

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

**KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 20.6.2019. godine imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata Nade Millen, diplomiranog farmaceuta, pod naslovom:

**Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije**

Komisija u sastavu:

1. Dr sc Svetlana Ibrić, redovni profesor, mentor rada, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet
2. Dr sc Jelena Đuriš, vanredni profesor, mentor rada, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet
3. Dr sc Branka Grujić, naučni saradnik, Galenika a.d, Beograd
4. Dr sc Aleksandar Kovačević, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu - Fakultet tehničkih nauka

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

**IZVEŠTAJ**

**A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija kandidata magistra farmacije Nade Millen, pod nazivom „*Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije*”, napisana je na 144 strane i sadrži sedam poglavlja: Uvod, Cilj istraživanja, Prvi deo istraživanja, Drugi deo istraživanja, Treći deo istraživanja,

Zaključak i Literaturu. Svako od tri poglavlja koje se odnose na istraživanja, sastoje se od: uvoda, materijala i metoda, rezultata, diskusije i zaključka. Na početku disertacije dat je sažetak rada na srpskom i engleskom jeziku, dok je na kraju rada data biografija autora i prilozi. Disertacija je napisana jasnim i preglednim stilom i sadrži 47 slike, 17 tabela i 217 literaturnih navoda.

U **Uvodnom delu** su date teorijske osnove koje su od značaja za predmet proučavanja doktorske disertacije. Uvodni deo disertacije se sastoji iz šest odeljaka. U prvom odeljku dat je kratak teorijski osvrt na značaj veličine čestica u formulaciji čvrstih farmaceutskih oblika. U drugom odeljku je dat uvid u parametre za karakterizaciju raspodele veličine čestica i navedene su najčešće korišćene tehnike za određivanje veličine čestica. Potom je, u trećem odeljku, opisan postupak vlažne granulacije; objašnjen je mehanizam vlažne granulacije, kao i procesni koraci u postupku visoko-smicajne vlažne granulacije. Četvrti odeljak govori o transferu proizvodnje sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje (transfer tehnologije baziran na atributima kvaliteta i transfer baziran na parametrima procesa). Zatim se, u petom odeljku, opisuje koncept dizajna kvaliteta u razvoju farmaceutskih proizvoda (engl. *Quality by Design*). Šesti odeljak govori o modelovanju primenom tehnika veštačke inteligencije: koncept istraživanja i analize podataka, kao i metode mašinskog učenja (multipla linearna regresija, *stepwise* regresija, grebenasta regresija, laso regresija, elastične mreže, regresiona stabla sa tehnikom „*boosting*“ i slučajne šume).

**Ciljevi istraživanja** su definisani kao razvoj multidimenzionalnih modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta za peroralnu primenu, izrađenih metodom vlažne granulacije, tokom tehnološkog transfera sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Navedeni ciljevi su jasno definisani i na osnovu postavljenih ciljeva istraživanje je podeljeno u tri faze. Prvi deo istraživanja ima za cilj procenu uticaja faktora formulacije i procesnih parametara na kritične attribute kvaliteta tableta upotrebom eksperimentalnog dizajna. Drugi deo istraživanja ima za cilj ispitivanje uticaja formulacije i procesnih parametara na karakteristike tableta u toku kompresije (kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost) prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Ovaj deo istraživanja ispituje pouzdanost razvijenih modela (različitih algoritama mašinskog učenja) za predviđanje karakteristika kvaliteta tableta. Treći deo istraživanja ima za cilj dalje ispitivanje uticaja raspodele veličine čestica na karakteristike

kvaliteta tableta, kao i uspostavljanje statistički značajnog multivarijantnog modela koji predviđa mehaničke karakteristike tableta (kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost) na osnovu novouspostavljenih parametara za karakterizaciju raspodele veličine čestica granulata.

U **Prvom delu istraživanja** ispitivan je uticaj faktora formulacije (koncentracije trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata) i procesnih parametara (veličina sita, sadržaj vlage i količina vode u rastvoru za granulaciju), na kritične atribute kvaliteta tableta – čvrstinu i raspadljivost tableta. Tablete su izrađivane na laboratorijskom (veličina serije 800g) i komercijalnom nivou (veličina serije 80 kg). U formulacijama je variran sadržaj trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata, na pet nivoa, u skladu sa eksperimentalnim dizajnom. Tablete su ispitivane na čvrstinu, raspadljivost i sadržaj vlage. Procesni parametri čiji uticaj je ispitivan bili su sadržaj vlage, veličina otvora sita i količina rastvarača (vode) koji je korišćena u postupku vlažne granulacije. Analizom podataka dobijeni su matematički modeli koji opisuju uticaj nezavisno promenljivih na kritične atribute kvaliteta tableta. Nakon prvog dela istraživanja, izabrana je optimalna formulacija tableta sa minimalnim vremenom raspadanja i maksimalnom čvrstinom tableta. Identifikovani su, takođe, procesni parametri u toku procesa vlažne granulacije koji su od presudnog značaja za raspadanje i čvrstinu tableta.

U **Drugom delu istraživanja** ispitivan je uticaj formulacionih i procesnih parametara na karakteristike tableta u toku kompresije (kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost) prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog (veličina serije 800g) na pilot (veličina serije 5kg) i komercijalni nivo proizvodnje (veličina serije 80 kg). Mešavina za tabletiranje je komprimovana pomoću simulatora kompakcije Gamlen tablet press (Gamlen Tableting, Velika Britanija) u tablete cilindričnog oblika, prečnika 6 mm i mase 110 mg. Brzina kompakcije je bila konstantna (60 mm/min) a svaka smeša za tabletiranje je komprimovana koristeći pritiske kompakcije od 70, 105, 140 i 175 MPa. Analiza je rađena na ukupno 84 laboratorijska, 48 pilot i 36 komercijalnih uzoraka. Ovim delom istraživanja ispitana je pouzdanost razvijenih modela (različitih algoritama mašinskog učenja) za predviđanje karaktersitika kvaliteta tableta. Ulazne promenljive bili su faktori formulacije (koncentracija trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata) i proizvodni parametri (veličina i oblik otvora sita, količina vode u rastvoru za granulaciju, raspodela veličine čestica i pritisak kompakcije). Kritični atributi kvaliteta tableta koji su analizirani bili su zatezna čvrstoća tableta u matrici i

van matrice, rad kompakcije, rad dekompakcije, debljina tableta i elastični oporavak nakon kompakcije. Takođe, analiziran je i rad odvajanja od klipa i rad izbacivanja tablete iz matrice. Pouzdanost razvijenih modela za predviđanje karakteristika kvaliteta tableta prilikom variranja faktora formulacije, proizvodnih parametara i proizvodne opreme je potvrđena. Takođe, u ovom delu istraživanja, ispitivan je uticaj raspodele veličine čestica granulata na karakteristike kvaliteta tableta prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. Tehnike mašinskog učenja koje su korišćene u ovom delu istraživanja su: linearni regresioni model, stepenasta regresija, laso regresija, grebenasta regresija, elastične mreže, regresiona stabla i regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*". Stepennosti značajnih promenljivih proučavan je pomoću modela regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*", koja omogućava dobijanje prediktora važnosti. Visoka vrednost prediktora važnosti ukazuje da je data ulazna promenljiva važna za ispitivani odgovor. Softver koji je korišćen za primenu različitih tehnika mašinskog učenja je MATLAB® 2013b (MathWorks, Sjedinjene Američke Države).

**U Trećem delu istraživanja**, ispitivan je uticaj raspodele veličine čestica na karakteristike kvaliteta tableta. Predloženi su novi parametri karakterizacije raspodele veličine čestica ( $R^2$  i  $a$ ), koji predstavljaju alate za kvantitativno opisivanje raspodele veličine čestica mešavine praškova, odnosno granulata. Ovaj model je razvijen korišćenjem podataka o raspodeli veličine čestica dobijenih pomoću sitane analize: masenog udela (%) čestica zadržanih na situ i veličine otvora sita. Svako mešavini praška/granulata, prikazanoj u modelu raspodele veličine čestica, dodeljen je vektor regresije sa formulom  $y = ax + b$ , gde je  $y$  zavisna (procenat zadržanih čestica), a  $x$  nezavisna promenljiva (veličina otvora sita). Veza između različitih frakcija veličine čestice je opisana koristeći vektor linearne regresije koji obezbeđuje dva najbitnija parametra krive: koeficijent determinacije  $R^2$  i nagib  $a$ . Bitno je naglasiti da koeficijent determinacije  $R^2$  modela raspodele veličine čestica nije korišćen sa namerom da se demonstrira uklapanje veličine čestica različitih frakcija u linearni model. Korišćenje parametra  $R^2$  nije imalo za cilj potvrdu pouzdanosti modela raspodele veličine čestica, kao ni predviđanje veličine čestica različitih frakcija mešavine praška. Ovaj parametar je korišćen isključivo za karakterizaciju raspodele veličine čestica, tj. za kvantitativan opis odnosa između različitih frakcija veličine čestica unutar mešavine za tabletiranje. Kvantitativni i bezdimenzioni parametri  $R^2$  i  $a$  su korišćeni u modelovanju pomoću različitih tehnika mašinskog učenja. Granulati su izrađeni na laboratorijskom i komercijalnom nivou. Uzorci

mešavina praškova sa laboratorijskog i komercijalnog nivoa proizvodnje su komprimovani na simulatoru kompakcije Gamlen tablet press (Gamlen Tableting, Velika Britanija) u tablete prečnika 6 mm i težine 110 mg. Ulazne promenljive, koje su korišćene za razvoj modela su faktori formulacije (koncentracija trikalcijum-fosfata i natrijum-skrobglikolata), proizvodni parametri (veličina i oblik otvora sita, količina vode u rastvoru za granulaciju, raspodela veličine čestica i pritisak kompakcije). Kritični atributi kvaliteta tableta koji su se analizirali su zatezna čvrstoća tablete u matrici i van matrice, rad kompakcije, rad dekompakcije, debljina tablete i elastični oporavak. Takođe, analiziran je rad odvajanja od klipa i rad izbacivanja tablete iz matrice. Podaci su analizirani korišćenjem softvera MATLAB® 2013b (MathWorks, Sjedinjene Američke države). Tehnike mašinskog učenja koje su korišćene su: multipla linearna regresija, stepenasta regresija, grebenasta regresija, laso regresija, elastične mreže, regresiona stabla i regresiona stabla sa tehnikom "*boosting*". Podaci dobijeni analizom laboratorijskih uzoraka su korišćeni za trening, odnosno razvijanje modela, dok su podaci dobijeni analizom uzoraka sa komercijalnog nivoa proizvodnje korišćeni za testiranje razvijenih modela. Modeli su evaluirani poređenjem njihove RMSE vrednosti. Što su niže vrednosti RMSE, bolja je sposobnost modela da predvidi vrednosti odgovora. Ulazne promenljive za koje model ima  $p$  vrednost manju od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

Ispitivana je pogodnost upotrebe novoupostavljenih parametara za karakterizaciju raspodele veličine čestica granulata, kao i potvrđivanje njihovog uticaja na kritične attribute kvaliteta tableta. Različiti modeli mašinskog učenja su razvijeni sa ciljem predviđanja karakteristika kvaliteta tableta korišćenjem ovih novih parametara. U ovom delu istraživanja je definisan uticaj novih parametara za karakterizaciju raspodele veličine čestica. Uspostavljen je statistički značajan multivarijantni model koji predviđa mehaničke karakteristike tableta (kompresibilnost, kompaktnost i tabletabilnost) na osnovu novouspostavljenih parametara za karakterizaciju raspodele veličine čestica.

Sve metode korišćene u radu su u skladu sa savremenim standardima naučnoistraživačkog rada u naučnoj oblasti u kojoj je vršeno istraživanje. Prikazana metodologija omogućava dobijanje jasnih i nedvosmislenih rezultata kojim se ostvaruju postavljeni ciljevi istraživanja.

Dobijeni rezultati zajedno sa **diskusijom** i poređenjem dobijenih rezultata sa trenutno dostupnim literaturnim podacima prikazani su nakon svih faza eksperimentalnog dela.

Na kraju disertacije prikazani su **zaključci** u odnosu na prethodno postavljene ciljeve za svaku od sprovedenih faza istraživanja.

## **B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

Nakon **prvog dela istraživanja**, dobijeni su modeli površine odgovora, koji opisuju uticaj nezavisno promenljivih, koncentracije natrijum-skrobglikolata (NSG) i trikalcijum-fostata (TKF) na raspadljivost i čvrstinu tableta. Za analizu uticaja nezavisno promenljivih na raspadljivost tableta razvijen je kvadratni model površine odgovora. Ovaj model pokazuje značaj faktora koncentracije NSG-a i, u manjoj meri, značaj interakcije između koncentracije TKF-a i NSG-a. Koncentracija TKF-a nema značajan uticaj na raspadljivost tableta. Vrednost procenjenog koeficijenta za promenljivu koncentracija NSG-a je negativan broj, što znači da će se vreme raspadanja smanjivati sa porastom koncentracije NSG-a. Izvršena optimizacija formulacije za dobijanje tableta sa minimalnim vremenom raspadanja podrazumeva korišćenje TKF-a i NSG-a u koncentracijama koje su na gornjoj granici datog opsega. Za analizu uticaja koncentracije TKF-a i NSG-a na čvrstinu tablete upotrebljen je modifikovani faktorijalni linearni model. U cilju optimizacije, odnosno dobijanja zadovoljavajućih vrednosti i za čvrstinu tableta ( $> 70$  N) i za vreme raspadanja ( $< 15$  min), bilo je neophodno koristiti visoke koncentracije TKF-a i NSG-a. Definisana je optimalna formulacija koja će proizvesti tablete sa minimalnim vremenom raspadanja i maksimalnom čvrstinom tableta, i ta formulacija je sadržala 23% TKF-a i 14% NSG-a. Identifikovani su i parametri proizvodnog procesa vlažne granulacije koji su od presudnog značaja za raspadljivost i čvrstinu tableta. Procesni parametar koji je najznačajniji za vreme raspadanja je sadržaj vlage, dok je najznačajniji procesni parametar za čvrstinu tableta veličina otvora sita prilikom mlevenja. Procesni parametri veličina otvora sita i količina vode su u negativnoj korelaciji jedan sa drugim. Pri korišćenju sita za mlevenje sa većom veličinom otvora (1,27 mm) potrebno je koristiti manju količinu vode (15-23%), i obrnuto, korišćenjem sita sa manjom veličinom otvora (0,69 mm) potrebno je koristiti veću količinu vode prilikom granulacije (23-30%).

U **drugom delu istraživanja**, uticaji formulacije i procesnih parametara na karakteristike tableta u toku procesa kompakcije ispitivani su tokom transfera tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo proizvodnje. U cilju analize procesa kompakcije izračunavani su sledeći parametri: zatezna čvrstoća tableta u matrici i van matrice, pritisak kompakcije i sila

kompakcije, elastični oporavak u matrici je okarakterisan pomoću trenutnog aksijalnog oporavka (TAO), a elastičan oporavak van matrice je opisan pomoću kumulativnog aksijalnog oporavka (KAO) i oporavka zapreminskog zatezanja (OZI). Dodatno su izračunavani i rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad, rad odvajanja, i rad izbacivanja. Za ispitivanje uticaja i značaja pojedinačnih ulaznih promenljivih korišćeni su algoritmi mašinskog učenja. Laboratorijski eksperimentalni rezultati su korišćeni za trening, dok su rezultati sa pilot i komercijalnog nivoa proizvodnje korišćeni za testiranje algoritama tehnika mašinskog učenja. Kritični atribut kvaliteta – zatezna čvrstoća tableta imao je visoku RMSE vrednost modela, sa najnižim vrednostima ostvarenim korišćenjem regresionih stabala sa tehnikom "boosting" (0,93 za trening modela i 0,38 za testiranje modela). Parametar TAO je imao najveće vrednosti RMSE i njegovo predviđanje nije pouzdano korišćenjem datih ulaznih promenljivih. Karakteristike tableta kao što su rad kompakcije, rad dekompakcije i debljina tablete su imali niske RMSE vrednosti (0,02-0,21 sa vrednošću koeficijenta determinacije modela 0,83-0,99). Stoga, ove karakteristike se mogu pouzdano predvideti razvijenim modelima prilikom transfera tehnologije sa laboratorijskog na komercijalni nivo proizvodnje. Prilikom analize razvijenih modela, ustanovljeno je da je sila kompakcije naznačajnija ulazna promenljiva za sve ispitivane karakteristike kvaliteta tableta, praćena promenljivima kao što je koncentracija TKF-a i NSG-a, oblik veličine sita, količina vode i određene frakcije veličine čestica. Oblik otvora sita, količina vode i određena frakcija veličine čestica imali su značajan intenzitet uticaja na zateznu čvrstinu tableta.

Modeli koji predviđaju odgovore zatezna čvrstoća tableta i TAO imaju visoke RMSE vrednosti. Zatezna čvrstoća tableta imala je niže trening RMSE vrednosti od test RMSE vrednosti, što je najviše očigledno kod modela stepenasta regresija. Dobijeni rezultati mogu da ukazuju na "preučenosť" modela, koja se može rešiti korišćenjem metoda regularizacije (npr. algoritmima grebenaste regresije, laso regresije i modela elastične mreže). Rad kompakcije, rad dekompakcije, neto rad i debljina tableta su bili parametri tableta koji su uspešno predviđeni koristeći sve navedene tehnike mašinskog učenja. Stepenasta regresija je korišćena kao model koji odvaja promenljive od značaja za ispitivani odgovor od promenljivih čiji uticaj na ispitivani odgovor nema praktičnog značaja.

Promenljiva sa najvećom važnošću prediktora, dobijenog pomoću modela regresionih stabala sa tehnikom "boosting" je bila sila kompakcije. Druga promenljiva po važnosti je koncentracija TKF-a.

Takođe, pokazano je da na kritične attribute kvaliteta, kao što je  $\sigma_{in}$ , utiče oblik otvora sita koje se koristi prilikom mlevenja, što je kategorijska ulazna promenljiva. Modeli koji su imali najniže RMSE vrednosti za ovaj kritični atribut kvaliteta bili su modeli koji mogu analizirati kategorijske ulazne promenljive (npr. modeli regresiona stabla i regresiona stabla sa tehnikom "boosting").

Ovaj deo istraživanja takođe pokazuje da se analize krive "force-displacement" mogu koristiti za ispitivanje kompaktilnosti, kompresibilnosti i tabletabilnosti materijala na jednostavan i efikasan način. Osim toga, podaci prikupljeni sa laboratorijskog, pilot i komercijalnog nivoa proizvodnje pružaju informacije o uticaju višestrukih ulaznih promenljivih na svaki kritični atribut kvaliteta na različitim proizvodnim nivoima.

Utvrđivanje statističke značajnosti promenljivih ima praktičan značaj zbog uticaja na kritične attribute kvaliteta, što je važno u odabiru odgovarajućih promenljivih za razvoj formulacije, njenu optimizaciju i modelovanje transfera proizvodnog postupka.

Rezultati ovog dela istraživanja su u skladu sa teorijskim okvirom modela za mašinsko učenje. Prikazani razvoj modela predstavlja primenu principa dizajna kvaliteta u procesu transfera tehnologije.

U **trećem delu istraživanja** su, radi daljeg ispitivanja uticaja raspodele veličine čestica na karakteristike kvaliteta tableta, uspostavljeni novi parametri za karakterizaciju raspodele veličine čestica – parametri  $R^2$  i  $a$  linearnog modela raspodele veličine čestica. Ulazne promenljive  $R^2$  i  $a$  su korišćene za kvantitativnu karakterizaciju raspodele veličine čestica mešavine praška, opisujući korelaciju i odnos između frakcija čestica različite veličine u mešavini praška. Njihov značaj je pokazan razvojem modela tehnikama mašinskog učenja, pri čemu su modeli trenirani uz pomoć laboratorijskih uzoraka a testirani na komercijalnim uzorcima. Statistička značajnost ovih parametara potvrđuje njihovu korisnost u opisivanju raspodele veličine čestica mešavine praška. Ove ulazne promenljive mogu da se koriste u predviđanju kritičnih atributa kvaliteta, kao što su zatezna čvrstoća tableta, debljina tableta, rad kompakcije i rad dekompakcije.

Svi korišćeni modeli su imali najniže RMSE vrednosti za ispitivane odgovore rad dekompakcije ( $W_{dc}$ ), najmanja debljina tablete u matrici ( $H_a$ ), debljina tablete u matrici nakon faze dekompakcije ( $H_b$ ), i debljina tablete van matrice ( $H_c$ ).

Za razlikovanje značajnih od neznačajnih ulaznih promenljivih korišćen je model stepenaste regresije. Pokazano je da je ulazna promenljiva  $R^2$  značajna za predviđanje zatezne čvrstoće u



matrici i van nje (kao i za predviđanje  $H_a$ ,  $H_b$ , i  $H_c$ ) sa  $p$  vrednošću  $<0,0005$ . Atributi kvaliteta proizvoda kao što su zatezna čvrstoća i debljina su veoma važni u industrijskoj proizvodnji i pakovanju. Značaj ulaznih promenljivih  $R^2$ ,  $a$ ,  $F_c$  i  $P$  potvrđen je rezultatom važnosti modela regresiona stabla sa tehnikom "boosting", koji je mnogo veći za ulazne promenljive  $R^2$  i  $a$  nego ulazne promenljive  $F_c$  i  $P$ . S obzirom da model regresiona stabla, sa tehnikom "boosting" nije preučen, može se koristiti u predviđanju ispitivanih kritičnih atributa kvaliteta tableta i pri transferu tehnologije sa laboratorijskog na komercijalni nivo proizvodnje.

Najuspješniji model za predviđanje zatezne čvrstoće tableta su regresiona stabla sa tehnikom "boosting" sa *GridSearchCV* analizom (sa 87% preciznošću predviđanja). Ostali odgovori su predviđeni podjednako dobro korišćenjem pomenutih modela regresije, regularizacije i tehnika ansambla. Novi karakterizacioni parametri  $R^2$  i  $a$  mogu se praktično primeniti u farmaceutskoj industriji kada je potrebno izvršiti transfer tehnologije vlažne granulacije ili izvršiti optimizaciju kritičnih atributa kvaliteta tableta. Rezultati ove studije potvrđeni su upotrebom novih parametra u kompleksnom sistemu vlažne granulacije, međutim ti parametri se mogu primeniti i u manje kompleksnim sistemima suvih mešavina čestica praška.

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

U literaturi je opisan veliki broj istraživanja koja ispituju uticaj faktora formulacije i procesnih parametara na vreme raspadanja i čvrstinu, kao kritične attribute kvaliteta tableta. U studiji Zhang i sar., pokazano je da koncentracija NSG do 5% nema uticaja na čvrstinu tablete. Povećanjem koncentracije NSG-a (8-20%), dolazi do smanjenja čvrstoće tableta (Zhang, Wrzesinski et al. 2010). Takođe, u drugoj studiji, uočeno je da NSG korišćen u koncentraciji iznad 8% povećava vreme raspadanja zbog povećane viskoznosti medijuma (Sharma 2013). Setty i saradnici su pokazali da se vreme raspadanja i vreme kvašenja povećava sa povećanjem koncentracije NSG-a (4%, 8%, 16%, 24%) (Setty, Prasad et al. 2008). Uticaj koncentracije NSG-a na vreme raspadanja je dodatno potvrđen studijom koja je pokazala da visok nivo NSG-a ( $> 8\%$ ) povećava vreme raspadanja zbog njegovih svojstava geliranja, što povećava viskoznost i dovodi do formiranja gela pri potpunoj hidrataciji NSG-a (Balasubramaniam, Bindu et al. 2008).

Rezultati ispitivanja prikazani u ovoj disertaciji, pokazali su da tablete sa većom koncentracijom NSG-a imaju kraće vreme raspadanja. Razlog za dobijanje rezultata koji se razlikuju od prethodno navedenih studija može se objasniti činjenicom da su tablete u ovom

istraživanju proizvedene korišćenjem vlažne granulacije kao proizvodnog procesa. Ponašanje i uticaj NSG-a nisu prethodno istraženi u kontekstu procesa vlažne granulacije. Veće koncentracije NSG-a su negativno uticale na čvrstinu tableta, što je u skladu sa ranije objavljenim istraživanjima.

Pokazano je da koncentracija NSG-a ima veći uticaj na vreme raspadanja od sile kompresije (Di Martino, Martelli et al. 2005). Druga studija je pokazala da vreme raspadanja nije bilo pod uticajem povećanog pritiska kompresije (Gebre-Mariam, Winnemöller et al. 1996).

Raspodela veličine čestica granula u procesu vlažne granulacije je regulisana uglavnom vremenom mešanja, brzinom mešača i količinom tečnosti za granulaciju koje sadrži sredstvo za vezivanje (Sirois and Craig 2000). Veličina dijametra otvora sita koje se koristi u procesu mlevenja je identifikovana kao faktor značajniji od brzine mešača za određivanje veličine čestica granula (Breneman 2011). Razvijeni modeli u ovoj disertaciji su pokazali da veličina dijametra otvora sita u procesu mlevenja ima najveći uticaj na vreme raspadanja i čvrstinu tablete. Optimalna veličina dijametra sita za ovu formulaciju bila je 0,69 mm. Korišćenjem ovog sita dobija se raspodela veličine čestica sa najmanjim česticama. Ovo je u skladu sa studijom rađenom od strane Smullenbroek i saradnika (1981).

Sadržaj vlage granulata je jedan od procesnih parametara koji ima veliki uticaj na kompresibilnost tableta (Badawy, Menning et al. 2000). Visoka količina vode koja se koristi kao rastvarač u procesu vlažne granulacije proizvodi čvrste granule, velike gustine i sa niskom poroznošću. Snižena količina vode proizvodi slabije i poroznije granule koje se lako mogu podvrgnuti plastičnoj deformaciji i stvoriti više kontaktnih tačaka između čestica. Razvijeni modeli u ovom istraživanju pokazuju da sniženjem vrednosti parametara količina vode i sadržaj vlage (što ukazuje na formiranje slabijih, poroznijih granula), sito koje treba koristiti u procesu mlevenja, radi dobijanja tableta optimalnih karakteristika kvaliteta, je sito sa većom veličinom dijametra otvora. I obrnuto, kada je količina vode veća i dobijene granule manje porozne, tokom procesa mlevenja treba koristiti sito sa manjom veličinom dijametra otvora. Na ovaj način dobija se optimalna veličina čestica koja doprinosi dobijanju tableta sa željenim atributima kvaliteta - vreme raspadanja i čvrstina tableta.

Rad kompaksije, rad dekompaksije, neto rad i debljina tablete su bili parametri tableta koji su u ovoj tezi uspešno predviđeni koristeći različite tehnike mašinskog učenja. Razvoj ovih modela predstavlja primenu principa dizajna kvaliteta u procesu transfera tehnologije. Predviđanje kompresibilnosti materijala je ključno za uspešnu proizvodnju tableta u farmaceutskoj industriji. **Tehnike mašinskog učenja su po prvi put korišćene kako bi se**

**okarakterisale karakteristike kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost, što predstavlja značajan doprinos ove doktorske disertacije. Do sada u literaturi ne postoji istraživanje koje bi sveobuhvatno ispitalo ove karakteristike, niti postoji uspostavljen višefaktorski model koji bi omogućio predviđanje, modelovanje i kontrolu ovih karakteristika, kako na laboratorijskom, tako i na industrijskom, proizvodnom nivou.**

Veličina čestica/granulata je izuzetno važan parameter koji utiče na kritične attribute kvaliteta tableta. Pokazano je da veće čestice imaju veći uticaj na uniformnost sadržaja nego manje čestice (Rohrs, Amidon et al. 2006). Ne postoji jednostavno pravilo koje objašnjava uticaj veličine čestica na zateznu čvrstoću tableta. Za proizvodnju tableta sa zadovoljavajućom čvrstinom potrebno je ostvariti snažne veze između površina čestica granulata (Otsuka and Yamane 2009), gde svaka pojedinačna čestica stvara veze sa svojim okolnim česticama. Broj ovih veza zavisi od poroznosti tablete i raspodele veličine čestica (Sun and Grant 2001). Druga istraživanja su pokazala da granule većih dimenzija, koje imaju manju površinu čestica i smanjen broj veza između čestica, formiraju više praznog prostora tokom kompaktacije, zahtevajući veće sile kompaktacije za postizanje zadovoljavajuće zatezne čvrstoće tableta (Sun and Grant 2001; Shipar, Wadhwa et al. 2014). Ovo je u skladu sa studijama u kojima su tablete pripremljene od manjih granula pokazale veću kompaktilnost i zateznu čvrstoću u odnosu na tablete napravljene od većih granula ( Shipar, Wadhwa et al. 2014), što je direktna posledica snažnijih i mnogobrojnih veza između čestica manjih granula, koje imaju veliku površinu (Mullarney and Leyva 2009). Ovo je potvrđeno studijom koja je pokazala da je kompaktilnost frakcije čestica veličine između 75 i 90  $\mu\text{m}$  veća od kompaktilnosti čestica veličine između 150 i 180  $\mu\text{m}$  (Sun and Himmelpach 2006). Nasuprot ovim istraživanjima, druge studije su pokazale da su granule dobijene od manjih čestica slabije od granula koje su dobijene od većih čestica ( Sweat, Parker et al. 2017). U trećoj grupi istraživanja, pokazano je da je čvrstina tableta nezavisna od veličine čestica, posebno za materijale koji pokazuju visoku tendenciju ka fragmentaciji ( Alderborn, Borjesson et al. 1988).

Za razliku od manjih čestica, veće čestice mogu biti sklonije plastičnoj deformaciji i fragmentaciji (Johansson and Alderborn 2001; Šantl, Ilić et al. 2012) kada su izložene pritiscima tokom kompaktiranja, što povećava njihovu površinu i stvara više kontaktnih tačaka između čestica. Pokazano je da granule koje su više porozne pokazuje veću kompaktilnost (Gao, Jain et al. 2002; Herting and Kleinebudde 2007). Takođe, pokazano je da manje porozan aglomerat sačinjen od čestica veće veličine može imati istu jačinu kao i više porozan aglomerat napravljen od manjih veličina čestica (Badawy and Hussain 2004).

Iako je naglašeno da mala varijacija u veličini granula može značajno da utiče na kompaktilnost velikih granula (Sun and Grant 2001), još uvek ne postoji jasna kvantitativna odredba šta se smatra „malim“ i šta se smatra „velikim“ česticama. Izrazi "male" i "velike" veličine čestica su relativni i razlikuju se od slučaja do slučaja, u zavisnosti od svojstava materijala (oblik, raspodela veličine čestica, plastičnost, krtoš).

Postoji mnogo eksperimentalnih i simulacionih sistema u kojima su stvarne veličine čestica i raspodela veličine čestica ispitivne u kontekstu pakovanja, protočnosti, segregacije i kompresije. Do sada, ispitivana je samo raspodela veličine čestica aktivne supstance (Badawy, Lee et al. 2000) ili samo specifična frakcija veličine čestica (Sun and Grant 2001; Badawy and Hussain 2004; Fichtner, Rasmuson et al. 2005; Herting and Kleinebudde 2007). **Nijedna studija do sada se nije bavila raspodelom veličine čestica celog granulata i njenog uticaja na kompaktilnost granulata.**

**Iako je značaj raspodele veličine čestica poznat, do sada nije utvrđen tačan matematički model ili pravilo koje bi odredilo odnos između različitih frakcija jednog granulata.**

Odnos između raspodele veličine čestica mešavine praška i zatezne čvrstoće tableta ne može se opisati samo pomoću utvrđenih karakterizacionih parametara. Iako se može analizirati asimetrija logaritamske krive raspodele veličine čestica, ne postoji jasna matematička korelacija između njene kosine i kompaktilnosti granula. Istraživanja su pokazala da bimodalna raspodela veličine čestica ili nema nikakvog efekta na poroznost tablete i zateznu čvrstoću tokom kompresije (Fichtner, Rasmuson et al. 2005) ili izražava značajno povećanje čvrstine tablete (Sweat, Parker et al. 2017).

Raspodela veličine čestica suvog granulata je podložna uticaju velikog broja promenljivih. Tokom procesa vlažne granulacije, stepen nehomogenosti mešavine praška u velikoj meri zavisi od načina kretanja praška u mešalici-granulatoru tokom dodavanja rastvora za granulaciju, koje je direktno zavisno od oblika i brzine mešača (Bardin, Knight et al. 2004). Raspodela veličine čestica je dalje podložna promenama koje potiču od dizajna mlina, oblika mešača/noževa, veličine sita i brzine mlina. Potvrđeno je da veličina sita prilikom mlevenja ima veći uticaj na veličinu čestica granulata nego brzina mešača prilikom vlažne granulacije (Breneman 2011). U ovom radu, varijabilnost proizvodnih parametara tokom procesa vlažne granulacije, doprinela je potvrđivanju značaja ulaznih promenljivih  $R^2$  i  $a$ .

**Korišćenje novouspostavljenih parametara  $R^2$  i  $a$  za razvoj statistički značajnog multivarijantnog modela koji predviđa mehaničke karakteristike tableta**

**(kompresibilnost, kompaktnost i tabletabilnost) nije do sada opisan u literaturi i može se smatrati jedinstvenim naučnim doprinosom ove disertacije.**

## **Literatura**

1. Alderborn, G., E. Borjesson, et al. (1988). "Studies on direct compression of tablets. XIX: The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets." *Acta Pharmaceutica Suecica* 25(1): 31-40.
2. Badawy, S. I. F. and M. A. Hussain (2004). "Effect of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation." *AAPS PharmSciTech* 5(3): 16-22.
3. Badawy, S. I. F., M. M. Menning, et al. (2000). "Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer." *International journal of pharmaceutics* 198(1): 51-61.
4. Badawy, S. I. F., T. J. Lee, et al. (2000). "Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer." *AAPS PharmSciTech* 1(4): 55-61.
5. Balasubramaniam, J., K. Bindu, et al. (2008). "Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs." *Dissolution Technologies* 15(2): 18-25
6. Bardin, M., P. Knight, et al. (2004). "On control of particle size distribution in granulation using high-shear mixers." *Powder Technology* 140(3): 169-175.
7. Breneman, B. (2011). *Effect of Size Reduction Parameters in Pharmaceutical Manufacturing Process*. BS in Biomedical Engineering, California Polytechnic State university.
8. Breneman, B. (2011). *Effect of Size Reduction Parameters in Pharmaceutical Manufacturing Process*. BS in Biomedical Engineering, California Polytechnic State university.
9. Di Martino, P., S. Martelli, et al. (2005). "Evaluation of different fast melting disintegrants by means of a central composite design." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 31(1): 109-121.
10. Fichtner, F., Å. Rasmuson, et al. (2005). "Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction." *International journal of pharmaceutics* 292(1): 211-225
11. Gao, J. Z., A. Jain, et al. (2002). "Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation." *International journal of pharmaceutics* 237(1): 1-14.

12. Gebre-Mariam, T., M. Winnemöller, et al. (1996). "An evaluation of the disintegration efficiency of a sodium starch glycolate prepared from enset starch in compressed tablets." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 42(2): 124-132.
13. Herting, M. G. and P. Kleinebudde (2007). "Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties." *International journal of pharmaceutics* 338(1): 110-118.
14. Johansson, B. and G. Alderborn (2001). "The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52(3): 347-357.
15. Mullarney, M. P. and N. Leyva (2009). "Modeling pharmaceutical powder-flow performance using particle-size distribution data." *Pharmaceutical Technology* 33(3): 126-134.
16. Otsuka, M. and I. Yamane (2009). "Prediction of tablet properties based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics: Scale-up factor of blending and tableting processes." *Journal of pharmaceutical sciences* 98(11): 4296-4305.
17. Rohrs, B. R., G. E. Amidon, et al. (2006). "Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules." *Journal of pharmaceutical sciences* 95(5): 1049-1059.
18. Šantl, M., I. Ilić, et al. (2012). "A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the effect of granule particle size." *Acta pharmaceutica* 62(3): 325-340.
19. Setty, C. M., D. Prasad, et al. (2008). "Development of fast dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants." *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 70(2): 180-185.
20. Sharma, D. (2013). "Formulation Development and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate for Respiratory Disorders." *ISRN Pharmaceutics* 2013: 8 pages.
21. Shipar, M. A. H., A. Wadhwa, et al. (2014). "Affect of granule sizes, types and concentrations of lubricants and compression forces on tablet properties." *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 5(11): 4893-4901.
22. Smallenbroek, A., G. Bolhuis, et al. (1981). "The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets." *Pharmacy World & Science* 3(1): 1048-1051.

23. Sirois, P. J. and G. D. Craig (2000). "Scaleup of a high-shear granulation process using a normalized impeller work parameter." *Pharmaceutical development and technology* 5(3): 365-374.
24. Sun, C. and D. J. Grant (2001). "Effects of initial particle size on the tableting properties of L-lysine monohydrochloride dihydrate powder." *International journal of pharmaceutics* 215(1): 221-228.
25. Sun, C. C. and M. W. Himmelspach (2006). "Reduced tableability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement." *Journal of pharmaceutical sciences* 95(1): 200-206.
26. Sweat, M. L., A. S. Parker, et al. (2017). "Compressive behavior of high viscosity granular systems: Effect of particle size distribution." *Powder Technology* 311: 506-513.
27. Zhang, Y., A. Wrzesinski, et al. (2010). "Comparison of Superdisintegrants in Orally Disintegrating Tablets." *Pharmaceutical Technology* 34(7): 54-65.

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

##### ***Radovi objavljeni u naučnim časopisima međunarodnog značaja***

1. Millen, N., Kovačević, A., Djuriš, J., Ibrić, S. Machine Learning Modeling of Wet Granulation Scale-up Using Particle Size Distribution Characterization Parameters (2019) *Journal of Pharmaceutical Innovation*, in press, DOI: 10.1007/s12247-019-09398-0 (M22)
2. Millen, N., Kovačević, A., Lalit, K., Đuriš, J., Ibrić S., Machine learning modelling of wet granulation scale-up using compressibility, compactibility and manufacturability parameters (2019) *Hemijska Industrija*, 73 (3) 155-168. (M23)

## **E. ZAKLJUČAK - OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE**

Doktorska disertacija kandidata Nade Millen, fokusirana je na razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije, što predstavlja tematiku koja je veoma aktuelna i značajna, kako sa aspekta naučnoistraživačkog rada, tako i sa aspekta farmaceutske industrije. Detaljnom analizom priložene doktorske disertacije Komisija je konstatovala da je disertacija prikazana na jasan i pregledan način i da su svi postavljeni ciljevi doktorske disertacije u potpunosti realizovani. Eksperimentni su organizovani i sprovedeni u skladu sa savremenim standardima u proučavanoj naučnoj oblasti što je omogućilo dobijanje rezultata kojima se ostvaruju prethodno postavljeni ciljevi doktorske disertacije. Kandidat je u doktorskoj disertaciji na sveobuhvatan način razmotrio razvoj multidimenzionalnih modela za predviđanje kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije, korišćenjem tehnika mašinskog učenja, koji će doprineti transferu tehnologije sa laboratorijskog na pilot i komercijalni nivo, što predstavlja poseban naučni doprinos u farmaceutskoj industriji. Na kraju doktorske disertacije prikazani su zaključci koji su izvedeni na osnovu dobijenih rezultata i podataka dostupnih u literaturi. I pored toga što se oblast koju je kandidat istraživao veoma intenzivno proučava poslednjih nekoliko godina, kandidat je uspeo da dâ originalan doprinos u rešavanju ispitivanih problema. Sve ovo je potkrepljeno činjenicom da su rezultati ove doktorske disertacije do sada publikovani u dva rada u međunarodnim naučnim časopisima.



Na osnovu svega izloženog, može se zaključiti da je kandidat ispunio postavljene ciljeve u doktorskoj disertaciji pod nazivom „**Razvoj multidimenzionalnog modela za predviđanje i kontrolu ciljnog profila kvaliteta tableta izrađenih postupkom vlažne granulacije**“, te predlažemo Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta da prihvati Izveštaj i omogući kandidatu dipl. farm. Nadi Millen odbranu doktorske disertacije.

Beograd

02.09.2019.

Članovi komisije

---

Dr sc Svetlana Ibrić, mentor rada, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

---

Dr sc Jelena Đuriš, mentor rada, vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

---

Dr sc Branka Grujić, naučni saradnik, Galenika a.d.,  
Beograd

---

Dr sc Aleksandar Kovačević, vanredni profesor,  
Univerzitet u Novom Sadu - Fakultet tehničkih nauka