vreme dezintegracije u poređenju sa tabletama koje su sadržale visoko rastvorljivu lekovitu supstancu, kofein.

Primenom teorije perkolacije pokazano je da se raspadljivost može smatrati ograničavajućim parametrom kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta, s obzirom da je, pri znatno nižim udelima lekovitih supstanci u formulaciji, dolazilo do velikih promena u pogledu raspadljivosti, uz neznatno promenjenu zateznu čvrstinu. Dobijeni rezultati ukazuju na to da se primenom koprocesovanih ekscipijensa mogu kompenzovati razlike u tabletnim svojstvima ispitivanih supstanci. U formulacije sa koprocesovanim ekscipijensima bilo je moguće inkorporirati 36,8-66,9% kofeina, odnosno 17,7-48,8% ibuprofena, uz održavanje prihvatljivih mehaničkih svojstava tableta i kratkog vremena raspadanja. Najveći kapacitet razblaženja pokazao je Pharmaburst® 500, koprocesovani ekscipijens sa najvećim vrednostima elastične relaksacije (preko 20%), nešto slabijom tabletabilnošću i kompaktilnošću i izraženim porozitetom komprimata (20-30%), koji se sastojao iz krupnih (≈ 100 μm), glatkih, sfernih čestica ujednačene veličine u čiji sastav

ulazi silicijum-dioksid. Najniži kapacitet razblaženja pokazao je Ludiflash<sup>®</sup>, ekscipijens izrazite tabletabilnosti i kompaktilnosti, sitnih aglomerata čestica ( $\approx 70 \mu\text{m}$ ), za koje se pretpostavlja da zbog fragmentacije uzrokuju mali porozitet i veliku zateznu čvrstinu komprimata, čak i pri niskim pritiscima kompresije onemogućujući inkorporiranje većih udela lekovitih supstanci.

Direktno oblaganje čestica kofeina, odnosno paracetamola disperzijom polimera pH zavisne rastvorljivosti (Eudragit<sup>®</sup> EPO) u uređaju sa fluidizirajućim sistemom pokazalo se kao adekvatan pristup za dobijanje visokog prinosa obloženih čestica pogodne veličine (oko 73% čestica paracetamola, odnosno 80% čestica kofeina bilo je veličine 125-250  $\mu\text{m}$ ) za koje se očekuje dobra prihvatljivost od strane pacijenata. Inkorporiranje obloženih čestica lekovitih supstanci nije narušilo kritična svojstva kvaliteta ODT.

Rezultati *in vivo* procene efikasnosti maskiranja ukusa pokazali su viši stepen prihvatljivosti formulacija sa obloženim lekovitim supstancama u odnosu na uzorke sa neobloženim lekovitim supstancama uz dodatak arome. Rezultati *in vitro* procene maskiranja ukusa ispitivanih lekovitih supstanci ukazali su na sporije rastvaranje kofeina, odnosno paracetamola iz uzoraka sa obloženim česticama, u odnosu na ODT sa neobloženim česticama. Međutim iz svih uzoraka se tokom prvih 15 minuta ispitivanja rastvorilo više od 85% lekovite supstance, na osnovu čega se može zaključiti da oblaganje disperzijom na bazi Eudragit<sup>®</sup> EPO neće dovesti do značajnog uticaja na biološku raspoloživost i efikasnost ispitivanih formulacija. Uspostavljen je visok stepen korelacije između rezultata *in vitro* ispitivanja dispergovanja lekovitih supstanci iz ispitivanih preparata u maloj zapremini medijuma i rezultata dobijenih u *in vivo* studiji ( $r = 0,997$  za paracetamol, odnosno  $r = 0,970$  za kofein) što ukazuje na mogućnost primene predloženog modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma, kao zamene za *in vivo* ispitivanje efikasnosti maskiranja ukusa.

Rezultati ispitivanja oralno-disperzibilnih filmova su pokazali da mehanička svojstva (zatezna čvrstina, procenat elongacije, *Young*-ov modul, kompleksni modul) i raspadljivost, kao kritična svojstva kvaliteta ODF, u velikoj meri zavise od ispitivanih faktora formulacije (izbor hidrofilnog polimera i superdezintegratora, koncentracija plastifikatora i vrsta lekovite supstance). Izraženiji uticaj odabranih faktora formulacije uočen je u slučaju mehaničkih svojstava, u odnosu na raspadljivost oralno-disperzibilnih filmova. Nije bilo moguće uspostaviti kvantitativnu korelaciju između mehaničkih svojstava filmova i njihove raspadljivosti što ukazuje na kompleksan međusobni uticaj različitih komponenti formulacije. Dobijeni rezultati ukazuju da se najveće promene u fleksibilnosti uzoraka detektuju pri inkorporiranju plastifikatora; da na raspadljivost ODF, u najvećoj meri, utiče dodatak superdezintegratora (pri čemu se uočava produženo vremena dezintegracije) i da na vrednost zatezne čvrstine najviše utiče inkorporiranje lekovite supstance.

Na osnovu sveobuhvatne analize dobijenih rezultata, pokazano je da je HPC, kao polimer velike molekulske mase, pogodniji za izradu oralno-disperzibilnih filmova u poređenju sa PVA-PEG, s obzirom da omogućava inkorporiranje do 25% (m/m) različitih lekovitih supstanci, uz održavanje kratkog vremena raspadanja i prihvatljivih mehaničkih svojstava filmova, čime se obezbeđuje adekvatna manipulacija. Suprotno, uprkos kraćem vremenu raspadanja, filmovi sa PVA-PEG i kofeinom su pokazali izuzetno slaba mehanička svojstva koja su onemogućila odgovarajuće rukovanje.

Oscilatorna reološka merenja ukazala su na prisustvo stabilne strukturane polimerne mreže i predominantnu elastičnu prirodu ispitivanih uzoraka. Veće vrednosti kompleksnog modula dovedene su u vezu sa većom rigidnošću, odnosno manjom fleksibilnošću ispitivanih sistema. Iako nije bilo moguće uspostaviti kvantitativnu vezu između mehaničkih parametara određenih različitim metodama, sveobuhvatnom analizom rezultata uočeno je da se veća čvrstina (veće vrednosti zatezne čvrstine), manja istegljivost (manje vrednosti procenta elongacije) i manja fleksibilnost (veće vrednosti *Young*-ovog modula), uočeni u okviru testova istezanja, mogu dovesti u vezu sa većom rigidnošću uzoraka, izraženom višim vrednostima kompleksnog modula, dobijenim u okviru oscilatornih reoloških merenja.

Primena prostornog modela apsorpcije i tranzita lekovite supstance kroz usnu duplju (OCCAT™ model) omogućila je procenu obima intraoralne apsorpcije ispitivanih lekovitih supstanci iz oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika. Sprovedena je optimizacija modela u pogledu vremena zadržavanja preparata u ustima, obima apsorpcije kroz različite delove usne duplje i brzine protoka salive i pokazano da predviđeni obim apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena u usnoj duplji, pri bržem protoku salive (koji se očekuje usled prisustva preparata u ustima) iznosi svega 2-3% primenjene doze. Takođe je pokazano da pri bržem protoku salive razlike koje postoje između lekovitih supstanci u pogledu stepena jonizacije, rastvorljivosti i permeabilnosti, postaju manje izražene. *In silico* rezultati simulacije apsorpcije kofeina, odnosno ibuprofena iz pripremljenih oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika pokazali su da se primenom ispitivanih formulacija može postići biološka raspoloživost slična kao pri primeni konvencionalnih farmaceutskih oblika sa trenutnim oslobađanjem, uz odgovarajuće prednosti koje podrazumevaju jednostavniju primenu preparata i preciznije doziranje.

### **C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA DISERTACIJE SA PODACIMA IZ LITERATURE**

Oralno-disperzibilni farmaceutski oblici predstavljaju relativno nove farmaceutske oblike lekova razvijene s ciljem da se, nakon primene, u prisustvu ograničene količine medijuma u usnoj duplji, veoma brzo dezintegrišu i na taj način olakšaju uzimanje leka kod pacijenata koji imaju probleme sa gutanjem (deca, starije osobe, pacijenti sa izraženom disfagijom). Veliki izazov u razvoju ovih farmaceutskih oblika predstavlja optimizacija što kraćeg vremena raspadanja, sa jedne strane, i prihvatljive mehaničke otpornosti, sa druge strane, naročito u slučaju kada je u sastav formulacije potrebno inkorporirati visok udeo lekovitih supstanci. Iako se u literaturi mogu naći radovi u kojima je dat uporedni pregled performansi različitih koprocesovanih ekscipijenasa namenjenih direktnoj kompresiji oralno-disperzibilnih tableta (Brniak i sar., 2013; Moqbel i sar., 2017; Petrovick i sar., 2018; Stoltenberg i Breitzkreutz, 2011; Türkmen i sar., 2018), podaci o karakteristikama ekscipijenasa od značaja za dobijanje tableta kratkog vremena raspadanja i prihvatljivih mehaničkih svojstava, su prilično ograničeni. Disintequik™ ODT, kao relativno nov koprocesovani ekscipijens namenjen za direktnu kompresiju oralno-disperzibilnih tableta, nije bio predmet ispitivanja u do sada objavljenim studijama. Rezultati istraživanja ove doktorske disertacije u pogledu uticaja odabira ispitivanih koprocesovanih ekscipijenasa na zateznu čvrstinu, raspadljivost, vreme kvašenja i stepen apsorpcije medijuma su uporedivi sa prethodno publikovanim rezultatima (Brniak i sar.,

2013; Stoltenberg i Breitreutz, 2011; Türkmen i sar., 2018). Brniak i saradnici (2013) su pokazali da, čak i u niskim udelima u formulaciji (12,5 i 25% m/m), ibuprofen, kao model supstancu niske rastvorljivosti, najčešće utiče negativno na vreme raspadanja ODT. Jedini izuzetak uočen je u kombinaciji sa Pharmaburst<sup>®</sup> 500, što je i potvrđeno u ovoj doktorskoj disertaciji. Međutim, ni u jednoj dostupnoj studiji nije detaljno analiziran odnos između tabletnih svojstava koprosesovanih ekscipijenasa, osnovnih fizičko-hemijskih i farmaceutsko-tehnoloških karakteristika i kapaciteta razblaženja za lekovite supstance različitih karakteristika. Fizički pristupi maskiranju ukusa lekovitih supstanci, između ostalog, obuhvataju i oblaganje granula polimerima pH zavisne rastvorljivosti, koji treba da uspre/spreče oslobađanje lekovite supstance u ustima (Douroumis i sar., 2011; Nakano i sar., 2013). Međutim, oblaganjem granula dobijaju se, u najvećoj meri, čestice krupnije od 350 µm, za koje je pokazano da dovode do neprijatne senzacije, koja može narušiti komplijansu pacijenata (Douroumis i sar., 2011). Zbog toga su Guhmann i saradnici (2015) ispitivali efikasnost direktnog oblaganja čestica disperzijom na bazi Eudragit<sup>®</sup> EPO sa ciljem maskiranja njihovog neprijatnog ukusa i pokazali, da je u slučaju diklofenaka, lekovite supstance niske rastvorljivosti, moguće predloženim pristupom postići malu veličinu čestica uz adekvatno suprimiranje gorčine, bez uticaja na način oslobađanja lekovite supstance iz finalnog preparata. U okviru studija prikazanih u ovoj doktorskoj disertaciji, pokazano je da se ovim pristupom, uz primenu nešto većeg udela polimera može obezbediti visok prinos obloženih čestica visoko rastvorljivih supstanci (kofein i paracetamol) odgovarajuće veličine, čijim inkorporiranjem ne dolazi do narušavanja kritičnih svojstava kvaliteta ODT i negativnog uticaja na predviđeni stepen biološke raspoloživosti. Na osnovu uvida u dostupnu literaturu, uočen je nedostatak standardizovanih pristupa *in vivo* i *in vitro* proceni efikasnosti maskiranja ukusa. Zbog toga je razvoj odgovarajućih metoda za adekvatnu procenu ukusa, koje uzimaju u obzir veliku interindividualnu varijabilnost u proceni ukusa ispitanika (*in vivo* metoda), odnosno simuliraju, što je realnije moguće, uslove koji postoje u usnoj duplji (*in vitro* metoda) od velikog značaja. Pri razvoju *in vivo* metode za procenu efikasnosti maskiranja ukusa potrebno je razmotriti brojne faktore koji uključuju: odabir i obuku ispitanika; način određivanja granice gorčine; način primene preparata; vremenski trenutak u kojem se procenjuje ukus; kao i metodu kojom se ukus procenjuje (Pein i sar., 2014). U okviru sprovedene studije, naglašen je značaj obuke ispitanika kao mere za kontrolu varijabilnosti rezultata, s obzirom da u okviru objavljenih rezultata *in vivo* studija dostupnih u literaturi (Bora i sar., 2008; Yan i sar., 2010; Mady i sar., 2010), protokol nije obuhvatao i obuku ispitanika). Za *in vitro* procenu efikasnosti maskiranja ukusa najčešće je korišćeno praćenje kinetike oslobađanja lekovite supstance iz ispitivanih uzoraka, pri čemu su korišćene zapremine medijuma veće od 25 ml (Albertini i sar., 2004; Bora i sar., 2008; Cantor i sar., 2010; Pimparade i sar., 2015; Tokuyama i sar., 2009) što se ne može smatrati fiziološki relevantnim. Yan i saradnici (2010) su ispitivali koncentraciju rastvorene lekovite supstance nakon 60 s mućkanja u veštačkoj salivi zapremine 10 ml. Predložen modifikovan test dispergovanja lekovite supstance u maloj zapremini medijuma (10 ml), kao *in vitro* pristupa proceni efikasnosti maskiranja ukusa, obuhvatio je duže praćenje količine rastvorene lekovite supstance (tokom 5 minuta), radi dobijanja validnih rezultata. Pregledom literature uočava se odsustvo naučnih radova koji za cilj imaju uspostavljanje kvantitativne korelacije između *in vivo* i *in vitro* rezultata dobijenih prilikom procene efikasnosti maskiranja ukusa. U okviru doktorske disertacije, pokazano je, na primeru dve

različite lekovite supstance, uspostavljanje visokog stepena korelacije između *in vivo* i *in vitro* dobijenih rezultata, što ukazuje na odgovarajući dizajn/odabir eksperimentalnih uslova za sprovođenje ovih ispitivanja, kao i mogućnost da se predloženi *in vitro* pristup primeni kao zamena za *in vivo* studije.

Pregledom literature uočava se da je polivinilalkohol/polietilenglikol graft kopolimer dosta ispitivan kao sredstvo za formiranje filma prilikom izrade oralno-disperzibilnih filmova (Garsuch i Breitzkreutz, 2010; Sultana i sar., 2013). Za razliku od PVA-PEG, hidrokispropilceluloza velike molekulske mase nije do sada ispitivana kao potencijalni polimer za formiranje filma s obzirom da se očekuje da nastali filmovi pokazuju znatno produženo vreme dezintegracije (Borges i sar., 2015). Na osnovu rezultata publikovanih studija uočava se da je raspadljivost ODF u većoj meri kontrolisana odabirom polimera, nego karakteristikama model supstanci (Garsuch i Breitzkreutz, 2010; Takeuchi i sar., 2018), što je potvrđeno i u sprovedenoj studiji. Iste istraživačke grupe su pokazale da se, nezavisno od rastvorljivosti ispitivanih model supstanci, uočava evidentno produženje vremena raspadanja ODF sa inkorporiranim lekovitim supstancama u odnosu na odgovarajuće placebo uzorke, što je takođe uočeno i u sprovedenoj studiji kandidata. Međutim, Visser i saradnici (2015a) su pokazali da dodatak rastvorljivih supstanci kao što su enalapril-maleat i prednizolon dinatrijum-fosfat skraćuje vreme raspadanja filmova, dok slabije rastvorljiv diazepam ne dovodi do statistički značajnog uticaja na raspadljivost ODF pripremljenih sa hipromelozom. Smatra se da je dodatak plastifikatora neophodan kako bi se formulisali ODF zadovoljavajućih mehaničkih karakteristika. Visser i saradnici (2015b) su pokazali da, u slučaju primene glicerola kao plastifikatora, sa porastom njegovog udela (10-30% (m/m) u odnosu na sadržaj hidrofilnog polimera), u formulaciji filmova na bazi hipromeloze niskog viskoziteta, opadaju vrednosti zatezne čvrstine i stepena elongacije, ali i vreme dezintegracije. Brniak i saradnici (2015) su pokazali da povećanje udela glicerola (25-30% (m/m)) u odnosu na sadržaj hidrofilnog polimera) prouzrokuje porast u zateznoj čvrstini i elongaciji filmova na bazi istog polimera, što ukazuje da na performanse plastifikatora utiče i odabir drugih ekscipijenasa u formulaciji, odnosno da se učinak plastifikatora ne može razmatrati nezavisno od kompletnog sastava formulacije. U sprovedenoj studiji pokazano je da prisustvo glicerola i njegov udeo u formulaciji mogu na različite načine uticati na fleksibilnost i mehaničku otpornost filmova, u zavisnosti od karakteristika izabranog polimera. Analizom dostupne literature može se naći nekoliko radova u kojima je procenjivan uticaj različitih udela superdezintegratora na mehanička svojstva, raspadljivost i brzinu oslobađanja model supstanci iz ODF (Heer i sar., 2014; Lakshmi i sar., 2014; Mahesh i sar., 2010; Pechova i sar., 2018; Sagban i Ismail, 2014). Iako se očekuje da će ove pomoćne supstance pospešiti raspadljivost filmova, u literaturi su prikazani raznoliki i oprečni rezultati. Krospondon je u određenim studijama pokazao pozitivan efekat na raspadanje filma i oslobađanje model supstanci iz ODF (Heer i sar., 2014; Lakshmi i sar., 2014), dok je u drugim istraživanjima pokazano da njegovo inkorporiranje u formulaciju nije praćeno statistički značajnim uticajem na raspadljivost (Pechova i sar., 2018), ili je čak dovelo do produženog vremena dezintegracije (Sagban i Ismail, 2014), što ukazuje da se njegovi efekti ne mogu razmatrati nezavisno od ostalih konstituenasa. Kalcijum-silikat, kao neubreće sredstvo za raspadanje, nije do sada ispitivan u formulaciji ODF. S obzirom da je u sprovedenoj studiji inkorporiranje superdezintegratora u većini slučajeva bilo praćeno sporijom dezintegracijom ispitivanih uzoraka, dobijeni rezultati ukazuju da je neophodno analizirati svaki sistem pojedinačno



zbog velikog međusobnog uticaja svih konstituenasa filma. U okviru dostupne literature, za mehaničku karakterizaciju polimernih filmova su uglavnom primenjivani testovi istezanja, te pregledom literature nisu pronađeni radovi u kojima je ispitivana mogućnost primene oscilatornih reoloških merenja sa ciljem procene mehaničkih svojstava čvrstih oralno-disperzibilnih filmova.

Fiziološki zasnovan farmakokinetički model apsorpcije i tranzita lekovite supstance kroz usnu duplju (*OCCAT™*) nije do sada primenjivan s ciljem procene i predviđanja obima apsorpcije lekovite supstance nakon intraoralne primene oralno-disperzibilnih tableta. Xia i saradnici (2015) su, primenom navedenog modela, procenjivali obim intraoralne apsorpcije zoplidema iz sublingvalnih tableta. S obzirom da se oralno-disperzibilni farmaceutski oblici u ustima zadržavaju znatno kraće vreme u odnosu na druge intraoralne preparate, kritički je razmotren uticaj karakteristika lekovite supstance, kao i različitih fizioloških uslova na oslobađanje i obim intraoralne apsorpcije izabranih model supstanci.

Rezultati istraživanja sprovedenih u okviru ove doktorske disertacije temelje se na prethodno objavljenim rezultatima drugih istraživača, komplementarni su sa njima i pružaju doprinos daljem razumevanju i optimizaciji oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.

## Literatura

1. Bora D, Borude P, Bhise K. Taste masking by spray-drying technique. *AAPS PharmSciTech*. 2008; 9(4): 1159–1164.
2. Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. *J Control Release*. 2015; 206: 1–19.
3. Brniak W, Jachowicz R, Krupa A, Skorka T, Niwinski K. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol*. 2013; 18(2): 464–474.
4. Brniak W, Maślak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *Eur J Pharm Sci*. 2015; 75: 81–90.
5. Cantor SL, Khan MA, Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41(7): 1156–1164.
6. Douroumis DD, Gryczke A, Schminke S. Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(1): 141–151.
7. Garsuch V, Breitreutz J. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *J Pharm Pharmacol*. 2010; 62(4): 539–545.
8. Guhmann M, Preis M, Gerber F, Pöllinger N, Breitreutz J, Weitschies W. Design, development and in-vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015; 41(4): 540–551.
9. Heer D, Aggarwal G, Kumar SH. Development of fast dissolving oral films and tablets of cinnarizine: effect of superdisintegrants. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6(2): 186–191.

10. Lakshmi PK, Lavanya D, Ali MH. Effect of synthetic super disintegrants and natural polymers in the preparation of donepezil hydrochloride fast disintegration films. *Int. Curr. Pharm. J.* 2014; 3(3): 243–246.
11. Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, Yamasaki K, Iohara D, Ishiguro T, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. Enhancement of the aqueous solubility and masking the bitter taste of famotidine using drug/SBE- $\beta$ -CyD/povidone K30 complexation approach. *J Pharm Sci.* 2010; 99: 4285–4294.
12. Mahesh A, Shastri N, Sadanandam M. Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Curr Drug Deliv.* 2010; 7(1): 21–27.
13. Moqbel HA, El Meshad AN, El-Nabarawi MA. Comparative study of different approaches for preparation of chlorzoxazone orodispersible tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017; 43(5): 742–750.
14. Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm.* 2013; 446(1): 160–165.
15. Pechova V, Gajdziok J, Muselík J, Vetchý D. Development of orodispersible films containing benzydamine hydrochloride using a modified solvent casting method. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(6): 2509–2518.
16. Pein M, Preis M, Eckert C, Kiene FE. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review. *Int J Pharm.* 2014; 465(1): 239–254.
17. Petrovick GF, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 122: 137–145.
18. Pimparade MB, Morott JT, Park JB, Kulkarni VI, Majumdar S; Murthy SN, Lian Z, Pinto E, Bi V, Durig T, Murthy R, Shivakumar HN, Vanaja K, Kumar PC, Repka MA. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and *in vitro*–*in vivo* evaluations. *Int J Pharm.* 2015; 487: 167–176.
19. Preis M, Gronkowsky D, Grytzan D, Breitzkreutz J. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *J Pharm Pharmacol.* 2014; 66(8): 1102–1111.
20. Sagban TH, Ismail KY. Formulation and evaluation of orodispersible film of sildenafil citrate. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014; 6(2): 81–86.
21. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 78(3): 462–469.
22. Sultana F, Arafat M, Pathan SI. Preparation and evaluation of fast dissolving oral thin film of caffeine. *Int J Pharm Biol Sci.* 2013; 3(1): 153–161.
23. Takeuchi Y, Umemura K, Tahara K, Takeuchi H. Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018; 46: 93–100.
24. Tokuyama E, Matsunaga C, Yoshida K, Mifsud JC, Irie T, Yoshida M, Uchida T. Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products. *Chem Pharm Bull.* 2009; 57: 382–387.

25. Türkmen Ö, Şenyiğit ZA, Baloğlu E. Formulation and evaluation of fexofenadine hydrochloride orally disintegrating tablets for pediatric use. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018; 43: 201–210.
26. Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WL, Bretkreutz J, Frijlink HW. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations. *Int J Pharm.* 2015a; 478(1): 155–163.
27. Visser JC, Dohmen WM, Hinrichs WL, Bretkreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm.* 2015b; 485(1): 70–76.
28. Xia B, Yang Z, Zhou H, Lukacova V, Zhu W. Development of a novel oral cavity compartmental absorption and transit model for sublingual administration: illustration with zolpidem. *AAPS J.* 2015; 17: 631–642.
29. Yan YD, Woo JS, Kang JH, Yong CS, Choi HG. Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33(8): 1364–1370.

#### **D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO DISERTACIJE**

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije do sada su objavljeni u vidu tri rada u međunarodnim naučnim časopisima sa SCI liste (jedan rad kategorije M21 i dva rada kategorije M22), jednog rada objavljenog u domaćem časopisu, kao i većeg broja saopštenja na međunarodnim i domaćim naučnim skupovima štampanih u celini ili u izvodu. Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku.

##### **Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)**

1. **M. Drašković**, J. Djuriš, S. Ibrić, J. Parojčić. (2018) Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder Technol.* 326, 292-301. (IF 3.413)

##### **Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)**

2. **M. Drašković**, E. Turković, I. Vasiljević, K. Trifković, S. Cvijić, D. Vasiljević, J. Parojčić. (2020) Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films. *J Drug Deliv Sci Technol.* [doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101614](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101614), (rad prihvaćen za štampu). (IF 2.606)
3. **M. Drašković**, Đ. Medarević, I. Aleksić, J. Parojčić. (2017) In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 43(5), 723-731. (IF 2.367)

### **Radovi objavljeni u domaćim časopisima (M52)**

1. **M. Drašković**, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić. (2018) Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta i filmova. Arh farm. 68, 839-859.

### **Radovi saopšteni na međunarodnim skupovima štampani u celini (M33):**

1. **M. Drašković**, I. Vasiljević, K. Trifković, D. Vasiljević, J. Parojčić. Influence of plasticizer and superdisintegrants on disintegration and mechanical properties of hydroxypropyl cellulose based orodispersible films. 11<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Spain/Granada, March 2018, Poster number 83.
2. **M. Drašković**, I. Vasiljević, L. Docci, D. Vasiljević, J. Parojčić, D. Medarević. Orodispersible films: an investigation into relationship between viscoelastic properties and disintegration. 2<sup>nd</sup> European Conference on Pharmaceutics, Poland/Krakow, April, 2017.
3. **M. Drašković**, I. Vasiljević, E. Turković, D. Vasiljević, V. Radojević, J. Parojčić. An investigation into mechanical and disintegration properties of orodispersible films prepared with different polymers. 11<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Serbia/Belgrade, September 2016.
4. **M. Momčilović**, N. Cvetković, Dj. Medarević, S. Cvijić, J. Parojčić. An investigation into the effect of drug load and tablet diameter on the characteristics of orodispersible tablets prepared with Disintequik<sup>TM</sup> ODT. 10<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Slovenia/Portorož, September 2014, Farmaceutski vestnik, pp. 168-170

### **Radovi saopšteni na međunarodnim skupovima štampani u izvodu (M34):**

1. **M. Momčilović**, Dj. Medarević, J. Parojčić. Evaluation of efficiency of fluidized-bed coating approach for caffeine taste masking. 6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences Strategies to Improve the Quality and Performance of Modern Drug Delivery Systems, Finland/Helsinki, September 2015, Abstract book, p 72.
2. **M. Momčilović**, I. Vasiljević, E. Turković, N. Cvetković, J. Parojčić. An investigation into the effect of drug load, tablet size and co-processed excipients on orodispersible tablet characteristics. The Second Congress of Pharmacists of Montenegro with the International Participation, Montenegro/Budva, May 2015, Abstract book pp. 237-238.

### **Radovi saopšteni na nacionalnim skupovima štampani u izvodu (M64):**

1. **M. Drašković**, E. Turković, J. Đuriš, J. Parojčić. Formulacija i optimizacija oralno-disperzibilnih tableta izrađenih direktnom kompresijom sa visokim udelom aktivne supstance. VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd/Srbija, oktobar 2018. Arh farm. 68, 348-349.

## E. ZAKLJUČAK – OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Rezultati sprovedenih istraživanja ukazuju na brojne i kompleksne faktore od kojih zavise kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova.

Primenom savremenih metoda dinamičke analize kompakcije i teorije perkolacije, u kombinaciji sa detaljnom farmaceutsko-tehnološkom i fizičko-hemijskom karakterizacijom ispitivanih koprosesovanih ekscipijenasa i njihovih komprimata izrađenih sa različitim udelima izabranih model lekovitih supstanci, omogućeno je mehanističko razumevanje veze između tabletnih karakteristika ispitivanih ekscipijenasa i njihovog uticaja na raspadljivost i zateznu čvrstinu kao kritične atribute kvaliteta oralno-disperzibilnih tableta sa visokim udelom lekovitih supstanci. Visok stepen korelacije uspostavljene između rezultata ispitivanja efikasnosti maskiranja ukusa leka *in vitro* i *in vivo* omogućava primenu modifikovanog testa dispergovanja u maloj zapremini medijuma kao zamenu za *in vivo* studije u panelu ispitanika.

Rezultati dobijeni sveobuhvatnom karakterizacijom oralno-disperzibilnih filmova pokazali su da se primenom polimera velike molekulske mase (hidroksipropilceluloza, Klucel® GF) mogu izraditi filmovi sa visokim udelom (25% (m/m)) različitih lekovitih supstanci, uz postizanje kratkog vremena raspadanja i prihvatljivih mehaničkih svojstava. Pokazano je da dodatak superdezintegratora ne dovodi do poboljšanog raspadanja, ali može značajno uticati na mikrostrukturu i, posledično, mehanička svojstva ispitivanih oralno-disperzibilnih filmova. Pored rezultata dobijenih primenom uobičajenih testova istezanja, dodatni uvid u mikrostrukturu ispitivanih filmova i razumevanje njihovih mehaničkih svojstava postignuto je primenom oscilatornih reoloških merenja što predstavlja značajan naučni doprinos ovog rada i predstavlja smernicu za dalja istraživanja.

Kritički pristup proceni uticaja različitih fizioloških parametara i karakteristika lekovite supstance na obim intraoralne apsorpcije leka nakon primene oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sproveden primenom fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela tranzita i apsorpcije lekovite supstance kroz usnu duplju (OCCAT™) ukazao je na zanemarljiv obim apsorpcije leka u usnoj duplji i ukupnu biološku raspoloživost uporedivu sa konvencionalnim farmaceutskim oblicima sa trenutnim oslobađanjem.

Prikazani rezultati predstavljaju značajan doprinos uspostavljanju jedinstvene baze podataka/ekspertskog sistema za razvoj formulacije oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika lekova zasnovan na mehanističkom razumevanju složenih odnosa između karakteristika primenjenih ekscipijenasa, izabranih model supstanci i kritičnih svojstava kvaliteta gotovog leka.

## F. PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Korišćenjem programa iThenticate u Univerzitetској biblioteci Svetozar Marković, Beograd završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za *Similarity index* iznosi 9% i posledica je podudarnosti ličnih imena, citata, reči korišćenih u opisu metodologije, uobičajenih fraza koje se koriste u opisu rezultata istraživanja, kao i publikovanih rezultata istraživanja kandidata. Najveći obim podudaranja uočen je sa

tekstom preglednog rada koji je, kao deo iz doktorske disertacije, objavljen u časopisu Arhiv za farmaciju (68, 839-859, 2018) pod nazivom „Farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih tableta i filmova“. Na osnovu navedenog, može se zaključiti da je priložena doktorska disertacija kandidata mag. farm. Milice Drašković originalno naučno delo.

#### **G. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija kandidata mag. farm. Milice Drašković, pod nazivom „Formulacija i karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa visokim udelom lekovitih supstanci - doprinos mehanističkom razumevanju sistema“, čija je izrada odobrena na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka na Univerzitetu u Beogradu održanoj 15.9.2016. godine, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, zadovoljavajuće osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji, i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela. Navedeno je potkrepljeno objavljivanjem rezultata doktorske disertacije u okviru tri rada u međunarodnim časopisima sa SCI liste i jednog preglednog rada u časopisu nacionalnog značaja. Komisija, stoga, sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom „Formulacija i karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa visokim udelom lekovitih supstanci - doprinos mehanističkom razumevanju sistema“ i kandidatu mag. farm. Milici Drašković odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 26.2.2020. godine

**Članovi Komisije**

---

Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor, mentor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

---

Dr sc. Ivana Aleksić, docent  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

---

Dr sc. Vesna Radojević, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Tehnološko-metalurški fakultet