

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Самихе Обеид

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 23.6.2022. године, одлуком број 1311/2 именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата маг. фарм. Самихе Обеид, под насловом:

**„Испитивања утицаја дизајна модела и параметара 3Д штампе
на брзину растварања лековите супстанце из таблета
добијених техником депоновања истопљеног филамента“.**

Комисија у саставу:

1. Др сц. Јелена Паројчић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. Др сц. Ђорђе Медаревић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
3. Др сц. Јована Ковачевић, научни сарадник, Хемофарм а.д.

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

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација маг. фарм. Самихе Обеид, под називом „Испитивања утицаја дизајна модела и параметара 3Д штампе на брзину растварања лековите супстанце из таблета добијених техником депоновања истопљеног филамента“, написана је на 102 стране са једноструким проредом и организована у следећих седам целина: Увод, Циљеви рада, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература и Прилози. На почетку, докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику и садржај поглавља/подпоглавља, а на крају кратку биографију кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истовестности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и садржи 63 слике/графика и 8 табела. Преглед литературе садржи 119 навода.

Увод докторске дисертације садржи дефиницију 3Д штампе и преглед доступних техника 3Д штампања. Описана је техника 3Д штампе која се заснива на депоновању истопљеног филамента (енгл. *Fused Deposition Modeling*, ФДМ), и набројани критични параметри процеса. С обзиром да се за припрему филамената који су полазни материјал за ФДМ технику штампе могу користити различити полимери, дат је преглед полимера који су се до сада користили у 3Д штампи. Други део увода описује екструзију топљењем (енгл. *Hot Melt Extrusion*, ХМЕ) која се користи за припрему филамената. Представљене су могућности софтвера за 3Д штампач који омогућава подешавања параметара пре штампања и описан је њихов утицај на квалитет штампаних објеката. Поред тога, описана је примена дубоког учења (енгл. *Deep Learning*) и наведени најчешће коришћени алати који се користе у моделовању. На крају уводног дела наведене су основне карактеристике изабраних модел лековитих супстанци, диазепама и амлодипина, који су коришћени у експерименталном раду у овој дисертацији.

Циљ истраживања докторске дисертације је развој филамената који садрже лековиту супстанцу и одговарајући полимер, а који ће се користити за производњу таблета технологијом 3Д штампања, односно техником моделовања истопљеног филамента. Додатно, циљ је примена алата машинског учења у сврху предвиђања карактеристика ослобађања лековите супстанце и одређивања утицаја параметара штампања и облика таблете (однос SA/V) на карактеристике ослобађања лековите супстанце из 3Д штампаних таблета. Специфични циљеви истраживања били су:

- 1) Циљ прве фазе експерименталног рада је била производња филамената који садрже лековиту супстанцу екструзијом топљењем. Оптимални филаменти треба да имају глатку површину и униформан пречник како би могли да прођу кроз млазницу ФДМ 3Д

штампаача. Одговарајуће карактеристике филамената треба да буду постигнуте подешавањем температуре екструзије;

2) Циљ друге фазе експерименталног рада је био да се испита могућност примене технологије ФДМ штампе у производњи таблета и испитивање утицаја параметара штампања: густине пуњења (енгл. *infill density*), обрасца штампе (енгл. *infill pattern*) и дебљине зида таблете (енгл. *wall thickness*), облика таблете и додатка ексципијенаса на карактеристике ослобађања лека. Циљ је разумети утицај ових параметара како би се оптимизовала ФДМ техника за добијање таблета са жељеним карактеристикама брзине ослобађања лековите супстанце;

3) Циљ треће фазе експерименталног рада је био коришћење алата машинског учења за предвиђање кинетике ослобађања лековите супстанце. Самоорганизујуће мапе (енгл. *Self-organizing maps*, СОМ), као вид ненадгледаног машинског учења ће бити примењена за визуелизацију међусобне везе између података (улаза и излаза), док ће неуронска мрежа типа вишеслојног перцептрона (енгл. *Multilayer perceptron*, МЛП) бити коришћена за предвиђање ослобађања лековите супстанце.

Материјали и методе приказани су кроз опис примењених рачунарских и експерименталних техника, као и прегледа коришћених софтверских пакета, лабораторијске опреме и хемикалија.

Прво је представљен опис припреме и карактеризација ПВА филамената са диазепамом и амлодипином. Дати су детаљи о саставу формулација. У овој дисертацији коришћене су две модел лековите супстанце: амлодипин и диазепам. Основне компоненте формулација су били поливинил алкохол, као полимер, и диазепам или амлодипин, као модел активне супстанце. Неке формулације садрже и ексципијенсе натријум-скробгликолат (ССГ) и Affinisol™ ХМЕ 4М (хидроксипропилметилцелулоза, ХПМЦ ХМЕ 4М), специјалан тип хипромелозе који је прилагођен техници екструзије топлеем.

Изведена су мерења пречника, испитивање количине инкорпориране лековите супстанце и студије механичких својстава помоћу теста савијања филамената у три тачке. Припрема филамената је подразумевала мешање лековите супстанце и полимера у мешалици за прашкове (Farmalabor, Италија), а затим екструдирање смеше помоћу екструдера филамента са једним пужем, *Noztec Pro Extruder* (Noztec, УК) за производњу филамента лековите супстанце. Мерење пречника филамента је изведено коришћењем нониуса (Вогел, Немачка). Количина инкорпориране лековите супстанце у филаменту је одређиван спектрофотометријски, након екстракције у етанолу. Механичка својства филамената су анализирана тестом савијања у три тачке користећи EZ-LX Compact Table-Top (Shimadzu, Јапан). За анализу података коришћен је софтвер TrapeziumX верзија 1.5.2 (Shimadzu, Јапан). Израчунавани су параметри максималне силе (N), максималног напона (N/mm²), максималног помераја (mm) и напона лома (N/mm²). Диференцијална скенирајућа калориметрија (ДСЦ) је изведена на физичким смешама еквивалентног

састава као штампана формулација користећи ДСЦ1 инструмент (Mettler Толедо, Giessen, Немачка).

Представљен је дизајн и штампа 3Д штампаних таблета. 3Д модел штампаних таблета (таблета са цилиндром, таблета са једном, две, три и четири шупљине) дизајниран је коришћењем Autodesk Fusion 360 софтвера, 2.0.8809 (Autodesk Inc, САД) и извезен као стереолитографска датотека (.стл) у софтвер за 3Д штампач Ultimaker Cura 3.2.1 (Ultimaker, Холандија). Таблете су штампане помоћу Ultimaker 3 ФДМ штампача (Ultimaker, Холандија). Густина пуњења је била различита (20, 70 или 100%) и примењени су различити обрасци пуњења (линија, цик-цак, кубни, концентрични и три-хексагонални) да би се израдиле таблете различитих карактеристика. Дебљина зида таблете такође је варијала (1, 2 или 3 mm) у подешавањима дебљине зида таблета за штампање. Димензије таблета су израчунаване тако што је штампано десет таблета сваке формулације, а затим је мерен њихов пречник и дебљина помоћу нонијуса (Вогел, Немачка) и израчуната одговарајућа средња вредност. Маса таблете је мерена на аналитичкој ваги (Sartorius BP 210D, Sartorius Немачка). С циљем увида у унутрашњу структуру припремљених узорака, морфологија попречног пресека таблета је истражена помоћу скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ).

Такође је наведен начин испитивања брзине ослобађања лековитих супстанци из штампаних таблета. Ослобађање диазепама и амлодипина из таблета је испитивано у апаратури са ротирајућом лопатицом или корипицом (Erweka DT 600, Erweka, Немачка). Апсорбанција раствореног диазепама, односно амлодипина је одређивана УВ-спектрофотометријски (Evolution 300, Thermo-Fisher Scientific, УК) на таласној дужини од 241 nm и 239 nm, редом. За процену кинетике ослобађања лековите супстанце коришћени су математички модели: кинетика нултог реда, кинетика првог реда, *Higuchi* и *Korsmeier-Peppas*-ов модел, односно одговарајући параметри: константа брзине ослобађања (k), коефицијент детерминације (R^2) и експонент ослобађања (n).

С циљем моделовања и предвиђања ослобађања лековите супстанце из припремљених узорака, примењени су одговарајући алати за дубоко учење. За груписање података (независне и зависне променљиве) коришћена је самоорганизујућа мапа (СОМ), као врста машинског учења без надзора. За развој и визуелизацију СОМ-а коришћен је софтвер Peltarion® (Synapse, Шведска). Улазне променљиве су биле: квалитативне - образац пуњења (линија, цик-цак, кубни, три-шестоугаони, концентрични), присуство или одсуство одређених ексципијенаса (натријум-скробгликолат и/или хипромелоза); као и квантитативне променљиве: густина пуњења (20%, 70%, 100%) и однос SA/V. Зависне променљиве (излази) су били: проценат ослобађене лековите супстанце у дефинисаним временским интервалима, као и експонент ослобађања (n) *Korsmeier-Peppas* модела. Након обуке, СОМ-ови су представљени као хексагонални дијаграми. Правило учења за СОМ био је Кохонен са почетном стопом учења од 0,5. Подаци који се добијају на основу

СОМ дијаграма су коришћени за даљу анализу применом вештачке неуронске мреже типа вишеслојног перцептрона.

Да би се изградио модел који би могао да опише утицај густине пуњења таблета и односа површина/запремина таблете на брзину ослобађања лековите супстанце из таблета, примењене су неуронске мреже, коришћењем TIBCO Statistica® Software 13.5.0 (StatSoft Inc). Сви експериментални подаци су подељени у три скупа података: тренинг, валидација и тест скуп. Вишеслојни перцептрон (МЛП) је обучаван коришћењем алгоритма за пропагацију уназад. Оптимална мрежа је изабрана на основу најмањих РМС вредности за скуп података за обуку, валидацију и тестирање.

Наведене рачунарске и експерименталне методе су у складу са циљевима докторске дисертације.

Резултати и дискусија приказани су прегледно, коришћењем прикладних графичких и табеларних приказа. Прво су приказани резултати карактеризације екструдираних филамената, укључујући резултате теста савијања у 3 тачке које пружају информације о механичким карактеристикама филамената. Затим је описано штампање 3Д таблета и приказана маса и димензије штампаних таблета. Приказане су скенирајуће електронске микрографије (СЕМ) ФДМ 3Д штампаних таблета и ДСЦ дифрактограми испитиваних физичких смеша које одговарају саставу израђених филамената са амлодипином. Детаљно су приказани резултати испитивања брзине ослобађања лековите супстанце из 3Д штампаних таблета и одговарајућих математичких процена кинетике ослобађања лековите супстанце. У трећем делу истраживања, представљена је примена алата дубоког учења (самоорганизујуће мапе и вишеслојни перцептрон) у моделовању утицаја испитиваних фактора формулације и процеса 3Д штампе на брзину ослобађања лековите супстанце из штампаних таблета.

У оквиру **Закључка** истакнути су најзначајнији налази експерименталног рада у складу са постављеним циљевима.

У поглављу **Литература** наведене су коришћене референце, укупно 119 литературних навода.

2. Опис постигнутих резултата

Изглед и карактеристике филамената израђених методом екструзије топљењем приказани су у оквиру поглавља 4.1. У првом сету експеримента (узорци са диазепамом), смеша је екстудирана на температури од 205°C. Произведени филаменти су били бледо жуте боје и глатке површине. Пречник филамента је био уједначен (2,8 ±0,02 mm) и лако се истискивао током штампања.

У другом сету експеримента (узорци са амлодипином), температура екструзије је била 150°C за формулације Ф1-Ф4 и формулације Ф9-Ф16. Формулације које садрже натријум-

скробгликолат, Ф5-Ф8 и Ф17-Ф24, захтевале су температуру екструзије од 160°C. Припремљени филаменти су имали глатку површину и чија боја је одговарала различитим нијансама жуте боје. Пречник филамената ($n=3$) је варирао од 2,80 до 3,05 mm у зависности од екструдабилности формулације. Формулације које садрже Affinisol™ ХМЕ 4М су се лако екструдирале, па је стога добијен мањи пречник филамената.

У оквиру овог поглавља приказани су и резултати испитивања филамената тестом савијања у 3 тачке. Параметри који су анализирани су: максимална сила (N), максимални напон (N/mm^2), максимални померај (mm) и напон лома (N/mm^2). У првом сету експеримента, с обзиром да се филамент може успешно штампати (принтабилан је), према резултатима теста савијања у 3 тачке, није било потребе за додатком пластификатора. Добијени резултати су показали да диазепам утиче на померај и напрезање при ломљењу. Напон ломљења за ПВА филаменте са диазепамом био је већи у односу на комерцијалне ПВА филаменате. У другом сету експеримента, резултати су показали да је додатак ексципијенаса у великој мери утицао на испитиване параметре. Узорци са натријум-скробгликолатом (Ф5-Ф8 и Ф17-Ф24) су имали мањи померај и напрезање при ломљењу. Сви узорци су били принтабилни.

У оквиру поглавља 4.2. приказани су резултати карактеризације 3Д штампаних таблета. Таблете су штампане са претходно припремљеним ПВА филаментима са диазепамом за први сет експеримента, и претходно припремљеним филаментима са амлодипином за други сет експеримента. Штампане је било могуће коришћењем модификованих подешавања софтвера и *printcore* ВВ 0,8 mm. Да би се обезбедио константан проток филамента кроз млазницу и спречила блокада млазнице, било је важно подесити температуру штампања. У првом сету експеримента, температура штампања је била 185°C. У другом сету експеримента, температура штампања је била 190 °C за узорке Ф1-Ф4. За остале узорке, Ф5-Ф24, температура штампања је била 180 °C. Све таблете су успешно одштампане. У другом сету експеримента, узорци таблета Ф1-Ф16 имале су дебљину зида од 1 mm, односно један слој/линију зида. Узорци таблета Ф17, Ф19, Ф21 и Ф23 имале су дебљину зида 2 mm (три слоја/линије зида). Узорци таблета Ф18, Ф20, Ф22 и Ф24 имале су дебљину зида 3 mm (четири слоја/линије зида). Без обзира на геометрију израђених узорака, добијене су штампане таблете униформног пречника (9,96 до 10,06 mm) и дебљине (2,93 до 3.03 mm). Посматрајући таблете са истим обрасцем штампе, али различитом густином пуњења, показана је зависност масе таблете од густине пуњења. Мања густина пуњења допринела је мањој маси таблете. Променом густине пуњења таблета може постићи промена масе таблете, а тиме и дозе активне супстанце по таблети, без промене димензија таблете. Ово може бити врло користан податак приликом прилагођавања дозе потребама индивидуалног пацијента.

Микрографије забележене скенирајућим електронским микроскопом (СЕМ) 3Д штампаних таблета, узорци Ф9-Ф12, указују на јасно видљиве слојеве штампе. При већем увећању било је могуће уочити разлике између различитих образаца штампе, на основу

различите величине пора које се формирају приликом сукцесивног наношења слојева штампаног материјала. Уочене разлике у структури узорака могу бити разлог разлика у брзини ослобађања лековитих супстанци из таблета добијених применом различитих образаца штампе.

У оквиру Резултата и дискусије детаљно су приказани резултати испитивања брзине ослобађања изабраних модел лековитих супстанци и одговарајућих математичких анализа кинетике ослобађања. У оквиру првог сета експеримената испитан је утицај обрасца штампе и густине пуњења, као и геометрија 3Д штампаних таблета (узорци цилиндричног облика без и са различитим бројем шупљина) на брзину ослобађања диазепама као модел супстанце. Највећа брзина ослобађања уочена је код узорака израђених са мањом густином пуњења (20%) и применом цик-цак обрасца штампе. Интересантно је да је применом линијског обрасца штампе постигнуто знатно спорије ослобађање лековите супстанце у односу на узорке израђене применом цик-цак обрасца штампе. У складу са добијеним резултатима, приликом развоја формулација са продуженим ослобађањем, требало би размотрити таблете цилиндричног облика израђених применом линијског обрасца штампе. Упоређујући однос SA/V цилиндричних таблета и таблета са једном шупљином примећено је да је, што је већи SA/V однос, ослобађање лековите супстанце било брже. На основу израчунатих вредности коефицијента R^2 , кинетика ослобађања диазепама из испитиваних узорака таблета најбоље се описује *Korsmeyer-Peppas* и *Higuchi* модел. У оквиру другог сета експеримента, испитан је утицај различитих образаца пуњења, дебљине зида таблете и додатка изабраних ексципијенаса (натријум-скробгликолат и хипромелоза ХМЕ 4М) на брзину ослобађања амлодипина из штампаних таблета. Примењена је ниска густина пуњења (20%) како би се фаворизовало брзо ослобађање лековите супстанце. Добијени резултати су показали да избор обрасца штампе и број слојева, односно дебљина зида таблете представљају параметре које је потребно размотрити с циљем оптимизације циљаног профила брзине ослобађања лековите супстанце из 3Д штампаних таблета добијених техником депоновања истопљеног филамента. Додатак натријум-скробгликолата као супердезинтегранта довео је до нешто бржег ослобађања лековите супстанце из испитиваних узорака (Ф5-Ф8). Додатак хидроксипропилметилцелулозе (*Affinisol™* ХМЕ 4М) довео је до успореног ослобађања лековите супстанце из испитиваних узорака (Ф9-Ф16). Добијени резултати показују да, поред адекватно оптимизованих параметара штампе, приликом развоја формулације 3Д штампаних таблета потребно размотрити додаток ексципијенаса који утичу на кинетику ослобађања лековите супстанце, при чему не угрожавају квалитет припремљених филамената и њихову способност штампања.

Примена алата дубоког учења (самоорганизујуће мапе и вештачке неуронске мреже типа вишеслојног перцептрона) омогућиле су увид у процену утицаја изабраних фактора формулације и процесних параметара на брзину растварања лековите супстанце из штампаних таблета. У првом сету експеримента утицај густине пуњења, обрасца штампе и односа SA/V на брзину растварања диазепама моделован је применом самоорганизујућих

мапа (СОМ). Број, величина и позиција јединица (чворова) у мапи дају информације о дистрибуцији података. Интерпретација корелације између различитих карактеристика била је могућа посматрањем јединица на истом делу површине мапе. Анализом самоорганизујућих мапа могуће је предвидети карактеристике формулације у оквиру простора за дизајн дефинисаног СОМ-ом. На основу анализе анализи СОМ-а, закључено је да цик-цак образац даје најбрже ослобађање лековите супстанце. Следећи корак у моделовању био је развој вештачке неуронске мреже која би могла поуздано да предвиди утицај густине пуњења и односа SA/V на ослобађање диазепама из испитиваних узорака. Неколико МЛП мрежа, са различитим архитектурама, алгоритмима учења и активационим функцијама је обучено и тестирано. Мрежа са најбољим перформансама била је вишеслојни перцептрон МЛП (2-3-5), са три слоја: први, улазни слој се састојао од два неурона (у складу са бројем улазних параметара); други слој се састојао од три скривена неурона; трећи слој се састојао од пет неурона (у складу са бројем излазних параметара). МЛП мрежа је тренирана кроз 100 епоха, користећи *back propagation* алгоритам. Способност обучене неуронске мреже да предвиди профиле ослобађања диазепама тестирана је за две тест формулације. Експериментално добијени профили брзине ослобађања диазепама упоређени су са профилима предвиђеним коришћењем обучене неуронске мреже на основу израчунате вредности фактора сличности f_2 , чиме је показана сличност анализираних профила (f_2 вредности 70,2 и 77,4). Конструисане површине одговора, које приказују утицај густине пуњења и односа SA/V на брзину растварања диазепама из штампаних таблета, показале су максимум при вишим вредностима густине пуњења и вишим вредностима односа SA/V . Тако се најбрже ослобађање лековите супстанце предвиђа код таблета са следећим вредностима изабраних параметара: густина пуњења испод 50% и однос SA/V већи од 1,30. Површине одговора могу бити користан алат приликом дефинисање простора за дизајн, у оквиру *Quality by Design* приступа развоју лека.

Самоорганизоване мапе су коришћене и за ненадгледано моделовање података у оквиру другог сета експеримента, у случају када је амлодипин коришћен као лековита супстанца, а као улазне променљиве су били обрасци пуњења (цик-цак, кубни, три-шестоугаони, концентрични), присуство или одсуство ексципијенаса (натријум-скробгликолат и хипромелоза ХМЕ 4М). Зависне променљиве су били проценат амлодипина који се ослобађа након 60, 120 и 180 минута испитивања брзине ослобађања. На основу конструисаних мапа, може се закључити да постизању бржег ослобађања лековите супстанце доприносе примена цик-цак обрасца штампе и додатак натријум-скробгликолата.

На овај начин се коришћење самоорганизујућих мапа, као алата за ненадгледано дубоко учење, може користити за “мапирање” простора за дизајн и одабир квалитативних независно променљивих. Такође, ово може бити посебно корисно у случајевима великог броја променљивих, где је тешко сагледати појединачан утицај сваке променљиве

3. Упоредна анализа резултата дисертације са подацима из литературе

У оквиру поглавља Резултати и дискусија, добијени резултати истраживања су анализирани и разматрани у контексту доступних литературних података. У циљу проучавања механичких својстава припремљених филамента коришћен је тест савијања у три тачке. Према *Zhang* и сарадници (2017), идеални филament за штампање требало би да има висок напон лома и велики померај. Добијени резултати су такође у складу са раније објављеним резултатима исте истраживачке групе (Ђурановић и сар, 2020) где је показано да филаменти са максималним померајем већим од 1,09 mm имају тенденцију да се успешно штампају. *Korte* и *Quodbach* (2018) су показали да је померај већи од 1,12 mm један од предиктора успешног штампања. Значај униформности димензија штампаних таблета препознат у оквиру дискусије резултата у складу је и са наводима других аутора (*Wei* и сар, 2020). Такође, присуство бројних микро-пора и неуређени штампани слојеви уочени су на микрографијама 3Д штампаних таблета карбамазепина у студији *Borujeni* и сар (2020). *Lamichhane* и сарадници (2019) су показали да компактност таблете и површина контакта са медијумом утичу на брзину ослобађања лековите супстанце, као што је показано и у овом раду. У литератури је показано да хексагонално пуњење показује најбрже ослобађање, док узорци штампани применом обрасца штампе у облику дијаманта показују најспорије ослобађање (*Kadry* и сар, 2018). *Goyanes* и сарадници (2014, 2015) су у студији у оквиру које су коришћени комерцијални ПВА филаменти напуњени лековитом супстанцом и штампани у таблете са различитим густинама пуњења (10, 50 или 90%), показали да се код узорака са мањом густином пуњења постиже брже ослобађање лековите супстанце. Када се пореди утицај површине (SA) цилиндричних таблета и таблета са различитим бројем шушљина, може се приметити да што је SA већи, то је брже ослобађање лековите супстанце. Сличне резултате су добили *Khaled* и сарадници (2018) у испитивању у којем су таблете са парацетамолом штампане са различитим облицима/геометријом како би се испитао њен утицај на брзину ослобађања лековите супстанце. Резултати испитивања утицаја густине пуњења на брзину ослобађања лековите супстанце били су у складу са резултатима других аутора (*Korte* и сар (2018); *Fanous* и сар (2021)). *Pyteraf* и сарадници (2021) су анализирали утицај додатка средства за распадање (кросповидон, кроскармелоза-натријум и натријум-скробгликолат) на профиле ослобађања кетопрофена из 3Д штампаних таблета припремљених од филамената на бази ПВА. Међутим, присуство натријум-скробгликолата довело је у овом случају до споријег ослобађања лековите супстанце. *Hussain* и сарадници (2020) су испитивали 3Д штампане таблете са каптоприлом у којима је као основни полимер коришћена хидроксипропилцелулоза (ХПЦ) уз додатак натријум-скробгликолата, при чему је постигнуто време дезинтеграције таблета од 10 минута. *Shi* и сарадници (2021) су истраживали утицај различитих модификатора ослобађања (додатих у уделу од 20%) на ослобађање ибупрофена из 3Д штампаних таблета припремљених ФДМ техником уз коришћење етил целулозе као основног полимера. Добијени резултати су показали да је

најбрже ослобађање постигнуто из узорака који садрже ХПМЦ, као и да је додаток ПВА, *Soluplus-a*, ПЕГ и *Kollidon-a* поспешио ослобађање лековите супстанце, док је додаток *Eudragit-a* довео до смањене брзине ослобађања.

Kadry и сарадници (2018) су испитали утицај шест различитих образаца пуњења (дијамантски, линеарни, *catfill*, *morrocanstar* и хексагонални) на профил ослобађања дилтиазема из штампаних таблета, при чему је показано брже ослобађање лековите супстанце из узорака са хексагоналним обрасцем штампе. Поред тога, ови истраживачи испитивали су таблете са спољним омотачем (зидом) који није садржао лековиту супстанцу како би се испитао утицај различитог броја слојева зида (1, 2 или 3) и његове дебљине (0,3, 0,6 и 0,9 mm) на брзину растварања дилтиазема. Показано је да дебљина зида има значајан утицај на брзину растварања лековите супстанце, при чему је повећање дебљине зида праћено смањеним ослобађањем лековите супстанце. *Yang* и сарадници (2018) су такође испитивали утицај дебљине зида (0,4, 0,8 и 1,2 mm) код таблета са продуженим ослобађањем ибупрофена штампаним ФДМ технологијом. Добијени резултати су показали да се повећањем дебљине зида таблете на 1,2 mm растварање лековите супстанце смањило, али није било значајне разлике између узорака са дебљином зида од 0,4 и 0,8 mm.

Способност обучене неуронске мреже да предвиди профиле брзине растварања, тестирана је за две тест формулације. Експериментално уочени профили растварања у односу на профиле предвиђене коришћењем обучене мреже процењени су коришћењем фактора сличности f_2 . Вредности израчунатих фактора сличности биле су 70,24 и 77,44 за формулацију Тест1 и Тест2, редом. Предвиђени профили растварања били су слични експериментално посматраним. Добијени резултати су у складу са објављеним резултатима ове истраживачке групе који показују да правилно обучене, валидиране и тестиране вештачке неуронске мреже омогућавају успешно предвиђања профила ослобађања лековите супстанце из различитих формулација (*Ибрић и сар. (2002)*; *Мацаревић и сар. (2019)*, *Ибрић и сар., (2012)*).

4. Литература

Borujeni, S.H., Mirdamadian, S.Z., Varshosaz, J., Taheri, A., 2020. Three-dimensional (3D) printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile. *Cellulose* 27, 1573–1589. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02881-4>

Đuranović, M., Obeid, S., Madžarević, M., Cvijić, S., Ibrić, S. 2020. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *Int. J. Pharm.* 120053. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120053

Fanous, M., Bitar, M., Gold, S., Sobczuk, A., Hirsch, S., Funding, J. O., Imanidis, G. 2021. Development of Immediate Release 3D-Printed Dosage Forms for Poorly Water-Soluble Drugs by Fused Deposition Modeling: Study of Morphology, Solid State and Dissolution. *Int. J. Pharm.* 120417. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120417

Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W., Gaisford, S. 2014. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int. J. Pharm.* 476 (1-2), 88-92. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.09.044

Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S., Basit, A. W. 2015. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 89, 157–162. doi:10.1016/j.ejpb.2014.12.003

Hussain, A., Mahmood, F., Arshad, M. S., Abbas, N., Qamar, N., Mudassir, J., Farhaj, S., Nirwan, J.S., Ghori, M. U., 2020. Personalised 3D Printed Fast-Dissolving Tablets for Managing Hypertensive Crisis: In-Vitro/In-Vivo Studies. *Polymers*, 12(12), 3057. doi:10.3390/polym12123057

Ibrić, S., Djuriš, J., Parojčić, J., Djurić, Z. 2012. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*, 4 (4), 531-550. doi:10.3390/pharmaceutics4040531

Ibrić, S., Jovanovi, M., Djuri, Z., Parojči, J., Solomun, L. 2002. The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit® RS PO as matrix substance. *J. Control. Release*, 82 (2-3), 213-222. doi:10.1016/S0168-3659(02)00044-5

Kadry, H., Al-Hilal, T. A., Keshavarz, A., Alam, F., Xu, C., Joy, A., Ahsan, F. 2018. Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption. *Int. J. Pharm.*, 544(1), 285–296. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.010

Khaled, S. A., Alexander, M. R., Irvine, D. J., Wildman, R. D., Wallace, M. J., Sharpe, S., Yoo, J., Roberts, C. J. 2018. Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *AAPS PharmSciTech.* 19(8), 3403-3413. doi:10.1208/s12249-018-1107-z

- Korte, C., Quodbach, J. 2018a. 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction. *AAPS PharmSciTech.* 19(8), 3333-3342. doi:10.1208/s12249-018-1017-0
- Korte, C., Quodbach, J. 2018b. Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines. *Pharm. Dev. Technol.* 23(10), 1117-1127. doi:10.1080/10837450.2018.
- Lamichhane, S., Park, J. B., Sohn, D. H., Lee, S. 2019. Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*, 11(11), 564. doi:10.3390/pharmaceutics11110564
- Madzarevic, M., Medarevic, D., Vulovic, A., Sustersic, T., Djuris, J., Filipovic, N., Ibric, S. 2019. Optimization and prediction of ibuprofen release from 3D DLP printlets using artificial neural networks. *Pharmaceutics*, 11 (10), 544. doi:10.3390/pharmaceutics11100544
- Pyteraf, J., Jamróz, W., Kurek, M., Szafraniec-Szczęsny, J., Kramarczyk, D., Jurkiewicz, K., Knapik-Kowalczyk, J., Tarasiuk, J., Wroński, S., Paluch, M., Jachowicz, R., 2021. How to obtain the maximum properties flexibility of 3d printed ketoprofen tablets using only one drug-loaded filament? *Molecules* 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26113106>
- Shi, K., Salvage, J.P., Maniruzzaman, M., Nokhodchi, A., 2021. Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets. *Int. J. Pharm.* 597, 120315. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120315>
- Wei, C., Solanki, N. G., Vasoya, J. M., Shah, A. V., Serajuddin, A. T. M., 2020. Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release. *J. Pharm. Sci.* 109 (4), 1558-1572. doi:10.1016/j.xphs.2020.01.015
- Yang, Y., Wang, H., Li, H., Ou, Z., Yang, G., 2018. 3D printed tablets with internal scaffold structure using ethyl cellulose to achieve sustained ibuprofen release. *Eur. J. Pharm. Sci.* 115: 11-18. doi:10.1016/j.ejps.2018.01.005
- Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A., 2017a. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int. J. Pharm.*, 519 (1-2), 186–197. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.12.049

5. Објављени и саопштени резултати који чине део дисертације

Списак радова који чине део докторске дисертације

Радови у врхунским међународним часописима (M21):

1. **Obeid, S., Madžarević, M., Krkobabić, M., & Ibrić, S.** (2021). Predicting drug release from diazepam FDM printed tablets using deep learning approach: Influence of process parameters and tablet surface/volume ratio. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120507. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120507

IF (2021) = 5,679; Pharmacology & Pharmacy (57/279) M21

2. **Obeid, S., Madžarević, M., & Ibrić, S.** (2021). Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. *International Journal of Pharmaceutics*, 610 (8):121261. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121261

IF (2021) = 5,679; Pharmacology & Pharmacy (57/279) M21

6. Закључак – образложење научног доприноса докторске дисертације

Научни допринос докторске дисертације Самихе М. Обеид огледа се у развоју формулације и процеса ФДМ штампе за израду штампаних таблета са диазепамом и амлодипином као модел лековитим супстанцама. ФДМ штампа је до сада у литератури разматрана као технологија 3Д штампе са највећим потенцијалом за развој у погледу израде таблета са одабраном лековитом супстанцом с циљем персонализације терапије. Иако представља највише истраживану технику 3Д штампе у области фармацеутске технологије, о чему сведочи и највећи број објављених научних радова, ради се о иновативној технологији коју је потребно детаљно истражити како би се омогућила њена примена у фармацеутској пракси. Потребна су даља истраживања у погледу могућности избора материјала/полимера који се могу користити за израду филамената за штампу, као и у погледу утицаја врсте и количине додатих ексципијенаса и параметара штампе на карактеристике и брзину ослобађања лековите супстанце из штампаних таблета.

Ова докторска дисертација даје значајан научни допринос истраживањима на пољу 3Д штампе лекова ФДМ техником у погледу: (1) карактеризације ПВА филамената са диазепамом и амлодипином као модел лековитим супстанцама; (2) испитивања утицаја натријум-скробгликолата и хипромелозе (Affinisol™ НМЕ 4М) на карактеристике филамената, њихову принтабилност и брзину ослобађања лековите супстанце; (3) утицаја параметара штампе (образац штампе, густина пуњења и дебљина зида таблете) на брзину ослобађања лековите супстанце, (4) могућности примене самоорганизујућих мапа и вештачких неуронских мрежа као алата дубоког учења у дефинисању утицаја фактора формулације и процеса штампања на брзину ослобађања лековите супстанце из 3Д штампаних таблета и (5) дефинисања простора за дизајн којим се описује и дефинише утицај односа површине и запремине таблете и густине пуњења на брзину ослобађања лековите супстанце.

Проучавањем утицаја параметара штампе (образац и густина пуњења) на карактеристике таблета и брзину ослобађања лековите супстанце добијени су резултати који показују да је варирањем ових параметара, могуће уз коришћење истог филамента, добити таблете истих димензија са различитим дозама лековите супстанце. Ово је нарочито од значаја из аспекта израде таблета са различитим дозама лековите супстанце прилагођеним потребама индивидуалних пацијената. Такође су добијене корисне информације о утицају испитиваних ексципијенаса и њихове комбинације на брзину ослобађања лековите супстанце из штампаних таблета.

У овој докторској дисертацији су први пут примењене самоорганизујуће мапе за дефинисање утицаја ексципијенаса и параметара штампе на брзину ослобађања лековите супстанце из 3Д таблета штампаних техником депоновања истопљеног филамента и дефинисан простор за дизајн којим се описује утицај односа површине и запремине

таблете и густине пуњења, као променљивих које представљају параметре који потичу од дизајна модела таблете за штампу, на карактеристике штампаних таблета, пре свега на брзину ослобађања лековите супстанце.

7. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације:

„Испитивања утицаја дизајна модела и параметара 3Д штампе на брзину растварања лековите супстанце из таблета добијених техником депоновања истопљеног филамента“, кандидата магистра фармације Самиха Обеид, утврђено подударане текста износи 11 %.

Овај степен подударности последица је цитата личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, резултати спроведене провере указују на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

8. Предлог комисије за оцену завршене докторске дисертације

На основу изложеног, Комисија закључује да је кандидат, магистар фармације Самиха Обеид, успешно реализовала постављене циљеве истраживања и да резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају значајан научни допринос у области фармацеутске технологије. Резултати докторске дисертације публиковани су у два рада у врхунском међународном научном часопису (M21).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију магистра фармације Самихе Обеид 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:

„Испитивања утицаја дизајна модела и параметара 3Д штампе на брзину растварања лековите супстанце из таблета добијених техником депоновања истопљеног филамента“.

Чланови Комисије

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

Др сц. Ђорђе Медаревић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Др сц. Јована Ковачевић, научни сарадник,
Хемофарм а.д.