

IZVEŠTAJ SA 9TH WORLD MEETING ON PHARMACEUTICS, BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Od 31. marta do 3. aprila 2014. godine u Lisabonu (Portugalija) održan je skup pod nazivom *9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (9th PBP World Meeting)*. Ovaj skup se održava periodično, na svake dve godine i svaki put okupi veliki broj učesnika iz celog sveta. Ove godine je skupu prisustvovalo oko 1200 učesnika, sa oko 1/3 predstavnika iz industrije, dok su ostatak činili zaposleni u akademskim institucijama i studenti doktorskih studija. Glavni organizatori ovogodišnjeg skupa bili su: *International Association for Pharmaceutical Technology (APV)*, Nemačka; *International Society of Drug Delivery Sciences and Technology (APGI)*, Francuska; *Italian Association for Pharmaceutical Technology and Legislation (A.D.R.I.T.E.L.F.)*, Italija.

U toku četiri dana trajanja skupa održan je veliki broj predavanja (44 predavanja po pozivu i 66 kratkih predavanja o odabranim temama), raspoređenih u četiri paralelne sesije (u prepodnevnom i popodnevnom terminima): *Solid Dosage Forms, Coated Dosage Forms, Protein and Nucleotide Formulations, Pharmacokinetics and IVIV Correlations, Advanced Analytics, Protein Formulation and Aggregation, Dermal and Transdermal Delivery, Liposomes and other advanced DDS, Drug Nanoparticles and Vesicles, Tissue Engineering and ATMP, Continuous Manufacturing, Preformulation and Physical Pharmaceutics, Patient-centred Medicines, Green and Sustainable Pharma, Controlled Drug Delivery, Nanoparticles, Oral Drug Delivery, Site-specific drug delivery, Pharmaceutical Engineering and Green Manufacturing, Generics and Biosimilars, Skin, Nose and Lung Delivery, Pharmaceutical Engineering i Poorly Soluble Drugs*. Pored plenarnih predavanja, izloženo je i nekoliko usmenih predavanja od strane predstavnika iz akademskih i istraživačkih institucija, kao i iz farmaceutske industrije. Nakon svakog predavanja bilo je prostora za javnu diskusiju. Pored ovoga, izložen je i veliki broj poster prezentacija (preko 900). U okviru ove sesije svojim radovima su se predstavili i farmaceuti/istraživači iz naše zemlje.

Osnovne teme o kojima se diskutovalo na PBP skupu odnosile su se na razvoj biorelevantnih testova za *in vivo* određivanje i *in vitro* predviđanje biofarmaceutskih

svojstava lekovitih supstanci/farmaceutskih preparata, savremene tehnike za formulaciju i analizu farmaceutskih preparata/terapijskih sistema (uključujući i nanosisteme i biotehnoološke lekove). Razmatrana su i pitanja vezana za personalizovani pristup terapiji, naročito za preparate koji se primenjuju u pedijatriji i gerijatriji. Na skupu je bilo reči i o procesu pripreme i mogućnostima za prijavu projekata u okviru programa *Horizon 2020*.

Simpozijum je otvoren uvodnim izlaganjem predstavnika organizatora skupa, nakon čega je ukratko predstavljen novi *Horizon 2020* projekat, a zatim je održano nekoliko predavanja vezanih za industrijski aspekt proizvodnje lekova i falsifikovanje lekova (u zemlji domaćina–Portugaliji, kao i u Francuskoj i Velikoj Britaniji). Veliku pažnju privuklo je predavanje *Drug Counterfeiting* u kome je Frédéric Bourgeois (Sanofi, Francuska) istakao da je falsifikovanje farmaceutskih supstanci i lekova samo vidljivi deo ledenog brega, navodeći da su najveći tokovi falsifikovanih lekova u Kini, Indiji, Rusiji, Meksiku i Kolumbiji. Bourgeois je prikazao strategiju koju ima Sanofi za borbu protiv falsifikovanja, a koja se sastoji u dobro definisanim, kontrolisanim i doslednim tokovima distribucije/transporta lekova, aktivnom nadzoru tržišta i zaštiti pakovanja. Predstavljena su tri nivoa zaštite pakovanja, kao i tehnologije za njihovo postizanje: integritet proizvoda – sklopljena kutija sa zasećenim kartonom i lepkom ili pečatom koji štiti od neovlašćenog otvaranja spoljnog pakovanja; autentičnost proizvoda – zaštita kao kod novčanica i pasoša stavljanjem bezbednosnih oznaka (primer je Plavix); identifikacija proizvoda – kodiranje/serijalizacija (danas: linearni barkod, u budućnosti: broj proizvoda, serijski broj i datum isteka roka upotrebe u jednom kodu). Sanofi ima laboratoriju protiv falsifikovanja (LCAC) u kojoj svaki sumnjivi lek podleže strogoj i sveobuhvatnoj kontroli.

U okviru naučnog programa skupa (1–3. april) održana su tri plenarna predavanja. Prvo predavanje pod nazivom *Nanomedicines* održao je profesor Alexander (Sasha) Kabanov sa Univerziteta u Severnoj Karolini, SAD. Prof. Kabanov je govorio o blok kopolimerima u razvoju lekova i nanomedicini, navodeći, na osnovu rezultata sprovedenih studija, potencijalne prednosti blok kopolimernih micela u pogledu povećanja rastvorljivosti, smanjenja toksičnosti i povećanja kapaciteta inkorporiranja antikancerskih lekova. Kao jedan od obećavajućih polimera u razvoju farmaceutskih formulacija predstavljeni su poli(2-oksazolin)-i (POx) koji se proizvode veoma preciznom „ring-opening“ polimerizacijom, a karakteriše ih niska toksičnost, slaba aktivacija komplementa i veoma veliki kapacitet za inkorporiranje brojnih hidrofobnih lekova. Prof. Kabanov je takođe govorio o primeni amfifilnih Pluronic® blok kopolimera kao funkcionalnih ekscipijenasa u lečenju karcinoma rezistentnih na lekove i protiv kancerskih stem ćelija, zahvaljujući njihovoj sposobnosti da povećaju osetljivost kancerskih ćelija na različite antikancerske lekove, naročito antraciklinske antibiotike. Poslednji deo ovog plenarnog predavanja bio je posvećen polimernim micelama sa

umreženim jonskim jezgrima (umrežene micelle, nanogelovi) za isporuku antikancerskih lekova. Prikazan je primer tumor-specifične isporuke cisplatina i doksorubicina u tumorske ćelije *in vivo* upotrebom polielektrolitnih nanogelova obloženih folatom, čime je postavljena osnova za budući klinički razvoj ovakvih nanoformulacija.

Drugo plenarno predavanje *Pediatric medicines – Guidelines: How to formulate?* održala je Diana van Riet-Nahles (Nacionalni institut za javno zdravlje i životnu sredinu (RIVM), Holandija), pri čemu je u četiri koraka, kroz vremensku skalu od 2006. do 2015. godine, prikazan put razvoja smernica za pedijatrijske lekove. Trenutno je u toku pisanje smernica od strane multidisciplinarnе desetočlane grupe ljudi (kliničari, bolnički farmaceuti, naučnici...), a nacrt R1 otvoren je za javne konsultacije. Planirano je da 2015. godine stupi na snagu vodič koji će sadržati određene standarde za inovativne i generičke proizvode, a industrija će morati da preradi Direktivu 2001/83/EC Aneks 23. Drugim rečima, prilikom podnošenja zahteva za stavljanje leka u promet podnosilac prijave će, na primer, morati da opravda, u skladu sa vodičem, izbor svake formulacije ili farmaceutskog oblika. Zajedničko pisanje smernica sa predstavnicima industrije, međutim, nije moguće. U nastavku predavanja Diana van Riet-Nahles je prikazala sadržaj i ključne aspekte Smernice za farmaceutski razvoj lekova za pedijatrijsku upotrebu (*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*), ističući da je smernica zasnovana na dokazima, ne na percepciji. Tom prilikom se posebno osvrnula na izbor farmaceutskog oblika zavisno od puta primene i godina deteta, rukovanje peroralnim lekovima (primena sa jogurtom, mlekom, sokom; deljenja tableta), prihvatljivost od strane pacijenata (integralni deo razvoja formulacije; ispituje se kod dece kao deo kliničkih studija; industrija može da odabere sopstveni pristup), kao i na ekscipijense u pedijatrijskim lekovima. Studije su pokazale da nakon uvođenja ovog vodiča nije učinjen značajan pomak na tržištu, ali se očekuje napredak u budućnosti.

Treće plenarno predavanje *Overcoming drug biological barriers from the cell membrane to the mucosa* održala je profesor Maria Jose Alonso sa Univerziteta *Santiago de Compostela* u Španiji, inače ovogodišnja dobitnica nagrade Maurice Marie Janot. Prof. Alonso se ovom prilikom osvrnula na svoj višegodišnji rad i profesionalni razvoj, počevši od najranijih studija sa mikro i nanočesticama, preko rada na mikrosferama i sistemima za isporuku vakcina, do razvoja savremenih terapijskih sistema koji sadrže proteine (npr. DNK). Pri tome je pomenula da, iako danas postoje brojni radovi na temu, na primer, nanočestica sa hitozanom, u većini tih radova se citiraju rezultati koje je sa svojim timom dobila prof. Alonso. U poslednjih nekoliko godina istraživanja prof. Alonso i timova širom sveta sa kojima saraduje, fokusirana su na razvoj nanonosača za okularnu i nazalnu isporuku leka, za gensku terapiju i isporuku vakcina neinvazivnim metodama. Pored toga, bavi se razvojem novih nosača za antigene (npr. multifunkcionalni nanonosači, nanopakovani antigeni) i farmaceutskih

oblika za oralnu isporuku proteina (npr. insulin). U okviru ovih ispitivanja razvijen je i novi „*Zebra fish model*“, kao i 3D *in vitro* model ćelijske kulture, tzv. „veštački limfni čvor“ za procenu toksičnosti leka i njegove sposobnosti da prođe kroz biološke membrane.

Pored plenarnih predavanja, sa velikom pažnjom ispraćena su i predavanja po pozivu, kao i kratka predavanja. U okviru sesije *Advanced Analytics* koja je održana drugog i trećeg dana skupa predstavljene su nove metode, kao i nova polja, odnosno, mogućnosti za primenu konvencionalnih i/ili modifikovanih konvencionalnih metoda za analizu materijala, proizvoda i postupaka u razvoju, proizvodnji i kontroli farmaceutskih preparata. Prvo predavanje pod nazivom *Advanced synchrotron-based imaging techniques to support the formulation, manufacturing processes and evaluation of drug effects* održao je dr Jean Doucet. Dr Doucet je izložio prednosti metode zasnovane na sinhrotron radijaciji koja predstavlja vrstu elektromagnetnog zračenja koja produkuje čestice izuzetno velike energije. Difrakcija X-zraka zasnovana na sinhrotron radijaciji omogućava pregled strukture tablete ili filma i pruža bolji uvid u promene u formulaciji u toku proizvodnje ili u toku čuvanja. Prikazan je primer kako se ovom metodom može detektovati promena u filmu tablete nakon tri meseca čuvanja tablete, pri čemu se jasno izdvajaju dve zone (spoljašnja i unutrašnja) unutar filma sa različitim koncentracijama sredstva za oblaganje. U okviru ove sesije može se istaći predavanje pod nazivom *In vivo imaging techniques* koji je održao renomirani profesor Clive Wilson sa Strathclyde Univerziteta u Škotskoj, u kome su opisane tehnike izvođenja, kao i mogućnosti primene različitih metoda za vizuelno praćenje prolaska leka kroz organizam. Profesor Wilson je, na izabranim primerima, prikazao rezultate ispitivanja apsorpcije uz pomoć Gama kamere, počevši od opisa prvih eksperimenata, koji su podrazumevali primenu prostih, improvizovanih metoda i rad sa eksperimentalnim životinjama, do novijih, sofisticiranih sistema koji podrazumevaju primenu posebno dizajniranih uređaja i farmaceutskih preparata prilagođenih za ovu vrstu analize (npr. Pulsincap kapsule) i koji su prilagođeni za ispitivanja na ljudima. Poslednje predavanje na ovoj sesiji drugog dana skupa pod nazivom *Scanning white light interferometry (SWLI)* održao je profesor Niklas Sandler sa Abo Akademi Univerziteta u Finskoj. U toku predavanja opisana je napredna metoda mikroskopije koja objedinjuje interferometriju i mikroskopiju pri čemu je omogućeno 3D beskontaktno snimanje površine materijala. Ova tehnika može da se koristi za karakterizaciju tankih filmova, strukture polimera kao i karakterizaciju mikro i nanočestica izrađenih od polimera.

U okviru sesije *Dermal and Transdermal Delivery* koja je održana drugog dana skupa u prepodnevnom časovima predstavljene su nove metode za dobijanje, kao i nova polja, odnosno, mogućnosti za primenu konvencionalnih i/ili novih nosača za isporuku lekova na/ kroz kožu, kao i različite analitičke metode koje se koriste u njihovoj karakterizaciji.

U okviru predavanja pod naslovom *New insight into establishments and analysis of an improved human in vitro wound model* koje je održala dr Maike Windbergs (Department of Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Saarland University, Saarbrücken, Nemačka) prikazan je *in vitro* model za simuliranje rana kod ljudi koji bi mogao biti od koristi u biofarmaceutskoj karakterizaciji sistema za isporuku lekova. U okviru ovog predavanja autorka je iznela najvažnije karakteristike ovog novog modela, koji između ostalog karakteriše linearna pravougaona geometrija rana sa definisanim ivicama, koje su u potpunosti okružene intaktnom kožom. Kao jednu od prednosti ovog *in vitro* modela, autori ističu konzistentan izgled rane celom dužinom, čime se približnije simuliraju realni *in vivo* uslovi. Takođe se navodi da je metod za pripremu ovog modela relativno jednostavan i reproduktivan, te se očekuje da će moći da nađe primenu u budućnosti. Pored toga, autori su predstavili i optičku profilometriju, kao neinvazivnu analitičku metodu za karakterizaciju rana, kojom se sa visokom preciznošću u tri dimenzije može sagledati površinska topografija i geometrija rana.

Na predavanju pod nazivom *Ex vivo and in vivo evaluation of the efficiency of calixarene formulations for the treatment of superficial wounds contaminated by uranium* koje je održala Sophie Grives, student doktorskih studija (Galien Institute Paris-Sud, School of Pharmacy, Francuska) prikazan je razvoj, *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo* karakterizacija nanoemulzija koje sadrže helatni agens kaliksaren. Autorka je navela da kaliksaren koji je lokalizovan u međufazi u/v nanoemulzija može da veže jone uranijuma iz vodenog rastvora kontaminiranog uranijumom, čime se smanjuje mogućnost prolaska uranijuma kroz intaktnu kožu ili kožu zahvaćenu ranama. Ova formulacija bi mogla naći svoju primenu u situacijama u kojima je potrebno u kratkom vremenskom intervalu izvršiti dekontaminaciju kože od uranijuma. Rezultati *in vivo* studija koji su izvedeni na pacovima potvrdili su efikasnost razvijene formulacije, s obzirom da je transkutana penetracija uranijuma smanjena za oko 90 % nakon primene nanoemulzija sa kaliksarenom u poređenju sa prečišćenom vodom koja sadrži uranijum. Uz to, autori su razvili dva modela kojima se simuliraju površinske rane na koži, koji bi se mogli koristiti za dalju procenu efikasnosti nanoemulzija sa kaliksarenom.

Dr Lovisa Ringstad (Institute for Surface Chemistry, Stockholm, Švedska) održala je predavanje pod nazivom *Tactile perceptions of topical formulations*. Tokom ovog predavanja opisano je na koji način se senzorne osobine preparata za kožu mogu dovesti u vezu sa fizičkim (reološkim) osobinama formulacije.

Dr Sara Raposo (Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugalija) održala je predavanje pod naslovom *Mometasone Furoate - loaded cold processed oil-in-water emulsions: in vitro and in vivo studies* u okviru koga je iznela najznačajnije prednosti u/v emulzija koje se dobijaju na hladno kao nosača za mometazon-furoata. Dodatkom pentanediola u emulziju povećana je akumulacija mometazon-furoata u stratum corneumu, čime se, prema mišljenju autorke, mogu smanjiti neželjeni efekti

topikalnih kortikosteroida. Histološkom analizom nisu otkrivene morfološke promene u tkivu kože, kao ni znaci infiltracije ćelija kortikosteroidima nakon primene emulzija sa mometazon-furoatom, a takođe se navodi da je struktura stratum corneuma, epidermisa i dermisa ostala nepromenjena. Poređenjem razvijenih formulacija emulzija sa mometazon-furoatom sa komercijalnom formulacijom, potvrđen je isti trend u smanjenju edema, preciznije - uočeno je značajno smanjenje edematoznih lezija nakon primene ovih formulacija. Pored toga, autori ističu da su razvijene formulacije u/v emulzija sa pentanediolom potpomogle obnavljanju kožne barijere, usled povećanja količine lipida po cm^2 kože, što je potvrđeno merenjima na Sebumetru.

Prof. dr Cornelia Keck (University of Applied Sciences Kaiserslautern, Pirmasens, Nemačka i Free University of Berlin, Berlin, Nemačka) je na predavanju pod nazivom *Ultra small NLC – improved dermal delivery of coenzyme Q₁₀* iznela prednosti ultramalih nanolipidnih nosača, sa koenzimom Q₁₀, koji se mogu koristiti za povećanje penetracije koenzima Q₁₀ u/kroz kožu. Usled smanjenja u veličini čestica, oslobađanje koenzima Q₁₀ je povećano 15 tj. 1,5 puta kod ultramalih nanolipidnih nosača u odnosu na konvencionalne nano(strukturirane) lipidne nosače i nanoemulzije. U *ex vivo* studijama u kojima se pratila penetracija koenzima Q₁₀ pokazano je da je najveća penetracija postignuta sa ultramalim nanolipidnim nosačima. Autori su takođe predložili model kojim se može opisati struktura razvijenih ultramalih nanolipidnih nosača, tzv. “*flip-flop*“ model.

Na predavanju pod naslovom *Characterization and in vitro skin penetration study of nicotinamide microemulsion*, koje je održala prof. dr Prapaporn Boonme (Faculty of Pharmaceutical Sciences, [Prince of Songkla University](#), Tajland) dat je pregled tehnika koje su se koristile za fizičko-hemijsku karakterizaciju mikroemulzija sa nikotinamidom, kao i *in vitro* penetraciju ove hidrofilne supstance kroz kožu. Autorka je navela mogućnost pripreme mikroemulzija sa niskim koncentracijama surfaktanata, čime bi se mogućnost iritacije kože nakon primene ovih nosača mogla svesti na minimum.

U okviru sesije *Liposomes and other advanced drug delivery systems* koja je održana drugog dana skupa u poslepodnevnim časovima, predstavljene su nove metode za dobijanje, kao i nova polja, odnosno, mogućnosti za primenu naprednih sistema za isporuku lekova, kao i različite analitičke metode koje se koriste u njihovoj karakterizaciji.

Donato Cosco student doktorskih studija (Department of Health Sciences, University „Magna Græcia” of Catanzaro, Catanzaro, Italija) održao je predavanje na temu *Liposomal post-insertion features of HA-DPPE conjugate* u okviru koga je opisao mogućnost insertovanja konjugata hijaluronska kiselina-fosfolipid u dvoslojeve liposoma. Autor je istakao da bi ova nova platforma mogla da omogući lakše vezivanje

dodatnih molekula za hijaluronsku kiselinu, čime bi se sprečila destabilizacija strukture liposoma tokom biohemijjskih procesa *in vivo*.

Na predavanju pod naslovom *Microcontainers, an innovative oral drug delivery system for poorly soluble drugs*, koje je održala dr Line Hagner Nielsen (Department of Pharmacy, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Danska) opisana je mogućnost primene polimernih mikrokontejnera kao jednog od pristupa u povećanju oralne bioraspoloživosti slabo rastvornih lekova. Novina u okviru ovog pristupa u odnosu na ranije opisane pristupe je upotreba polimlečne kiseline, polimera koji je potvrđen od FDA, za upotrebu u razvoju sistema za isporuku lekova. Takođe, autori su opisali mogućnost punjenja šupljine mikrokontejnera lekovitom supstancom (natrijumova so furosemida) i oblaganje mikrokontejnera sa jedne strane pH osetljivim polimerom (Eudragit L100). Na taj način postignuta je zaštita lekovite supstance od degradacije i preuranjenog oslobađanja u GIT-u.

U okviru predavanja koje je održala dr Carla Caddeo (Department Scienze della Vita e dell'Ambiente, Sezione Scienze del Farmaco, University of Cagliari, Cagliari, Italija) pod naslovom *Cross-linked chitosan/liposome hybrid systems for colon-targeted delivery of quercetin* prikazana je mogućnost inkorporiranja kvercetina u liposome obložene tripolifosfat unakrsno vezanim hitozanom, koji bi se mogli koristiti u lečenju inflamatornih bolesti GIT-a. Preliminarni rezultati *in vitro* studija ukazuju na činjenicu da je zahvaljujući oblaganju liposoma hitozanom moguće postići odloženo oslobađanje kvercetina u tankom crevu. Autori takođe navode da je potrebno izvesti dodatne studije, kojima bi se procenila efikasnost ovih sistema u prisustvu enzima u želucu i tankom crevu.

Na predavanju pod naslovom *Polysaccharide Nanohydrogels as Drug Carriers*, koje je održao dr Pietro Matricardi (Department of Drug Chemistry and Technologies, „Sapienza” University of Rome, Rome, Italija) prikazana je mogućnost pripreme nanočestičnih hidrogelova uz korišćenje biokompatibilnog polisaharida gelana i hijaluronske kiseline kao polaznih materijala. Takođe, autori su opisali postupak hemijske konjugacije prednizolona, kao slabo rastvorne model lekovite supstance za karboksilne grupe polisaharida gelana, koji je prethodno depolimerizovan, u cilju dobijanja pogodnijeg polimernog sistema. S obzirom da prethodno razvijeni nanohidrogelovi imaju strukturu rezervoar-membrana, autori su ispitali i mogućnost inkorporiranja paklitaksela unutar hidrofobnog jezgra nanohidrogelova, i još jednom potvrdili literaturne nalaze koji govore u prilog činjenici da kombinacija antiinflamatora i antineoplastika može pružiti izvesne prednosti u lečenju malignih bolesti. Takođe pokazano je da je rastvorljivost paklitaksela u gelan-prednizolon nanohidrogel formulaciji oko 1000 puta veća u odnosu na slobodan paklitaksel. U nastavku studije razvijeni su nanočestični hidrogelovi sa hijaluronskom kiselinom. Lanci hijaluronske

kiseline su derivatizovani sa holesterolom, kako bi se povećao hidrofobni karakter polimera i indukovalo samoudruživanje lanaca u vodenom rastvoru i obrazovanje nanohidrogelova. Potom je goveđi serum-albumin oksidaza kovalentno vezan za hijaluronska kiselina nanohidrogelove i dobijeni kompleks je testiran na citotoksičnost na tumorskim ćelijama melanoma. Dobijeni rezultati su ukazali na povećani apoptotski efekat imobilizovanog enzima goveđi serum-albumin oksidaza u odnosu na slobodan enzim. Konačno, autori su razvili sistem za isporuku levofloksacina koji se sastojao od hijaluronska kiselina – hitozan nanohidrogelova. Rezultati preliminarnih studija potvrdili su mogućnost internalizacije ovog nosača od strane ćelija, kao i mogućnost isporuke antibiotika na ciljno mesto delovanja.

Na sesiji pod nazivom *Advanced Analytics*, trećeg dana skupa, održano je šest kratkih predavanja na temu analitičkih metoda koji se koriste u karakterizaciji farmaceutskih oblika. Na predavanju pod nazivom *Statistical process monitoring of a continuous pharmaceutical twin screw granulation*, koje je održala dr Ana Filipa Tavares da Silva prezentovano je kako se multifaktorski statistički monitoring može primeniti na kontinuirani sistem za granulaciju koji se sastoji iz granulatora velike brzine i uređaja tipa fluidizirajućeg sistema. Cilj korišćenja ovog statističkog pristupa je detekcija da li promena jednog parametra u nekoj fazi dovodi do promene u ostalim fazama procesa granulacije. Interesantno predavanje u oblasti analitičkih metoda *Correlation between in-line Raman spectroscopy and spatial filtering velocimetry for particle size evaluation in fluidized bed coating processes* održala je i Friederike Foltmann, kandidat na doktorskim studijama Heinrich Heine Univerziteta u Diseldorfu. U ovom izlaganju detaljno je opisana metoda *in-line* Raman spektroskopije za određivanje debljine sloja obloge čestica koje su obložene u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, kao i metoda za *in-line* određivanje veličine čestica, praćenjem brzine filtracije kroz uređaj koji je postavljen u određeni deo komore fluid-bed aparata. Ovim ispitivanjem je pokazano da je moguće dizajnirati efikasan sistem za *in-line* praćenje parametara procesa oblaganja, kao i da je, na osnovu utvrđene korelacije između posmatranih parametara, moguće predvideti karakteristike procesa uz primenu samo jedne od opisanih metoda karakterizacije. Kada su u pitanju predlozi novih metoda za ispitivanje, Kerstin Frank iz kompanije Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co, Nemačka, na predavanju pod nazivom *Prediction of the influence of supersaturation and precipitation on in-vivo absorption of a weak base-application of a small scale biphasic dissolution model*, opisala je metodu za istovremeno ispitivanje predviđanja brzine rastvaranja i apsorpcije lekovitih supstanci nakon oralne primene preparata. Predloženo ispitivanje se sprovodi u uređaju malih dimenzija (što je pogodno za male količine uzorka), u dvofaznom sistemu koji čine vodeni medijum (puferovani rastvor) i oktanol kao lipofilni rastvarač, postavljenom na magnetnu mešalicu. U toku izvođenja ispitivanja, dodatkom NaOH menja se pH vrednost vodenog medijuma, čime se bliže

simuliraju uslovi u organizmu. Poređenjem rezultata ispitivanja na model supstanci tipa slabih baza sa rezultatima konvencionalnih ispitivanja brzine rastvaranja, u kombinaciji sa studijama apsorpcije na eksperimentalnim životinjama, pokazano je da bi predloženi uređaj mogao da se koristi za predviđanje *in vivo* uslova pod kojima dolazi do presićenja rastvora, odnosno, precipitacije supstance, što može da ukaže na ograničavajuće faktore za apsorpciju slabo rastvorljivih lekovitih supstanci tipa slabih baza.

Dr Karsten Mader je održala predavanje na temu *Noninvasive in vivo Monitoring of in situ implants by ESR, multispectral optical imaging and BT-NMR* u kome je opisala primenu ESR imaging metode i NMR spektroskopije u praćenju degradacije PLGA čestica obeleženih fluorescentnom bojom u implantu koji je nalazi u vratu miša. U interesantnom izlaganju dr Hajnalke Pataki pod nazivom *PAT application in formulation technologies* navedena je još jedna mogućnost korišćenja Raman spektroskopije u praćenju procesa kristalizacije i uočavanju morfoloških promena koje se dešavaju u čvrstoj fazi u toku kristalizacije. Preporučeno je da se Raman spektroskopija koristi u kontroli kvaliteta i kao PAT alatka za uspešnu karakterizaciju čvrstog stanja materijala. Primer još jedne uspešne primene analitičke metode Raman mikroskopije prezentovan je tokom predavanja pod nazivom *Coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy providing in depth imaging of drug loaded mesoporous MCM-41 silica* koje je održao dr Andrew Fussell. Raman mikroskopija je relativno nova metoda i ispitivanja pokazuju da se primenom ove metode može uspešno pratiti distribucija lekovite supstance u mikročesticama.

Na sesiji koja se odnosila na čvrste farmaceutske oblike (*Solid Dosage Forms*) prezentovano je nekoliko interesantnih tema. Dr Christian von Corswant iz AstraZeneke održao je predavanje pod nazivom *Oral controlled drug delivery*. U toku predavanja dat je pregled mehanizama i navedene su prednosti korišćenja sistema sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance. Kao primer, opisano je oslobađanje lekovite supstance iz peleta obloženih filmom koji sadrži derivate celuloze različitih molekulskih masa. Oslobađanje lekovite supstance iz obloženih peleta se odvija procesom difuzije kroz film, a oslobađanje lekovite supstance zavisi od molekulske mase derivata celuloze koji ulazi u sastav filma. Derivati celuloze, u zavisnosti od molekulske mase, prave različite mikrostrukture filma što dovodi do razlika u difuziji lekovite supstance iz peleta. Na predavanju pod nazivom *Advances in controlled drug delivery from an academic perspective* koje je održao profesor Ruggero Bettini sa Univerziteta u Parmi, Italija, izložene su prednosti dizajniranja formulacija i korišćenja novih sistema sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance u lečenju infektivnih bolesti i kancera. Korišćenje novih supstanci i novih pristupa u dizajniranju sistema sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance omogućava oslobađanje doze leka u određenom regionu GIT-a i u tačno određenim intervalima što predstavlja prednost korišćenja ovih

sistema u savremenoj terapiji. Jedno od zapaženih predavanja odnosilo se na biofarmaceutsku karakterizaciju farmaceutskih preparata (*Biopharmaceutical performance assessment of solid dosage forms*), a održao ga je Xavier Pepin iz kompanije Sanofi, Francuska. Pepin je, na primeru različitih studija, opisao način na koji je moguće kombinovati *in vivo*, *in vitro* i *in silico* ispitivanja kako bi se predvidela biofarmaceutska, odnosno, farmakokinetička svojstva lekovite supstance nakon oralne primene preparata na humanim subjektima. Opisani slučajevi su se odnosili na specifične ciljeve, kao što su izbor optimalne formulacije u postupku razvoja farmaceutskog preparata, utvrđivanje specifikacija za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz datog preparata, ispitivanje biološke ekvivalencije između ispitivanog i referentnog preparata, kao i izbor odgovarajuće doze i režima doziranja, kako bi se postigao željeni terapijski efekat. U zaključku je istaknuto da prihvatanje koncepta *in vitro-in vivo korelacije* (IVIVK) u velikoj meri može da doprinese bržem razvoju novih farmaceutskih preparata. Pri tome je prepoznat i značaj korišćenja savremenih *in silico*, odnosno, računarskih metoda za predviđanje biofarmaceutskih svojstava lekovitih supstance/farmaceutskih preparata, kao što su brzina i obim apsorpcije, *in vivo* brzina rastvaranja, uticaj interindividualnih varijacija, predviđanje efekta u zavisnosti od doze itd.

Jedno od predavanja koje je izazvalo žustru diskusiju među auditorijumom, pod naslovom *Delivering crushed tablets using thickened fluids: salivary paracetamol concentrations indicate an effect on absorption*, autora C. Radhakrishnan sa Univerziteta u Brizbejnu, Australija, odnosilo se na ispitivanje praktično zastupljenih metoda za oralnu primenu tableta u slučajevima kada pacijenti imaju problema sa gutanjem, kao i na procenu faktora koji mogu da utiču na biološku raspoloživost lekova nakon „alternativnih“ načina primene. Pri tome su razmatrani samo slučajevi kada pacijenti, iz nekog razloga, svesno odbijaju da popiju cele tablete, pri čemu nemaju fizioloških problema sa gutanjem. U anketi koja je sprovedena među stanovnicima Australije, pokazano je da oko 30 % populacije ima problema sa gutanjem celih tableta, te najčešće pribegavaju konzumiranju smrvljenih tableta sa vodom, džemom ili viskoznom tečnošću specijalno formulisanom za ove svrhe. Autor predavanja je prikazao i ilustracije patentiranih mini-uređaja za mrvljenje tableta koji se mogu nabaviti u apotekama ili na drugi način. Ispitivanjem uticaja pomenutih „vehikuluma“ na brzinu oslobađanja i biološku raspoloživost paracetamola kao model supstance, određenoj na osnovu koncentracije leka u salivi, pokazano je da vrsta „vehikuluma“ može da ima značajan uticaj na brzinu i obim apsorpcije oralno primenjene lekovite supstance. Pretpostavlja se da je ovaj efekat još više izražen kod supstanci koje imaju nisku biološku raspoloživost i/ili usku terapijsku širinu. Ono što su prisutni kasnije najviše komentarisali je da mogućnost usitnjavanja tableta, koje su inicijalno dizajnirane da se progutaju intaktne, ne treba ni popularisati među pacijentima, niti treba vršiti

ispitivanja vezana za „alternativne“ načine primene leka. Naime, sam koncept savetovanja pacijenta ukazuje na davanje uputstava o pravilnoj upotrebi preparata, a ne o isticanju posledica nepravilnog ili, još gore, propagiranog „alternativnog“ načina primene. Na istoj sesiji *Pharmacokinetics & IVIV Correlation* održano je i predavanje Mirka Koziolka, kandidata na doktorskim studijama Univerziteta u Greifswald-u, Nemačka, pod nazivom *Intragastric volume and fat content changes after intake of high-caloric, high-fat breakfast in healthy human subjects investigated by MRI*. Tim sa Univerziteta u Greifswald-u je poznat po tome što već dugo godina radi na ispitivanju i identifikaciji fizioloških faktora koji utiču na oslobađanje i apsorpciju leka nakon oralne primene, kao i na razvoju alternativnih aparatura za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja, koje će na adekvatan način simulirati dešavanja *in vivo*. Na predavanju koje je ovom prilikom izloženo, prikazani su rezultati primene metode za vizuelno praćenje prolaska unetog sadržaja kroz gastrointestinalni trakt uz pomoć magnetne rezonance. Dobijeni rezultati su ukazali da dinamika promene volumena želudačnog sadržaja nakon unosa hrane, kao i mehanizam apsorpcije vode u stanju sitosti, nisu u skladu sa dosadašnjom hipotezom o načinu pražnjenja želuca (tzv. „Magenstrasse“). Takođe, smatra se da će nova saznanja u ovoj oblasti pomoći kod dizajniranja novih ili modifikacija postojećih uređaja za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance u stanju sitosti, po pitanju simulacije hidrodinamičkih uslova i, posledično, tranzita leka.

U okviru sesije posvećene formulaciji proteina i nukleotida (*Protein & Nucleotide Formulation*), doktori nauka i kandidati na doktorskim studijama održali su interesantna kratka predavanja u kojima su prikazali deo svojih istraživanja. Fernanda Bruxel (UNIPAMPA, Brazil) predstavila je najvažnije rezultate fizičko-hemijskih i bioloških ispitivanja katjonskih nanoemulzija kao sistema za isporuku antimalaričnih oligonukleotida (*Physicochemical and biological studies of cationic nanoemulsions as delivery systems for antimalarial oligonucleotides*). Tom prilikom, parenteralne katjonske nanoemulzije opisane su kao obećavajući sistemi za isporuku oligonukleotida, pri čemu dodatak katjonskih lipida predstavlja ključno pitanje za asocijaciju oligonukleotida preko elektrostatičkih interakcija. Rezultati istraživanja su pokazali da između ispitivanih antimalaričnih oligonukleotida i nanoemulzije postoje određene interakcije – oligonukleotidi mogu da se efikasno adsorbuju na katjonske nanoemulzije i verovatno se lociraju na međupovršini kapi, umetajući se u lamelarni lipidni sloj nanoemulzije. Nizak hemolitički i visok inhibitorni efekat nanoemulzija/oligonukleotid-kompleksa ukazali su na potencijal ovih sistema u borbi protiv izazivača malarije *Plasmodium falciparum*.

Mónica Rosa sa Instituta Superior Técnico, Univerzitet u Lisabonu, Portugalija, pričala je o ubrzanim formulacionim studijama za čuvanje proteina u zamrznutom stanju (*Accelerated Formulation Studies for Frozen Storage of Proteins*), ističući da agregacija terapijskih proteina do koje može doći tokom prečišćavanja, čuvanja i

primene, predstavlja kritični atribut kvaliteta usled potencijalne imunogenosti nastalih agregata, te predstavlja važno pitanje tokom proizvodnje i rukovanja rekombinantnim terapijskim proteinima. Ona je ovom prilikom prikazala deo svojih istraživanja vezanih za nedavno razvijen izohorni metod zamrzavanja (fiksiranje zapremine umesto pritiska), koji sprečava zamrzavanje vode i omogućava praćenje uticaja koncentracije šećera na stabilnost proteina na niskoj temperaturi. Dobijeno je da mehanizam agregacije proteina/hemoglobina koji se javlja pod izohornim uslovima tokom 50 h reprezentativno ilustruje mehanizam agregacije do koje dolazi tokom mesec dana čuvanja, čime je pokazan potencijal izohornog metoda za primenu u ubrzanim formulacionim studijama. Prema tome, izohorni metod predstavlja relativno jednostavan pristup za dobijanje fundamentalnih termodinamičkih informacija o proteinima i mehanizmu agregacije, i može se koristiti u ubrzanim formulacionim studijama ispod temperature zamrzavanja.

Ilona Konrad (Ludwig-Maximilians-Universität u Minhenu; Coriolis Pharma Research GmbH, Nemačka) predstavila je rezultate svog istraživanja na temu kontrolisane nukleacije kombinovane sa agresivnim sušenjem zamrzavanjem visokokoncentrovanih formulacija proteina (*Controlled nucleation combined with aggressive freeze-drying of highly concentrated protein formulations*). Cilj je bio da se ispita da li se primenom kontrolisane nukleacije u kombinaciji sa agresivnim primarnim sušenjem skraćuje vreme trajanja primarnog sušenja i vreme rekonstitucije proizvoda, kao i da se proceni stepen uštede vremena u poređenju sa procesom randomizovane nukleacije kombinovanim sa agresivnim primarnim sušenjem. Pokazano je da *Millrock Freeze Booster*[®] metod može da se primeni za indukciju kontrolisane nukleacije leda u visokokoncentrovanim formulacijama proteina. Interesantno je da su i kontrolisana i randomizovana nukleacija u kombinaciji sa agresivnim primarnim sušenjem dovele do značajnog, gotovo istog, skraćivanja vremena primarnog sušenja. Međutim, kontrolisana nukleacija je dovela do mnogo brže rekonstitucije proizvoda. U zaključku je istaknuto da kontrolisana nukleacija može imati značajan potencijal kod sušenja zamrzavanjem visokokoncentrovanih formulacija proteina, ne samo zbog ekonomske koristi, već i zbog skraćivanja vremena rekonstitucije.

Herve Hillaireau sa Instituta Galien Paris-Sud, Univerzitet Paris-Sud – CNRS, Francuska govorio je o nanogelovima na bazi hitozana kao nosačima za ćelijsku isporuku nukleotida i analoga nukleotida (*Chitosan-based nanogels for the cellular delivery of nucleotides and nucleotide analogues*). Naime, klinička primena nukleotida i njihovih analoga ograničena je usled prisustva trifosfatne grupe koja je osetljiva na hidrolizu u *in vivo* uslovima i odgovorna je za visoku hidrofilitnost ovih molekula, što jako ograničava njihovo preuzimanje u ciljne ćelije. S tim u vezi, H. Hillaireau je predstavio originalan, višenamenski i jednostavan metod za dizajn nanonosaa na bazi hitozana za isporuku nukleotida i analoga nukleotida. Hitozan je biokompatibilan i

biorazgradiv polisaharid koji ima sposobnost da kompleksiranjem sa trifosfatom, procesom „jonotropskog geliranja“, obrazuje nanočestice. Pošto je obrazovanje nanonosača pokrenuto samim nukleotidom, postignuta je veća efikasnost inkorporiranja leka. Takođe, smanjena je količina ekscipijenasu u formulaciji, a time i toksičnost za potencijalnu kliničku primenu. *In vitro* ispitivanja razvijenih nanosistema – hitozan/ATP i hitozan/azidotimidin-TP nanogelovi – pokazala su ograničenu citotoksičnost i efikasnu intracelularnu isporuku nukleotida. Svakako, neophodne su dalje *in vivo* studije kako bi se potvrdio očekivani potencijal ovako dobijenih nanogelova.

Na sesiji posvećenoj obloženim čvrstim farmaceutskim oblicima (*Coated Dosage Forms*) prezentovana su tri predavanja po pozivu, svako u trajanju po 40 minuta. Prvo predavanje pod nazivom *QbD and PAT tools for film coating* održao je dr Adrian Funke iz Bayer Pharma, Nemačka. Dr Funke je predstavio kako se primenom QbD i PAT-a u toku procesa oblaganja tableta može izbeći varijabilnost unutar šarže. Pravilan dizajn eksperimenta, definisanje kritičnih parametara procesa (brzina okretanja bubnja za oblaganje, brzina i dužina nanošenja sredstva za oblaganje, pritisak, temperatura, protok vazduha) kao i primena Raman spektroskopije u toku procesa oblaganja omogućavaju brzo i uspešno izvođenje procesa oblaganja tableta. Drugo predavanje pod nazivom *GIT delivery* održao je profesor Abdul Basit sa University College of London iz Engleske, koji u svojim istraživanjima objedinjuje farmaceutsku tehnologiju i gastroenterologiju sa akcentom na ciljano oslobađanje lekovitih supstanci u tačno određenim delovima GIT-a. U toku predavanja ukazano je na potencijal korišćenja makromolekula u čvrstim farmaceutskim oblicima sa odloženim oslobađanjem lekovite supstance u kolonu u kome bi se lekovita supstanca oslobađala i apsorbivala. Oblaganje kao proces iz perspektive osobe koja radi u industriji prezentovao je dr Christoph Riedel iz Bosch Huttlin-a na predavanju pod nazivom *Coating of solid dosage forms* tokom koga je prezentovao studije slučaja i različite načine izvođenja i dizajna procesa oblaganja u industriji.

U okviru sesije pod nazivom *Protein Formulation and Aggregation* održana su tri predavanja po pozivu. Na vrlo interesantnom predavanju pod nazivom *Freeze-drying of proteins: Quality by Design (QbD) in formulation and process design* koje je održao profesor Michael Pikal sa University of Connecticut, USA, prezentovani su principi takozvane *Dobre prakse u smrzavanju proteina* pri čemu se mora voditi računa o količini upotrebljenog pufera, dodatku odgovarajućih stabilizatora kao i optimizaciji temperature smrzavanja. Predloženo je da se, ako je protein stabilan i u niskoj koncentraciji u preparatu, kao sredstvo za dopunjavanje koristi manitol u kristalnoj formi dok bi stabilizator (saharoza ili trehaloza) trebalo da bude amorfan. Bitno je da se u toku procesa identifikuju kritični parametri i da se pravilnim dizajnom eksperimenta omogući brzo smrzavanje proteina bez narušavanja stabilnosti proteinske molekule. Na

predavanju pod nazivom *Formulation development of new anti-body scaffolds* koje je održao dr Sylvain Huille predstavljene su metode izolacije, karakterizacije antitela kao i pravilan odabir pravog kandidata koji se dalje može koristiti kao aktivna supstanca ili nosač aktivne supstance. Još jedno zanimljivo predavanje u okviru ove sesije održao je dr Jean-Pierre Amorij pod nazivom *Vaccine Design: Lyophilisation and delivery* na kome je dao pregled dostupnih vakcina protiv virusa influence, njihovih formulacija i načina proizvodnje i zatim je predstavio način proizvodnje liofilizovane vakcine protiv virusa influence pri čemu vakcina postaje stabilnija, a zadržava kompletnu imunogenost.

Trećeg dana skupa održan je simpozijum na temu *Nanoparticles & Vesicles* pri čemu su održana tri predavanja po pozivu posvećena liposomima, nanosuspencijama i nanočesticama. Profesor Yvonne Perrie sa Aston Univerziteta u Birminghamu, UK, govorila je o liposomima kao terapijskim sistemima – od koncepta do kliničke primene (*Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications*). Tom prilikom posebno su istaknuti katjonski liposomi kao obećavajući efikasni adjuvansi u vakcinama. Rezultati studija su pokazali da katjonski liposomi na bazi dimetildioktadecilamonijum bromida (nosač) i trehaloza 6,6'-dibehenata (imunostimulator) formiraju depo na mestu injektovanja što privlači monocite i podstiče snažan imunski odgovor. Prof. Perrie je naglasila da fizičko-hemijska svojstva katjonskih liposoma kao adjuvanasa (maskiranje naelektrisanja PEGilovanjem; inkorporiranje holesterola) igraju ključnu ulogu u modulaciji imunskog odgovora. Takođe je navela faktore koje je potrebno razmotriti prilikom razvoja formulacije liposomskih adjuvanasa – naelektrisanje (prirodni ili katjonski lipidi, pegilovanje), inkorporiranje antigena, rigidnost dvosloja, veličina liposoma, dodatak imunostimulatora; ističući da eksperimentalni dizajn može biti koristan alat u razvoju ovih sistema.

Dr Roberta Cavalli sa Univerziteta u Torinu, Italija, održala je predavanje pod nazivom *Nanosuspension technology: A versatile drug delivery platform*, na kome je govorila o najvažnijim svojstvima i najviše korišćenim metodama za izradu nanosuspencija. Ne iznenađuje da nanosuspencije – tečne koloidne disperzije čistih nanokristala leka čija je veličina obično manja od 1 μm – privlače sve veću pažnju, jer mogu da povećaju rastvorljivost i biološku raspoloživost slabo rastvorljivih lekova, ali i da utiču na farmakokinetički profil leka čime se može poboljšati bezbednost i efikasnost. Mogu se primeniti različitim putevima primene (lokalna, peroralna, parenteralna, pulmonalna, primena u oko), a sa tehnološke strane pružaju razne mogućnosti jer se mogu inkorporirati u kapsule, tablete, pelete, hidrogelove i supozitorije. Dr Cavalli je ukratko opisala tri grupe metoda za izradu nanosuspencija: 1) „*top-down*“ (usitnjavanje u mlinovima – *NanoCrystal* tehnologija, homogenizacija pod visokim pritiskom – *Dissocubes*[®], *Nanopure*); 2) „*bottom-up*“ (metode precipitacije,

emulzije kao templat, tehnologija superkričnog fluida); 3) kombinacija „*top-down*“ i „*bottom-up*“ metoda (precipitacija praćena homogenizacijom pod visokim pritiskom). Takođe je bilo reći o stabilnosti nanosuspenzija i naćinima stabilizacije dodatkom surfaktanata i/ili polimera. Na kraju su prikazane studije slućajeva: hesperitin nanosuspenzija za dermalnu primenu, budesonid nanosuspenzija za pulmonalnu primenu, nanokristali rutina i nanokristali rezveratrola.

Profesor Paula Hammond sa MIT Masaćusets Instituta za tehnologiju, Kembriđ, SAD, je na svom predavanju (*Nanoparticle design and drug delivery*) govorila o „*layer-by-layer*“ (LbL) nanoćesticama i njihovoj primeni, pri ćemu je objasnila LbL koncept (naizmenićna adsorpcija na supstrat dva ili viće suprotno naelektrisana polimera u vodenom medijumu), istićući prednosti i potencijal ovako dobijenih sistema kao nosaća za razlićite lekove, od malih molekula do peptida, proteina i nukleinskih kiselina. Posebno je razmatrana sposobnost vićeslojnih, multifunkcionalnih LbL nanoćestica da kontrolisano, stupnjevito i nezavisno oslobode razlićite lekove inkorporirane u pojedinaćne nanofilmove na odrećenom mestu u organizmu. U laboratorijama prof. Hammond se intenzivno istraćuje oslobaćanje agenasa koji smanjuju rezistenciju tumora, praćeno sinergistićkim oslobaćanjem potentnih hemoterapijskih agenasa. Prof. Hammond je sa svojim timom uspela da spreći nespecifićno preuzimanje u ćelije pozitivno naelektrisanih LbL nanoćestica pomoću sloja poli(etilenglikola) (PEG) koji se selektivno uklanja u kiseloj sredini hipoksićnog tumora, i pokazala (*in vitro* i *in vivo*) da ova strategija oblaganja i de-oblaganja naelektrisanja na LbL nanoćesticama pruća mogućnost za ciljnu isporuku u tumorsko tkivo. Prikazan je primer LbL nanoćestica za terapiju tumora: jezgro nanoćestice (PLGA, liposom, polistiren, zlato, gvoźde-oksidi) sadrći doksorubicin ili drugi hemoterapeutik; sledi unutraćnji sloj sa inkorporiranom siRNK sastavljen od polikatjona (polietilenamin, poli-L-lizin, poli-L-histidin, poli-L-arginin, hitozan) i polianjona (siRNK); i na kraju povrćinski „*stealth*“ sloj osetljiv na pH, prisustvo enzima ili sa ciljnim molekulima za odrećeni receptor (PEG, hijaluronska kiselina). Razvojem LbL nanoćestica koje sadrće film sa siRNK preko jezgra sa lekom, razvijena je nova strategija za isporuku lekova koja se moće modifikovati tako da se postigne veliki kapacitet inkorporiranja terapijskih agenasa, intracelularna isporuka, produćeno vreme cirkulacije u krvi i ciljno lećenje tumora.

Na sesiji posvećenoj kontinuiranom procesu proizvodnje (*Continuous Manufacturing*) odrćana su tri predavanja po pozivu, svako u trajanju od po 40 minuta. Dr Martin Wunderlich je odrćao prvo predavanje pod nazivom *Continuous wet granulation process including QbD and PAT* u kome je predstavljena primena QbD i PAT-a u toku procesa vlaćne granulacije u industriji. Ukazano je na znaćaj definisanja svakog koraka procesa i kritićnih parametara kao i pravilan izbor analitićkih metoda koji bi omogućili uspećno praćenje procesa u industriji. Dr Reinhardt K. Murb je odrćao predavanje pod nazivom *Comminutive Granulation – Continuous Manufacturing of*

Hot-Melt-Extruded Pellets tokom koga je izneo sličnosti i razlike između *hot-melt* ekstruzije i konvencionalnih metoda ekstruzije (suva i vlažna ekstruzija). Posebno je naglašeno da je primena *hot-melt* ekstruzije pogodna za razvoj novih formulacija peleta sa supstancama koje spadaju u II ili III grupu prema Biofarmaceutskom sistemu klasifikacije.

U okviru simpozijuma *Tissue Engineering & ATMP* održana su sledeća predavanja: *Development and manufacturing of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)* (Maria Luisa Nolli, Areta International, Gerenzano, Italy), *Recent advances in tissue engineering* (Rui Reis, University of Minho, Braga, Portugal) i *Biomaterials as therapeutical cancer vaccines* (David Mooney, Harvard School of Engineering and Applied Sciences, Wyss Institute, Cambridge, USA). Prof. Mooney je na svom predavanju govorio o novoj klasi vakcina za terapiju karcinoma koje se zasnivaju na upotrebi biomaterijala, pri čemu se posebno osvrnuo na dva tipa ovih sistema – nanočestice i trodimenzionalne (3D) biomaterijale makro veličine. Zapravo, trenutno dostupne vakcine za terapiju karcinoma koje se zasnivaju na izolovanju dendritičnih ćelija iz pacijenta, njihovoj *ex vivo* manipulaciji u cilju povećanja broja i aktivacije sa tumorskim antigenima, i sledstvenom injektovanju u organizam pacijenta, imaju brojna ograničenja u praksi. S druge strane, najnoviji napredak u nauci o materijalima omogućio je dizajniranje i izradu fizički i hemijski funkcionalnih biomaterijala koji mogu specifično da se usmere ka dendritičnim ćelijama u organizmu i pokazuju potencijal za indukovanje antigen-specifičnog T-ćelijskog odgovora relevantnog za terapiju karcinoma. Zbog svoje male veličine i jednostavne modifikacije površine, nanočestice, uključujući one na bazi liposoma, PLGA [poli(laktična-ko-glikolna kiselina)], PGA (poliglikolna kiselina), polistirenske, želatinske i druge polimerne nanočestice, magnetne i nanočestice zlata, intenzivno se ispituju kao nosači za aktivnu ili pasivnu ciljnu isporuku antigena u dendritične ćelije. 3D biomaterijali (npr. etilen vinil-acetatni polimer milimetarske veličine, alginat, makroporozni PLG skafoldi) takođe se nalaze u fokusu istraživanja usled njihove sposobnosti da stvore takvo mikrokruženje koje omogućava efikasno preusmeravanje/regrutovanje i programiranje dendritičnih ćelija, kao i smanjenje tolerancije na isporučeni antigen. Pokazano je da se upotrebom ovih biomaterijala obezbeđuje produžena, lokalizovana isporuka imunomodulatornih faktora, kontroliše kretanje i aktivacija imunskih ćelija, indukuje potentan odgovor na kancerske antigene i uzrokuje regresija tumora u prekliničkim animalnim modelima. Imajući u vidu navedene činjenice, prof. Mooney je istakao da isporuka antigena pomoću biomaterijala predstavlja obećavajući pristup za vakcine koje se koriste u terapiji karcinoma.

Na sesiji pod nazivom *Preformulation and Physical Pharmaceutics* održano je 6 kratkih predavanja na odabranu temu. U okviru ove sesije mladi naučnici ili profesori sa različitih univerziteta širom Evrope i iz Japana predstavili su delove svojih istraživačkih

radova ili projekata na kojima rade. Vrlo interesantno predavanje pod nazivom *Prediction of physical stability of amorphous drugs from molecular mobility studies* održao je profesor Marian Paluch sa University of Silesia iz Poljske, koji je u predviđenom vremenu u uvodnom delu objasnio da se prevođenje iz kristalnog oblika supstance u amorfni oblik prvenstveno radi s ciljem promene rastvorljivosti lekovite supstance što doprinosi njenoj boljoj bioraspoloživosti. Ipak, amorfni oblik supstance je i nestabilniji, pa je u toku predavanja izloženo kako dialektrična spektroskopija, metoda koja omogućava praćenje kretanja molekula unutar materijala, može da bude izuzetno korisna kao alatka za predviđanje vremena tokom koga amorfni oblik supstance ostaje stabilan. Predavanje pod nazivom *Nanoformulated itraconazole prepared by various spinning methods* održao je dr Zsombor Nagy sa Budapest University of Technology and Economics, Mađarska, koji je ukratko izložio primenu metode elektrostatičkog spinning-a ili upredanja u proizvodnji nanovlakana izrađenih od različitih vrsta polimera (PVP, Eudragit™, HPMC) i itakonazola prilagođenu industrijskoj proizvodnji. Stabilnost ovako izrađenih nanovlakana je praćena Raman spektroskopijom i DSC metodom, a ispitivanja su pokazala da je stabilnost i brzina rastvaranja itakonazola u nanovlaknima sa PVP-om i HPMC-om značajno poboljšana. Treće predavanje pod nazivom *ToF-SIMS analysis of hydrolysed acetyl salicylic acid printed as a microarray using ink-jet printing* održao je dr Mohammed Algahtani koji je predstavio analitičku tehniku ToF-SIMS koja daje podatke o hemijskoj strukturi materijala i stoga se može koristiti kao metoda za detekciju hemijskih degradacionih procesa unutar materijala. Predavanje pod nazivom *General understanding of physical stability of pharmaceutical glasses* održao je dr Kohsaku Kawakami iz Japana koji je u toku 20 minuta izložio analizu izotermalnog ponašanja sedam kristalnih supstanci i klasifikovao te supstance u zavisnosti od uslova pod kojima dolazi do kristalizacije, da li u toku hlađenja ili zagrevanja materijala. Dr Sandra Wiedemann održala je predavanje pod nazivom *Highly tortuous scaffolds produced using vacuum-induced directional freezing* tokom kog je izložila metod primene keramičkih premaza upotrebom smrzavanja pod pritiskom. Poslednje predavanje u okviru ove sesije pod nazivom *The truncated sphere model with Voronoi extension enables simulations of confined powder compression at large strains* održala je dr Ann-Sofie Persson koja je izložila analitičku metodu za praćenje promena u mehaničkim svojstvima granula u toku procesa kompresije.

Četvrtog dana skupa na sesiji posvećenoj generičkim lekovima i biofarmaceuticima (*Generics and Biosimilars*) prezentovana su tri izuzetna predavanja po pozivu koja su održali predavači koji rade u farmaceutskim industrijama. Dr Joaquim Figueiredo iz Abott-a je u toku predavanja pod nazivom *Branded generics in emerging markets* predstavio deo takozvanog biznis plana Abott-a da svoje generičke lekove plasira na tržišta koja su u razvoju (Indija, Brazil, Indonezija, Meksiko). S obzirom da se 50 % od ukupne prodaje lekova odvija u ovim područjima, Abott planira da izvrši

promene u postojećim formulacijama farmaceutskih oblika i da kombinacijom lekovitih supstanci ili dizajnom ambalaže stvori proizvod koji će biti pogodniji za primenu u ovim područjima u odnosu na generičke lekove drugih proizvođača. Drugo predavanje pod nazivom *Biosimilars, an opportunity and a challenge for the generic's industry* održao je dr Julio Maset iz Laboratories Cinfa iz Španije koji je izneo činjenice o biosimilarima, novim verzijama postojećih biofarmaceutskih lekova čiji su patenti istekli. Biosimilari se proizvode upotrebom genetskog materijala identične osnove, a njihova primena je zasnovana na podjednakoj sigurnosti i efikasnosti kao kod poznatijih lekova, na osnovu kojih su nastali. Biosimilari su krupni, složeni molekuli, proizvedeni od strane živih organizama, čija stabilnost zahteva posebne uslove; dok su generički lekovi mali molekuli, proizvedeni hemijskom sintezom i obično su veoma stabilni. Pored pregleda regulatornih propisa u toku predavanja predstavljeni su načini modifikacije već postojećih bioloških lekova (glikozilacija, posttranslaciona modifikacija) kao i metode karakterizacije dobijenih proteina. Dr Herrmann Allgaier iz Merckle Biotec iz Nemačke održao je predavanje pod nazivom *Biosimilars or Biobetters? Lessons learned from filgrastim portfolio* u kome je naveo razlike između biosimilara i biobetter lekova koji predstavljaju modifikovane originalne biološke molekule. Biobetters lekovi su dobijeni hemijskim ili molekulskim modifikacijama biološkog proteina s ciljem da se poveća bioraspoloživost i smanji imunogenost što predstavlja i prednosti u odnosu na biosimilare.

U okviru simpozijuma *Pharmaceutical Engineering* predavači iz industrije izneli su svoja zapažanja i iskustva vezana za razvoj lekova i proizvodnju biofarmaceutika. Dr Jean-René Authelin iz kompanije Sanofi, Francuska, u svom predavanju *The role of pharmaceutical engineering in product development* govorio je o primeni farmaceutskog inženjeringa kako bi se razvio robustan industrijski proces zasnovan na znanju i mehaničkim modelima. Predavač je na primerima roler kompakcije i oblaganja tableta ilustrovao ovu metodologiju zasnovanu na razvoju procesa na opremi manjeg kapaciteta (*down scaled* oprema), koji bi trebalo da reprezentativno odslikava buduću industrijsku proizvodnju. Na kraju je prikazao buduće izazove u oblasti farmaceutskog inženjeringa npr. u procesima punjenja i zatvaranja prilikom proizvodnje bioloških lekova. Dr Andreas Graser iz kompanije F. Hoffmann-La Roche, Švajcarska, tokom svog predavanja *Planning and construction of a new plant for parenterals* upoznao je publiku sa šestogodišnjim projektom kompanije Roche vezanim za planiranje i izgradnju novog postrojenja za sterilnu proizvodnju i pakovanje parenteralnih preparata u Kaiseraugst-u. U periodu od 2006. do 2012. godine, zahvaljujući integrisanom timskom radu menadžera, inženjera i mehaničara, kao i učešću samih korisnika, napravljen je plan dizajna, izgrađena fabrika i dobijene su dozvole za puštanje u rad. U okviru proizvodnog pogona fabrike smeštene su odvojene linije za punjenje tečnosti u špriceve, punjenje tečnosti u bočice i za punjenje liofilizata u bočice. Dr Graser je

tokom izlaganja dao pregled osnovnih zahteva za izgradnju u pogledu prostora, osvetljenja, uštede energije, kao i opreme (izolatori, elektronski sistemi za praćenje i dokumentovanje, optimizovani dizajn linija za punjenje). Takođe je naveo principe planiranja i izgradnje kojih su se pridržavali – procesne mape za vizualizaciju, analiza rizika, simulacija procesa pomoću lego kockica u cilju validacije procesnih mapa, optimizacije prostora za skladištenje, međuprostora i protoka materijala, kao i identifikacije eventualnih gepova. Na kraju predavanja istaknut je značaj ciklusa dekontaminacije (test oštećenja izolatora pod pritiskom, smanjenje vlažnosti, VHP ciklus tj. kondicioniranje, dekontaminacija, ventilacija), pri čemu su navedena pitanja koja treba razmotriti, kao što su izbor materijala za izolatore, pozicija izolatora, maksimalna koncentracija H₂O₂ nakon ventilacije i razvoj i validacija ciklusa primenom bioizolatora.

Na sesiji pod nazivom *Oral Drug Delivery* čiji je predsedavajući bila profesor Svetlana Ibrić sa Katedre za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, mladi naučnici su prezentovali rezultate svojih istraživanja. U okviru ove sesije održano je 6 kratkih predavanja, a teme su bile vezane za izradu peleta, minitableta ili mikročestica primenom hot-melt ekstruzije, istiskivanjem iz kalupa i dr. Prvo predavanje pod nazivom *Taste-masked ibuprofen micropellets using an innovative spouted bed continuous pelletizing technology* održala je Marie Guhmann iz Glatt-a. Ona je predstavila kontinuirani proces izrade obloženih mikropeleta u fluid-bed uređaju u kome su prvo izrađene pelete, pa potom obložene Eudragit-om da bi se maskirao ukus. Bart Claeys je tokom predavanja pod nazivom *A new class of polymers to produce high-dosed sustained-release oral drug formulations via hot melt extrusion: Polyurethanes* izložio mogućnost korišćenja poliuretana kao matriksa za izradu tableta sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance metodama ekstruzije i istiskivanja iz kalupa. Alice Melocchi je održala predavanje pod nazivom *Evaluation of injection molding for the manufacturing of immediate release (IR) tablets* tokom koga je ukazala na mogućnost primene metoda ekstruzije i istiskivanja iz kalupa za izradu čvrstih doziranih oblika u industrijskim uslovima, a takođe je ukazala i na mogućnost korišćenja različitih polimera kao matriksa u toku izrade tableta ovim metodama. Anouk Veraeck je održala predavanje pod nazivom *Prilling as manufacturing technique for lipid/PEG multiparticulates for fixed-dose combinations* tokom koga je opisala postupak izrade prill čestica raspršivanjem otopljene smeše PEG-a i lekovite supstance. Na ovaj način dobijene su sferne čestice metoprolol-tartarata sa produženim oslobađanjem lekovite supstance i čestice hidrohloriazida sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance. Ovim česticama su zatim punjene kapsule i rezultati ukazuju da se ova metoda može uspešno koristiti za formulaciju farmaceutskih oblika sa dve lekovite supstance sa različitim oslobađanjem leka. Carolin Eckert je na predavanju pod nazivom *Hard fat as binder for child-*

appropriate, taste improved minitablets iznela prednosti korišćenja lipidnih ekscipijenasa (Witocan®) u izradi granulata granulacijom topljenjem. Dobijene granule su zatim komprimovane u mini tablete. Primena veštačkog jezika je ukazala da se ukus efikasno može maskirati primenom ovih ekscipijenasa. Hannah Batchelor je u svom predavanju pod nazivom *Childrens' preferences for tablets based on size, shape and colour* dala opis ispitivanja na 2D i 3D modelima tableta s ciljem da se vidi za koju veličinu, boju i oblik tableta je najbolja komplijansa kod dece. Utvrđeno je da deca iznad 6 godina i mlađi adolescenti preferiraju tablete prečnika 10 mm, da im se oblik kapleta više sviđa, kao i da je bolja komplijansa kod tableta svetle boje.

U okviru simpozijuma *Skin, Nose & Lung Delivery* koji je bio posvećen najnovijim dostignućima u isporuci lekova u/kroz kožu, intranazalnoj i pulmonalnoj isporuci lekova, posebnu pažnju publike privuklo je predavanje *Drug delivery into and through the skin*, koje je održao profesor Richard Guy sa Univerity of Bath, UK. Prof. Guy je tom prilikom istakao da isporuka lekova u i kroz kožu, bilo u cilju lokalnog ili sistemskog lečenja bolesti, predstavlja veliki izazov, a pouzdano predviđanje permeabilnosti leka kroz kožu nastavlja da bude predmet interesovanja. Kao ključna pitanja razmatrana su pravila za izbor najboljih lekova za primenu na koži, i određivanje biološke raspoloživosti lokalno primenjenih lekova namenjenih za lokalnu ili sistemsku terapiju. Prof. Guy smatra da, kao što lekovi za peroralnu primenu treba da zadovolje određene fizičko-hemijske kriterijume (pet pravila Lipinskog), slična pravila treba da se primene i za dermalni/transdermalni put primene. On je u svom predavanju prikazao određene matematičke modele za predviđanje permeacije leka kroz kožu i kao ključne parametre za preuzimanje u kožu naveo molekulsku masu, logP i rastvorljivost leka u vodi. Imajući u vidu da je frakcija leka primenjenog na koži koja penetrira/permeira do mesta dejstva obično veoma mala, prof. Guy je istakao značaj upotrebe pogodne metodologije za procenu isporuke leka u/kroz kožu. Predstavljena je nedavno razvijena nedestruktivna tehnika vizuelizacije, *stimulated Raman scattering* (SRS) mikroskopija, koja omogućava uvid u tzv. „metamorfozu“ lokalno primenjene formulacije leka i daje mehanističke informacije o lokalnoj dispoziciji leka na i u barijeri. Ovom tehnikom se mogu videti neke karakteristike (trans)dermalne isporuke koje se ne mogu uočiti drugim tehnikama, npr. različite brzine penetracije leka kroz folikule dlaka u poređenju sa intracelularnim transportom kroz *stratum corneum*, ili precipitacija kristala leka na površini kože nakon perkutane penetracije korastvarača iz formulacije. Prof. Guy je takođe prikazao primer primene *coherent/stimulated Raman scattering* mikroskopije, u kombinaciji sa konfokalnom fluorescentnom mikroskopijom, za karakterizaciju novih transportnih puteva kroz kožu nakon obrazovanja kanala/pora termalnom ablacijom, kao i praćenje dispozicije lokalno primenjenih mikro- i nanočestica u ovako tretiranoj koži. Imajući u vidu potrebu za širenjem spektra lekova za koje je moguća i opravdana transdermalna primena, prof. Guy je na kraju svog izlaganja skrenuo pažnju na upotrebu

različitih tehnika za formiranje pora u koži („poration“), kao što su termalne tehnike, laser, mikroigle. U kom stepenu ove nove tehnike mogu doprineti poboljšanju isporuke leka u/kroz kožu u odnosu na konvencionalne pristupe, ostaje otvoreno pitanje.

U okviru sesije *Nanoparticles* četvrtog dana skupa u prepodnevnom časovima održan je veliki broj interesantnih predavanja.

U okviru predavanja pod naslovom *Tumor delivery performance study of lipid nanocapsules through FRET imaging*, koje je održala dr Anne-Laure Lainé (INSERM U1066, Angers, Francuska) prikazani su najnoviji rezultati istraživanja vezani za lipidne nanokapsule i *stealth* lipidne nanokapsule obložene PEG-ilovanim fosfolipidima. Dobijeni rezultati su ukazali na činjenicu da umetanje PEG-ilovanih fosfolipida u lipidne nanokapsule povećava njihovu stabilnost u odnosu na konvencionalne lipidne nanokapsule koje nisu PEG-ilovane. Što se tiče biodistribucije lipidnih nanokapsula nakon subkutane primene kod pacova, uočeno je produženo vreme cirkulacije kod *stealth* lipidnih nanokapsula u poređenju sa konvencionalnim lipidnim nanokapsulama, što je konačno rezultovalo u povećanju permeabilnosti i retenciji *stealth* lipidnih nanokapsula u ćelijama tumora. Pored toga, autori su prikazali i mogućnost primene FRET (Forster resonance energy transfer) tehnike kao neinvazivne metode za praćenje integriteta lipidnih nanokapsula.

Na predavanju pod naslovom *PEGylation of non-spherical particles and its influence of phagocytosis*, koje je održao Roman Mathaes, student doktorskih studija (Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Ludwig-Maximilians-University München, Nemačka) ukazano je na činjenicu da pored oblaganja površine čestica polietileglikolom (PEG), promenom u geometriji čestica se u velikoj meri može uticati na biološku distribuciju i poluvreme eliminacije čestica u organizmu. U radu su autori poredili interakciju sa imunim sistemom izduženih nesferičnih mikro- i nanočestica i sferičnih mikro- i nanočestice sa i bez PEG uz primenu tehnika konfokalne skenirajuće mikroskopije i *flow* citometrije. Rezultati dobijenih studija ukazali su na činjenicu da čestice koje imaju izduženu geometriju u manjoj meri bivaju prepoznate i fagocitovane od strane makrofaga retikuloendotelnog sistema. Takođe, pokazano je da sličan efekat na internalizaciju čestica od strane makrofaga retikuloendotelnog sistema imaju PEG-ilovane čestice i čestica sa izuženom geometrijom.

Na predavanju pod naslovom *Dapivirine-loaded polymeric nanoparticles for the prevention of vaginal HIV transmission* koje je održao dr José das Neves (University of Porto, Porto, Portugalija) prikazani su najnoviji rezultati vezani za razvoj nanotehnološki-baziranih sistema za isporuku dapivirina, antiretroviralnog leka koji se trenutno nalazi u kliničkoj fazi ispitivanja kao formulacija gela i vaginalnog prstena. Predavač je u okviru svoga rada prikazao razvoj pozitivno i negativno naelektrisanih polimernih nanočestica sa dapivirinom, kao i opsežnu *in vitro* i *in vivo* karakterizaciju

ovih sistema. U okviru *in vitro* karakterizacije prikazano je određivanje veličine nanočestica, zeta potencijala, efikasnosti asocijacije/inkapsulacije leka, kapaciteta opterećenja, ispitivanje površinske morfologije nanočestica, praćenje fizičke stabilnosti, određivanje interakcije čestica sa simuliranim vaginalnim fluidom koji sadrži mucin, procena citotoksičnosti nanočestica (MTS, LDH testovima i testovima kojima se prati profil oslobađanje citokina/hemokina) kao i određivanje *in vitro* antiviralne aktivnosti. Takođe u okviru studije autori su pratili uticaj nanočestica na permeabilnost leka i akumulaciju u tkivima u *in vitro* i *ex vivo* uslovima. U *in vivo* testovima se pratila distribucija leka preko genitalnog trakta, kao i uticaj na lokalnu i sistemsku farmakokinetiku posle vaginalne primene kod ženki miševa. Interesantno je da su pozitivno naelektrisane polimerne nanočestice i pored potentne antivirusne aktivnosti pokazale veću citotoksičnost od negativno naelektrisanih čestica.

U okviru predavanja pod naslovom *Anti Aβ antibody decorated nanoparticles correct memory defect in Alzheimer's disease animal model* koje je održala prof. dr Karine Andrieux (Institute Paris Sud, University Paris Sud, Francuska) opisana je sinteza nanočestica koje mogu da interaguju sa Aβ peptidom 1-42 (Aβ₁₋₄₂) monomerom u cilju povećanja njegove eliminacija i ublažavanja simptoma Alzheimer-ove bolesti. Afinitet nanočestica za Aβ peptid je evaluiran *in vitro* metodom Surface Plasmon resonance (SPR), dok je biodistribucija radioaktivno obeleženih nanonosača procenjena *in vivo* nakon i.v. primene nanonosača kod zdravih miševa i miševa sa Alzheimer-ovom bolesti. Dobijeni rezultati SPR metodom su ukazali na visok afinitet razvijenih nanonosača za monomer Aβ peptida 1-42 (Aβ₁₋₄₂), dok su rezultati *in vivo* studije ukazivali na popravljavanje simptoma Alzheimer-ove bolesti.

U okviru sesije posvećene slabo rastvornim lekovima, koja je održana četvrtog dana skupa u poslepodnevnim časovima održana su tri predavanja, od kojih je svako trajalo 40 minuta. Predavanje pod naslovom Ciklodekstrini održao je prof. dr Thorsteinn Loftsson (Faculty of Pharmacy, University of Iceland, Reykjavik, Iceland) u kome je ukratko dat pregled fizičko-hemijskih i bioloških osobina ciklodekstina, uključujući njihovu tendenciju da obrazuju agregate. Takođe u okviru svog predavanja prof. Loftsson se osvrnuo na metode koje se koriste za povećanje solubilizirajućih osobina ciklodekstrina, a takođe su opisani i načini na koje ciklodekstrini mogu da povećaju ili smanje biološku raspoloživost lekova u vodenim formulacijama. Na samom kraju, dato je nekoliko primera o upotrebi ciklodekstrina u farmaceutskim formulacijama.

Poslednje predavanje u okviru ove sesije održao je dr Jan Möschwitzer (NextPharma, Berlin, Nemačka i Free University of Berlin, Berlin, Nemačka). U okviru ovog predavanja autor se osvrnuo na *bottom-up* pristupe u pripremi nanokristala, uključujući razvoj različitih formulacija nanokristala ovom metodom i faktore koji utiču na veličinu čestica. *Bottom-up* pristup za dobijanje nanokristala je tehnologija za dobijanje nanokristala koja još uvek nije dovoljno razvijena i komercijalizovana, ali ima

veliki potencijal u pripremi nanokristala lekovitih supstanci. Autor je kao jednu od prednosti bottom-up pristupa izneo činjenicu da je u odnosu na konvencionalni top-down postupak utrošak energije u pripremi nanokristala manji.

U okviru izložbenog dela, predstavio se veliki broj proizvođača opreme za proizvodnju i analizu lekovitih/pomoćnih supstanci i farmaceutskih preparata, kao i veliki broj proizvođača farmaceutskih sirovina. Na izložbenom štandu su se predstavili i najznačajniji izdavači u oblasti farmaceutskih nauka.

Najveći značaj prisustvovanja ovakvom skupu bili su: prilika da se učesnici upoznaju sa najnovijim dostignućima u oblasti farmaceutskih nauka (izrada/proizvodnja, analiza i regulativa), mogućnost sklapanja novih kontakata u cilju uspostavljanja saradnje sa srodnim institucijama u inostranstvu, kao i dobijanje detaljnijih informacija o mogućnosti nabavke farmaceutskih sirovina i opreme.

Izveštaj pripremili:

Dr sc. Sandra Cvijić

Dr sc. Aleksandra Stojković

Dipl. farm. Anđelka Kovačević

Mag. farm. Sanela Đorđević

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

U Beogradu, 11.07.2014.