

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У  
БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ –  
ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 23.06.2022. године, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Маријане Маџаревић, под насловом

*3Д штампање таблета поступцима фотополимеризације и селективног ласерског синтеровања: развој и оптимизација процеса*

Ментор: др сц. Светлана Ибрић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Комисија у саставу:

1. Др сц. Јелена Паројчић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
2. Др сц. Јелена Ђуриш, ванредни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
3. Др Ненад Филиповић, редовни професор, Универзитет у Крагујевцу - Факултет инжењерских наука

прегледала је приложену дисертацију и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи извештај:

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под називом *3Д штампање таблета поступцима фотополимеризације и селективног ласерског синтеровања: развој и оптимизација процеса* садржи шест поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Експериментални део, 4. Закључак, 5. Литература и 6. Прилози. У оквиру докторске дисертације, на њеном почетку, приложен је сажетак на српском и енглеском језику, а на крају су одговарајући прилози докторској дисертацији: списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, кратка биографија кандидата, и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације.

Дисертација је написана на 125 страна (почевши од увода, закључно са пописом литературних референци) јасним и прегледним стилем и садржи 46 слика/графика и 22 табеле. Преглед литературе садржи 172 навода.

**Увод** садржи 5 поглавља (са одређеним подпоглављима), у којима су јасно наведене информације релевантне за предмет проучавања докторске дисертације. У првом делу увода описан је поступак 3Д штампе и дат је приказ заступљених технологија 3Д штампе по систематизацији ИСО/АСТМ. У другом делу дат је осврт на то које су предности и који су изазови примене технологије 3Д штампе у изради/производњи лекова. Трећи део увода описује фотополимеризационе технике 3Д штампе и даје преглед досадашњих истраживања у области примене фотополимерационих технологија у штампи лекова. У четвртм делу увода описан је поступак рада СЛС штампача. Приказана су тренутна сазнања о значајним процесним параметрима и карактеристикама материјала. Дат је детаљан литературни преглед досадашњих истраживања у области примене селективног ласерског синтеровања у штампи лекова. У петом поглављу су описани напредни концепти у анализи података са посебним освртом на вештачке неуронске мреже и стабло одлучивања. Дати су литературни примери примене напредних концепата у 3Д штампи.

Литературни наводи у уводу су савремени и потврђују актуелност теме ове докторске дисертације.

**Циљеви истраживања** су јасно и прецизно дефинисани. Свеукупни циљ истраживања ове докторске дисертације је развој и оптимизација формулација и процеса 3Д штампе у изради таблета поступцима фотополимеризације и селективног ласерског синтеровања применом напредних алата за анализу података. Циљеви су подељени у три сегмента. Први сегмент је испитивање утицаја формулационих фактора на критичне карактеристике квалитета таблета добијених поступком ЛЦД 3Д штампе. Затим је циљ да се применом вештачких неуронских мрежа изврши оптимизација формулације и предвиђање кинетике ослобађања ибупрофена као циљне карактеристике квалитета таблета. Други сегмент је био испитивање утицаја времена експозиције као процесне променљиве на карактеристике ибупрофен ЛЦД таблета. Након увида у утицај времена експозиције, циљ је био прилагођавање таласне дужине ЛЦД штампача карактеристикама формулације. Трећи сегмент је био испитивање могућности примене СЛС технологије штампе у изради таблета. Применом техника машинског учења је био испитан утицај кључних фактора формулације и параметара процеса на принтабилност и карактеристике добијених таблета. Активности усмерене ка остваривању наведених циљева су организоване у три фазе експерименталног рада.

**Експериментални рад** је приказан кроз три целине. Свака целина садржи детаљно описане материјале и методе који су коришћени у истраживачком раду, након чега су приказани резултати и дискусија.

У првој фази испитана је могућност штампања (принтабилност) таблета ибупрофена применом ЛЦД 3Д штампача. ПЕГДА, ПЕГ400 и вода су изабрани као основне компоненте формулације. Као фармаколошки безбедан фотоиницијатор примењен је рибофлавин, а ибупрофен је изабран као модел активна супстанца. Како би се стекао увид у подешавање параметара штампе на основу састава формулације, извршено је прелиминарно испитивање са циљем добијања сазнања о параметрима штампе који омогућавају успешну принтабилност. Применом екперименталног дизајна одређен је састав формулација за даљи ток екперименталног рада. Након успешне штампе извршена је карактеризација добијених таблета у погледу димензија, масе, механичких

карактеристика, физичког стања ибупрофена, садржаја ибупрофена и његове стабилности током ЛЦД штампе, као и обима и профила ослобађања. Технике експерименталног дизајна и вештачких неуронских мрежа су примењене како би се разјаснила комплексна веза између састава формулације, параметара штампе и карактеристика добијених таблета. Затим је извршена оптимизација ЛЦД штампе и предвиђање брзине ослобађања ибупрофена као циљне карактеристике квалитета таблета израђених овом технологијом

У другој фази је испитан утицај времена експозиције и таласне дужине, као процесних параметара, на карактеристике ЛЦД 3Д таблета. Најпре је утицај времена експозиције испитан на формулацијама прве фазе. Затим је извршена евалуација ових утицаја на три нове формулације. Једна је садржала висок удео ПЕГДА, друга висок удео ПЕГ400, а трећа висок удео воде. Урађена су опсежна физичко-хемијска и фармацеутско-технолошка карактеризација израђених таблета уз статистичку обраду података. На основу резултата спектралне анализе формулација извршена је модификација штампача, тачније замена оригиналног ЛЕД светла. Циљ промене ЛЕД светла је био да се процес штампе убрза. Након тога извршена је детаљна анализа утицаја таласне дужине на карактеристике добијених таблета. Истраживања овог типа нису до сада била описана у литератури.

Фокус треће фазе експерименталног рада је био примена селективног ласерског синтеровања у изради таблета ирбесартана. Како би се комерцијални СЛС штампач прилагодио употреби за штампање таблета извршене су техничке модификације коморе и резервоара за прашак. Испитан је ефекат густине енергије (ЕД) и фактора формулације на могућност штампања и карактеристике СЛС ирбесартан таблета. Густина енергије (ЕД) је параметар који омогућава поређење резултата добијених применом различитих СЛС штампача. Корелација између фактора формулације, ЕД и могућности штампања је анализирана применом модела стабла одлучивања. Затим је извршена физичко-хемијска и фармацеутско-технолошка карактеризација добијених СЛС таблета. У овој фази су применом напредне технике за анализу података идентификовани формулациони фактори и процесни параметри који утичу на принтабилност и на карактеристике СЛС таблета.

У свакој фази експерименталног рада изнети су **резултати и дискусија**. Резултати су представљени прегледно и систематично, а кроз дискусију је извршено поређење

добијених резултата са релевантим литературним подацима и изнета су сопствена тумачења кандидата.

У поглављу **Закључак** наведени су најзначајнији закључци који произилазе из резултата истраживања и који су у складу са постављеним циљевима рада.

У поглављу **Литература** наведене су 172 референце, цитиране Харвардским стилем.

## 2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У складу са експерименталним планом, резултати ове докторске дисертације подељени су у три целине, и тако су изнети и тумачени.

У првој фази експерименталног рада најпре је утврђено време експозиције које омогућава успешну штампу ЛЦД ибупрофен таблета. Закључак прелиминарне фазе истраживања и прегледа литературних података указао је да је са већим уделом воде у формулацији потребно дуже време експозиције. Међутим, за сваку формулацију било је неопходно прилагођавање параметара штампе у зависности од њеног састава. Димензије добијених таблета су биле сличне димензијама 3Д модела, међутим, са повећањем садржаја воде дошло је до повећање дијаметра таблета. Испитивањем утицаја фактора формулације и процесних параметара на карактеристике ЛЦД 3Д таблета дошло се до закључка да садржај ПЕГДА у формулацији остварује позитиван утицај на отпорност таблета на ломљење, али су утицаји осталих фактора сложени и нелинеарни. Добијене таблете су показале продужено ослобађање ибупрофена. Најбрже ослобађање ибупрофена ( $90,72 \pm 5,06\%$ ) током 8h је уочено код таблета формулације која је имала највећу концентрацију ПЕГ 400 (54,6%), док је најспорије ослобађање ибупрофена ( $38,04 \pm 1,41\%$ ) уочено код таблета Ф8 које су имале најнижу концентрацију ПЕГ 400 (10%) и високу концентрација ПЕГДА (58,1%). Због уочених комплексних утицаја фактора формулације и процесних параметара на ЛЦД 3Д таблете примењене су две различите неуронске мреже развијене уз коришћење два комерцијално доступна софтвера. Неуронску мрежу 1 су чиниле три улазне, пет излазних јединица и осам скривених неурона распоређених у једном скривеном слоју. Неуронску мрежу 2 су чиниле четири улазне, четири излазне јединице и

пет скривених слојева. У оптимизацији процеса ЛЦД штампе коришћена је комбинована примена техника експерименталног дизајна и вештачких неуронских мрежа. Добијен је састав оптималне формулације: ПЕГДА 30%, ПЕГ 400 52,89%, вода 12,02%, рибофлавин 0,10% и ибупрофен 5,00%. На основу ДСЦ термограма закључено је да је ибупрофен у ЛЦД таблетама оптималне формулације присутан у аморфном облику или да је растворен у полимерном матриксу. Након поређења експерименталних и предвиђених вредности брзине ослобађања ибупрофена у одговарајућим временским тачкама из оптималне формулације, коефицијент детерминације  $R^2$  је износио 0,9811 (неуронска мрежа 1) и 0,9960 (неуронска мрежа 2). На основу фактора сличности  $f_2$  (неуронском мрежа 1:  $f_2=52,15$ , неуронска мрежа 2:  $f_2= 44,91$ ) закључено је да је профил брзине ослобађања ибупрофена предвиђен неуронском мрежом 1 сличан експериментално добијеном профилу ослобађања.

Други део експерименталног рада даје детаљан увид у утицај времена експозиције и таласне дужине као процесних променљивих на карактеристике ибупрофен ЛЦД таблета. Спектралном анализом уочено је да се максимална апсорбанца испитиваних формулација јавља на 444 nm због чега је након извршеног штампања са оригиналним ЛЕД светлом штампача (ЛЕД 405 nm) извршена штампа применом ЛЕД светла 450 nm. На овај начин процес штампе је убрзан. Време штампе је са првобитних 6 до 8 h смањено на 2 h. Испитивањем тачности димензија утврђено је да повећање времена експозиције доводи до промене димензије таблета, зато је важно користити најмање време експозиције потребно за штампање. Највеће одступање у димензијама таблета у односу на задати 3Д модел је уочен код формулација са већим уделом воде. Штампање применом видљивог светла је побољшало тачност димензија. Резултати ФТ-ИР анализе и дифракције X-зрака су показали да је ибупрофен био присутан у аморфном стању у испитиваним таблетама, без уочених интеракција са другим компонентама у формулацији, што доводи до закључка да је до преласка из кристалног у аморфни облик дошло током процеса штампе и да време експозиције и таласна дужина нису имали утицај на физичко стање ибупрофена. Тест пенетрације је примењен са циљем испитивања чврстине таблета. Резултати су указали на то да време експозиције није имало утицаја на чврстину таблета. Штампом под видљивом делом спектра настале су нешто мекше таблете, највероватније због непотпуне полимеризације која је уочена код ових таблета, али ова разлика није била статистички

значајна ( $p > 0,05$ ). ХПЛЦ анализа је потврдила да није дошло до деградације активне супстанце током ЛЦД 3Д штампе. Све таблете произведене помоћу ЛЦД 3Д штампача показале су продужено ослобађање ибупрофена при чему се ибупрофен ослобађа процесом дифузије. На основу вредности коефицијента детерминације ( $R^2$ ) модел који најбоље описује ослобађање ибупрофена из испитиваних ЛЦД 3Д таблета је *Korsmayer-Peras* модел. Све таблете су након испитивања брзине ослобађања остале интактне, а поларизационом светлосном микроскопијом је анализиран пресек таблета пре и након извршеног теста. Резултати су јасно указали да се ибупрофен из таблета добијених коришћењем ЛЕД диода 450 nm ослобађа брже у односу на таблете добијене применом ЛЕД диоде 405 nm. Извршено је поређење профила ослобађања ибупрофена из таблета исте формулације добијене штампом помоћу два различита ЛЕД светла. Израчуната вредност фактора сличности указала је на значајне разлике у профилима ослобађања ибупрофена из анализираних таблета. Ово указује на изузетан значај таласне дужине светлости којом се врши полимеризација и њеног утицаја на карактеристике квалитета таблета.

Резултати треће фазе експерименталног рада недвосмислено су указали на могућност примене СЛС 3Д штампача у изради ирбесартан таблета. Параметри штампања су испитани методом покушаја и грешке, варирањем температуре штампе и брзине ласера. Током једног циклуса штампе, било је могуће одштампати 10 таблета. Време потребно за штампање једног сета таблета износило је 17 мин и 51 с, што представља значајно брже штампање у поређењу са фотополимеризационом технологијом коришћеном у прве две фазе истраживачког рада. Испитиване формулације су окарактерисане у погледу расподеле величине честица и проточности. Формулације са манитолом као основним ексципијенсом су показале одличну проточност, међутим те формулације нису биле принтабилне, па су због тога искључене из даљих истраживања. ХПМЦ Е3 се показала као одличан ексципијенс за СЛС штампу. Испитивања величине честица и проточности нису могла да дају јасне одговоре на питање шта утиче на принтабилност ХПМЦ смеша, и због тога је примењена методологија стабла одлучивања. Најважнији фактори који су утицали на принтабилност, према развијеном стаблу одлучивања, били су садржај кросповидона и густина енергије (ЕД). На основу добијеног стабла одлучивања, уколико је садржај кросповидона већи од 3,5% формулација је принтабилна. Ако је садржај мањи од 3,5%

сагледава се примењен ЕД. Ако је ЕД мањи од  $0,615 \text{ J/mm}^3$ , формулација није принтабилна. У супротном, потребно је размотрити садржај ХПМЦ-а. На СЕМ микрографијама уочене су интерчестичне поре које су биле израженије код таблета које су добијене повећањем брзине ласера, јер је код ових таблета смањен процес синтеровања. ФТ-ИР анализа је показала да није дошло до интермолекулских интеракција у испитиваним формулацијама и таблетама. На основу ДСЦ анализе закључено је да се ирбесартан налази у аморфном облику у добијеним таблетама. Излагање смеша повишеној температури и ласерском зрачењу током процеса штампања је наведен као разлог појаве ирбесартана у аморфном облику у СЛС таблетама. Фармацеутско-технолошка испитивања су довела до закључка да фактори формулације и параметри процеса утичу на карактеристике добијених таблета, али је неопходно појединачно размотрити сваку формулацију. Време распадања СЛС 3Д штампаних таблета је износило од 90 до 1510 s а ЕД је остварио позитиван утицај на време распадања. Уочен је и позитиван ефекат ЕД на масу таблета. Међутим, утицај ЕД је значајно мањи код формулација које су садржале лактозу монохидрат. Таблете формулација које су садржале ХПМЦ и лактозу монохидрат су постигле комплетно ослобађање ирбесартана за мање од 30 минута. Интересантно запажање је да додаток кросповидона није довео до бржег ослобађања ирбесартана, чак напротив, ослобађање ирбесартана је смањено. Сматра се да је до овога дошло јер је температура топљења кросповидона блиска примењеној температури штампе што је највероватније довело до топљења кросповидона и последично ефикаснијег процеса синтеровања. Уочено је да се са повећањем брзине ласера и, последично, смањењем ЕД остварује повећање брзине ослобађања ирбесартана, међутим, код формулација са лактозом монохидрат утицај ЕД је био мањи. Израчунате вредности дифузионог експонента су биле у опсегу од 0,45 до 0,89, што указује на то да се ирбесартан ослобађао комбинованим механизмом дифузије и ерозије, односно такозваним аномалним транспортним механизмом.

### **3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ**



Интересовање истраживача за област 3Д штампе лекова се значајно повећава од 2015. године када је одобрен први лек добијен 3Д технологијом, Spritam® (*Aprecia Pharmaceuticals, LLC*). У области развоја фармацеутских облика највећу пажњу привлаче техника депоновања истопљеног филамента [1–3], фотополимеризациона 3Д штампа [4–6] и селективно ласерско синтеровање [7,8]. Фотополимеризационе технологије су погодне за производњу чврстих дозираних облика зато што се активна супстанца може помешати са фотополимером пре штампе, а након штампе она се налази у очврслом матриксу [5,9]. Истраживања у области примене фотополимеризационих технологија у штампи лекова су усмерена ка испитивању утицаја фактора формулације и процесних параметара на карактеристике добијених таблета [5,6], испитивању утицаја геометријског облика на ослобађање лековите супстанце [9], штампање таблета са више активних супстанци [10,11].

Селективно ласерско синтеровање привлачи велику пажњу истраживача зато што се не користе растварачи, штампа се релативно великом брзином у поређењу са осталим методама и ова врста 3Д штампе омогућава добијање таблета високе порозности [12]. Истраживања су усмерена на израду и испитивање оралних и дозираних облика са тренутним и модификованим ослобађањем [13], штампању минипринтлета [7], таблета жироидне структуре [14], орално-дисперзибилних таблета [15], као и на разумевању формулационих и процесних параметара и оптимизацији формулације таблета применом методологије површине одговора [16]. Избор материјала и дефинисање његових пожељних карактеристика представљају највећи изазов СЛС штампе [17].

Да би се добио дозирани облик жељених карактеристика неопходно је потпуно разумевање процеса штампе, од избора материјала до процесних параметара. У досадашњем процесу развоја 3Д штампаних лекова најчешће се користио приступ покушаја и грешке. Међутим 2020. године почињу да се објављују радови који комбинују технике машинског учења и 3Д штампе [18]. Примена напредних концепата у анализи података може да помогне у идентификацији оптималних решења. На овај начин се може убрзати пут имплементације 3Д штампе у производњи лекова, али и смањити трошкови и потрошња ресурса [18]. Одређени сегменти ове докторске дисертације посвећени су примени техника машинског учења у развоју и оптимизацији процеса 3Д штампе дајући допринос разумевању ових процеса.

У процесу испитивања примене фотополимеризационе ЛЦД 3Д штампе ПЕГДА је коришћен као фотополимер. Овај фотополимер су користили и други истраживачи [11,19,20] али су примењивали друге штампаче, најчешће стереолитографске. Такође је у више радова запажено да таблете добијене коришћењем ПЕГДА као фотополимера остају интактне након испитивања брзине ослобађања активне супстанце [5,21]. Најчешћи механизам ослобађања активних супстанци из ПЕГДА матрикса је дифузија, што је показано и у оквиру резултата ове докторске дисертације. *Martinez* и сарадници су дошли до закључка да је ослобађање најспорије код формулације која не садржи воду и повећава се са повећањем садржаја воде [6]. Међутим ова јасна корелација није уочена у првој фази истраживачког рада, а као могући разлог наводи се употребљен штампач. *Martinez* и сарадници су користили стереолитографски штампач и исте процесне параметре за све формулације, међутим у овој докторској дисертацији је време експозиције подешавано за сваку формулацију. До сада нису публиковани радови који примењују вештачке неуронске мреже у циљу разјашњавања утицаја формулационих и процесних параметара на карактеристике ЛЦД таблета, у чему се огледа научни допринос ове докторске дисертације.

Испитивања физичког стања ибупрофена у таблетама добијеним ЛЦД 3Д штампом су указала да се ибупрофен налази у аморфном облику. Литературни подаци указују на то да се и друге активне супстанце могу наћи у аморфном облику у ПЕГДА матриксу - аминосалицилна киселина и парацетамол [19]; атенолол, амлодипин и хидрохлоротиазид [11]; аспирин, напроксен и хлорамфеникол [10]. *Хи* и сарадници су забележили интеракцију ПЕГДА и амлодипина [11] и указали на значај испитивања компатибилности ексципијенаса и активних супстанци и у 3Д штампи лекова. ФТ-ИР анализа у овој докторској дисертацији сугерише да није дошло до интеракције ибупрофена и ПЕГДА.

Ова докторска дисертација даје допринос у погледу сагледавања начина прилагођавања фотополимеризационе 3Д штампе изради лекова. У досадашњим истраживањима нису рађене модификације штампача на основу карактеристика формулације. Испитивањем апсорпционих карактеристика формулације дошло се до закључка да би било погодније применити ЛЕД светло 450 nm у односу на оригинално ЛЕД 405 nm светло штампача. Резултати су показали да се на овај начин процес штампе убрзао. Време потребно за штампу таблета применом ЛЕД 405 nm је износило 6 до 8 сати, док је применом ЛЕД 450

nm штампа била остварљива за много краће време. Фармацеутско-технолошка карактеризација је указала на то да промена ЛЕД светла утиче на карактеристике добијених таблета: одступање од задатих димензија је смањено, а брзина ослобађања активне супстанце је повећана.

У прегледном раду *Gueche* и сарадника је наведено да у 13 од 14 прегледаних радова чија је тема била примена СЛС штампе у изради фармацеутских облика је примењен Sintratec СЛС штампач [17]. Овај штампач је коришћен и у трећој фази експерименталног рада. Принтабилност и шта утиче на њу је једно од првих питања које се намеће истраживачима у овој области. У неколико радова су приказани прелиминарна испитивања која су изведена са циљем одређивања параметара штампе [8,16,22,23], у осталим радовима су параметри штампе наведени без детаљних информација како су одређени. Принтабилност је био фокус треће фазе експерименталног рада чиме је дат допринос проширењу сазнања у овој области. У анализи података је примењено стабло одлучивања. Ово није први пут да се стабло одлучивања примењује у анализи података у 3Д штампи. Ђурановић и сарадници су применили ову методу у ФДМ штампи [24], међутим, нема података у литератури да је стабло одлучивања примењено у СЛС штампи.

Резултати микроскопске анализа добијених таблета су у складу са литературним подацима, повећање брзине ласера и последично смањење густне енергије доводи до појаве учесталијих интерчестичних пора [13]. Ирбесартан је био присутан у аморфном облику услед повишене температуре процеса и ласерског зрачења, па тако и други аутори наводе присуство активне супстанце у аморфном облику код овог типа таблета [7,25].

Кросповидон је употребљен у СЛС штампи таблета са циљем повећања брзине ослобађања активне супстанце, међутим, дошло се до изненађујућих резултата. Кросповидон није остварио утицај као дезинтегратор, напротив, брзина ослобађања је смањена, а као могући разлог наводи се побољшан процес синтеровања јер је температура топљења кросповидона блиска температури на којој су штампане таблете. Међутим, кросповидон је остварио значаја утицај на принтабилност. Према развијеном стаблу одлучивања садржај кросповидона је препознат као најзначајнији фактор. Како је ово први пут да је кросповидон употребљен у СЛС штампи таблета, добијени резултати нису могли бити упоредо анализирани са публикованим радовима, због чега ова дисертација проширује сазнања о примени кросповидона у СЛС штампи.

## Литература

1. Alhijaj, M.; Nasereddin, J.; Belton, P.; Qi, S. Impact of processing parameters on the quality of pharmaceutical solid dosage forms produced by fused deposition modeling (FDM). *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 1–21, doi:10.3390/pharmaceutics11120633.
2. Pereira, G.G.; Figueiredo, S.; Fernandes, A.I.; Pinto, J.F. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 795, doi:10.3390/pharmaceutics12090795.
3. Okafor-Muo, O.L.; Hassanin, H.; Kayyali, R.; ElShaer, A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J. Pharm. Sci.* **2020**, *109*, 3535–3550, doi:10.1016/j.xphs.2020.08.029.
4. Xu, X.; Awad, A.; Robles-Martinez, P.; Gaisford, S.; Goyanes, A.; Basit, A.W. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *J. Control. Release* **2021**, *329*, 743–757, doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.008.
5. Kadry, H.; Wadnap, S.; Xu, C.; Ahsan, F. Digital light processing (DLP)3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *135*, 60–67, doi:10.1016/j.ejps.2019.05.008.
6. Martinez, P.R.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *Int. J. Pharm.* **2017**, *532*, 313–317, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.003.
7. Awad, A.; Fina, F.; Trenfield, S.J.; Patel, P.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, doi:10.3390/pharmaceutics11040148.
8. Mohamed, E.M.; Barakh Ali, S.F.; Rahman, Z.; Dharani, S.; Ozkan, T.; Kuttolamadom, M.A.; Khan, M.A. Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 13–15, doi:10.1208/s12249-020-01775-0.
9. Martinez, P.R.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Influence of Geometry on the Drug

- Release Profiles of Stereolithographic (SLA) 3D-Printed Tablets. *AAPS PharmSciTech* **2018**, *19*, 3355–3361, doi:10.1208/s12249-018-1075-3.
10. Robles-martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A. 3D-Printing of a Multi-Layered Polypill containing Six Drugs using a Novel Stereolithographic Method. **2019**, 1–15.
  11. Xu, X.; Robles-Martinez, P.; Madla, C.M.; Joubert, F.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Addit. Manuf.* **2020**, *33*, 101071, doi:10.1016/j.addma.2020.101071.
  12. Charoo, N.A.; Barakh Ali, S.F.; Mohamed, E.M.; Kuttolamadom, M.A.; Ozkan, T.; Khan, M.A.; Rahman, Z. Selective laser sintering 3D printing—an overview of the technology and pharmaceutical applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2020**, *46*, 869–877, doi:10.1080/03639045.2020.1764027.
  13. Fina, F.; Madla, C.M.; Goyanes, A.; Zhang, J.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* **2018**, *541*, 101–107, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.015.
  14. Fina, F.; Goyanes, A.; Madla, C.M.; Awad, A.; Trenfield, S.J.; Kuek, J.M.; Patel, P.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* **2018**, *547*, 44–52, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.044.
  15. Allahham, N.; Fina, F.; Marcuta, C.; Kraschew, L.; Mohr, W.; Gaisford, S.; Basit, A.W.; Goyanes, A. Selective laser sintering 3D printing of orally disintegrating printlets containing ondansetron. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, doi:10.3390/pharmaceutics12020110.
  16. Barakh Ali, S.F.; Mohamed, E.M.; Ozkan, T.; Kuttolamadom, M.A.; Khan, M.A.; Asadi, A.; Rahman, Z. Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing. *Int. J. Pharm.* **2019**, *570*, 118651, doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118651.
  17. Gueche, Y.A.; Sanchez-ballester, N.M.; Cailleaux, S.; Bataille, B.; Soulairol, I. Selective Laser Sintering ( SLS ), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms ( SOFs ) by 3D Printing. *Pharmaceutics* **2021**, *13*,

doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081212>.

18. Elbadawi, M.; McCoubrey, L.E.; Gavins, F.K.H.; Ong, J.J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *175*, doi:10.1016/j.addr.2021.05.015.
19. Wang, J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int. J. Pharm.* **2016**, *503*, 207–212, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.016.
20. Goyanes, A.; Det-Amornrat, U.; Wang, J.; Basit, A.W.; Gaisford, S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *J. Control. Release* **2016**, *234*, 41–48, doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.034.
21. Clark, E.A.; Alexander, M.R.; Irvine, D.J.; Roberts, C.J.; Wallace, M.J.; Sharpe, S.; Yoo, J.; Hague, R.J.M.; Tuck, C.J.; Wildman, R.D. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation. *Int. J. Pharm.* **2017**, *529*, 523–530, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.085.
22. Davis, D.A.; Thakkar, R.; Su, Y.; Williams, R.O.; Maniruzzaman, M. Selective Laser Sintering 3-Dimensional Printing as a Single Step Process to Prepare Amorphous Solid Dispersion Dosage Forms for Improved Solubility and Dissolution Rate. *J. Pharm. Sci.* **2021**, *110*, 1432–1443, doi:10.1016/j.xphs.2020.11.012.
23. Yang, Y.; Xu, Y.; Wei, S.; Shan, W. Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique. *Int. J. Pharm.* **2021**, *593*, 120127, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120127.
24. Đuranović, M.; Obeid, S.; Madžarević, M.; Cvijić, S.; Ibrić, S. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *Int. J. Pharm.* **2021**, *592*, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120053.
25. Hamed, R.; Mohamed, E.M.; Rahman, Z.; Khan, M.A. 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models. *Int. J. Pharm.* **2021**, *592*, 120059, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120059.



#### 4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

- Рад објављен у међународном часопису изузетних вредности (M21a):

1. Madžarević M, Medarević Đ, Vulović A, Šušteršić T, Đuriš J, Filipović N, Ibrić S. Optimization and prediction of ibuprofen release from 3D DLP printlets using artificial neural networks. *Pharmaceutics*. 2019 October; 11(10): 544. DOI:10.3390/pharmaceutics11100544 (citiran 26 puta bez autocitata, izvor Scopus, 20.07.2022)

**IF (2018) = 6,525; Pharmacology&Pharmacy (26/267) M21a**

- Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21):

2. Madžarević M., Medarević Đ., Pavlović S., Ivković B., Đuriš J., Ibrić S. Understanding the Effect of Energy Density and Formulation Factors on the Printability and Characteristics of SLS Irbesartan Tablets—Application of the Decision Tree Model. *Pharmaceutics*, 2021 November; 13, 1969. DOI:10.3390/pharmaceutics13111969 pharmaceutics11100544 (citiran 1 put bez autocitata, izvor Scopus, 20.07.2022)

**IF (2021) = 6,525; Pharmacology&Pharmacy (39/279) M21**

3. Madžarević M, Ibrić, S. Evaluation of exposure time and visible light irradiation in LCD 3D printing of ibuprofen extended release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 March; 158, 105688. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105688 pharmaceutics11100544 (citiran 8 puta bez autocitata, izvor Scopus, 20.07.2022)

**IF (2021) = 5,112; Pharmacology&Pharmacy (74/279) M21**

- Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33):

1. Madžarević M, Ibrić S. Understanding effect of laser speed and formulation factors on printability and characteristics of sls irbesartan tabletsapplication of decision tree model.



Proceedings of 1<sup>st</sup> International Conference on Chemo and Bioinformatics, Kragujevac, Serbia, October 26-27, 2021. Abstract book, pp. 129-132

2. Madžarević M, Ibrić S. Effect of exposure time on dimensional accuracy and dissolution rate of printlets fabricated with DLP 3D printer. 12th PBP World Meeting, Virtual meeting, May 11-14, 2021.

3. Madžarević M, Krkobabić M, Cvijic S, Djuris J, Ibrić S. The effect of excipients on drug dissolution rate from SLA 3DP tablets. Proceedings of the 3rd European Conference on Pharmaceutics; Bologna, Italy, March 25 – 26, 2019. Abstract book, No 166.

- **Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):**

1. Madzarević M , Suka M, Kelic B, Ibric S. Evaluation of direct compression and 3D SLS printing method for production of irbesartan tablets. 4th European PhD and Postdoc Symposium, Virtual, May 12-14, 2021.

2. Madžarević M, Krkobabić M, Medarević Đ, Ibrić S. From placebo to drug loaded printlets: formulation factors. First international paediatric scientific practical conference "Together for the children of Bulgaria!"; Varna, Bulgaria, March 14– 16, 2019. USB.

3. Krkobabić M, Madžarević M, Medarević Đ, Ibrić S. Influence of 3d printing process parameters on critical quality attributes of printlets. First international paediatric scientific practical conference "Together for the children of Bulgaria!"; Varna, Bulgaria, March 14 – 16, 2019. USB.

- **Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):**

1. Krkobabić M, Madžarević M, Ibrić S. Optimizacija procesnih parametara 3D štampanja za proizvodnju printleta SLA tehnologijom. VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. Beograd, 10-14. oktobar 2018. Arh. farm. 2018; 68(3):602.

## 5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат, магистар фармације Маријана Мацаревић, је приказаним резултатима своје докторске дисертације дала значајан научни допринос развоју метода за 3Д штампу таблета, као и проширивању сазнања везаних за примену две технике 3Д штампе, фотополимеризације и селективног ласерског синтеровања, у производњи таблета. Иако је примена 3Д штампе у последњој деценији постала веома актуелна у многим областима и интензивно се развија, могућност примене 3Д штампе у изради/производњи лекова је још увек велика непознаница, пре свега јер су различите технике 3Д штампе осмишљаване и прилагођаване за штампање материјала који нису намењени за фармацеутску технологију. Имајући у виду строге и специфичне захтеве за израду/производњу лекова, који се односе на специфичности лековитих супстанци и ексципијенаса који се могу користити, као и комплексних критичних карактеристика квалитета готовог лека, изазов истраживања у оквиру ове докторске дисертације је био, пре свега, у чињеници да је било потребно конвенционалне 3Д штампаче прилагодити штампању специфичних материјала (лековитих супстанци и ексципијенаса), што је урађено у оквиру ове дисертацији. У случају ЛЦД 3Д штампе, у току истраживања је извршено прилагођавање 3Д уређаја апсорпционим карактеристикама формулације, што је довело до унапређења проступка штампе лекова, како у погледу брзине штампе, тако и у погледу карактеристика квалитета таблета. У случају селективног ласерског синтеровања, модификована је комора за синтеровање, чиме је омогућено штампање са мањим количинама материјала.

Изузетан научни допринос ове докторске дисертације огледа се и у стицању пионирских сазнања везаних за утицај параметара штампе, како у случају ЛЦД 3Д штампе, тако и у случају селективног ласерског синтеровања, на карактеристике добијених таблета. Да би се што свеобухватније сагледали утицаји процеса и формулације на карактеристике добијених таблета, примењене су вештачке неуронске мреже и стабла одлуке. Добијени модели вештачких неуронских мрежа и стабала одлуке су омогућили увид у утицај параметара процеса и формулације на критичне карактеристике квалитета таблета, који до сада нису били познати и описани у литератури. Корелација између фактора формулације, густине енергије штампе приликом синтеровања и могућности штампања анализирана је

применом модела стабла одлучивања, што до сада у литератури није било описано и представља значајан научни допринос у области фармацеутске технологије.

## **6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Коришћењем програма *iThenticate* у Универзитетској библиотеци Светозар Марковић извршена је провера оригиналности ове докторске дисертације. Добијена вредност за *similarity index* износи 11%, и последица је навођења личних имена, цитата, конструкција коришћених у опису методологије и фраза које се уобичајено користе у описивању и тумачењу резултата истраживања, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања (који су проистекли из њене дисертације), што је све у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. Дакле, може се извести закључак да је приложена докторска дисертација кандидата маг. фарм. Маријане Маџаревић оригинално научно дело.

## 7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да је кандидат, магистар фармације **Маријана Мацаревић**, успешно реализовала постављене циљеве истраживања и да резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају значајан научни допринос у области фармацеутске технологије.

Резултати докторске дисертације су публиковани у три рада у међународним часописима, од којих је један у међународном часопису изузетних вредности (M21a), два у врхунским међународним часописима (M21), три саопштења у међународним скуповима штампана у целости (M33), три саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34) и једно саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64).

Комисија у **наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију магистра фармације Маријане Мацаревић** и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај о завршеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука, ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације под називом:

**„3Д штампање таблета поступцима фотополимеризације и селективног ласерског синтеровања: развој и оптимизација процеса“**

Чланови Комисије:

---

Др сц Јелена Паројчић, редовни професор,  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц Јелена Ђуриш, ванредни професор,  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц Ненад Филиповић, редовни професор,  
Универзитет у Крагујевцу – Факултет инжењерских наука