

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

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 14.07.2022. године, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата дипломираног фармацеута Софије Белоице (рођене Станковић) под насловом:

Механистичко моделовање и могућност предвиђања брзине растварања лековите супстанце из таблета *in vitro* и *in vivo*

Ментор: др сц. Јелена Паројчић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Комисија у саставу:

1. Др сц. Светлана Ибрић, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
2. Др сц. Сандра Цвијић, ванредни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
3. Др сц. Биљана Гатарић, доцент
Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет

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

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под називом „**Механистичко моделовање и могућност предвиђања брзине растварања лековите супстанце из таблета *in vitro* и *in vivo***“ садржи шест целина: 1. Општи део, 2. Циљ рада, 3. Експериментални део, 4. Закључак, 5. Литература и 6. Прилог. У оквиру докторске дисертације приложен је и Сажетак на српском и енглеском језику, као и списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, кратка биографија кандидата, и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана на 249 страна (почевши од Општег дела, закључно са пописом литературних референци) јасним и прегледним стилем и садржи 126 слика/графика и 97 табела. Преглед литературе садржи 368 навода.

У оквиру **Општег дела** дат је преглед најзначајнијих информација и савремених научних разматрања која се односе на биофармацеутску карактеризацију лекова и анализу добијених резултата с циљем успостављања *in vitro* - *in vivo* корелације и дефинисања клинички релевантних спецификација за брзину растварања лековите супстанце из таблета. Општи део садржи два поглавља која се односе на: (1) Могућност предвиђања *in vivo* понашања лека на основу резултата *in vitro* испитивања брзине растварања лековите супстанце из препарата и (2) Интегрисани биофармацеутски приступ у развоју и карактеризацији лекова. Приказани су и објашњени најновији концепти који се примењују у савременој карактеризацији лекова с циљем успостављања одговарајућих модела који омогућавају предвиђање профила апсорпције лека у организму. Посебна пажња посвећена је разматрањима која се односе на развој биопредиктивне и дискриминативне методе за *in vitro* испитивање лековите супстанце из препарата, приступ дефинисању клинички релевантних спецификација и критичку анализу приступа који се односе на развој, валидацију и примену физиолошки заснованих фармакокинетичких и биофармацеутских модела (PBPK/PBVM модела). Приказана разматрања су заснована на подацима из најновије релевантне литературе и указују на актуелност теме ове докторске дисертације.

Циљеви рада су дефинисани јасно и прецизно. Општи циљ експерименталног рада је могућност примене механистичког *in vitro* – *in vivo* – *in silico* моделовања у развоју метода за *in vitro* испитивање брзине растварања лековите супстанце из препарата које би омогућиле превиђање *in vivo* понашања лека и идентификацију клинички релевантних спецификација за изабране лековите супстанце које показују различите биофармацеутске карактеристике. Да би се ово постигло, спроведена је: (а) опсежна анализа доступних литературних података који се односе на физичкохемијске, биофармацеутске и фармакокинетичке карактеристике испитиваних лековитих супстанци; (б) процена утицаја експерименталних услова испитивања (избор апаратуре и медијума) на брзину растварања испитиваних лековитих супстанци из таблета; (в) развој и валидација *in silico* модела за предвиђање апсорпције испитиваних лековитих супстанци и идентификацију хипотетичких профила брзине растварања/апсорпције лековитих супстанци *in vivo*, и (г) процена могућности успостављања *in vitro* – *in vivo* корелације (IVIVK) за лековите супстанце које показују различите биофармацеутске карактеристике као основ за идентификацију биопредиктивних *in vitro* метода које омогућавају предвиђање *in vivo* понашања лека и успостављање клинички релевантних спецификација.

Експериментални рад обухвата приказ коришћених материјала и метода, као и детаљан приказ и дискусију добијених резултата. Испитивање је обухватило десет модел супстанци са различитим биофармацеутским карактеристикама: парацетамол, ацетилсалицилна киселина, амлодипин-бесилат, ибупрофен, карбамазепин, нимесулид, метформин-хидрохлорид, атенолол, ранитидин-хидрохлорид и ципрофлоксацин-хидрохлорид. За испитивање су коришћени лековити производи са дозволом за лек у Републици Србији, у облику необложених

или филм таблета, са тренутним ослобађањем лековите супстанце. У случају ибупрофена, испитивањем су обухваћена и два узорка таблета са модификованим ослобађањем.

За сваку модел супстанцу и одговарајући лековити препарат спроведена је:

- (1) опсежна анализа података о биофармацеутским и фармакокинетичким карактеристикама и предложеној биофармацеутској класификацији;
- (2) преглед и анализа резултата *in vivo* студија објављених у литератури;
- (3) идентификација и упоредна анализа *in vivo* инпут профила добијених применом конвенционалних фармакокинетичких метода;
- (4) *in vitro* испитивање распадљивости и брзине растварања лековите супстанце из таблета уз примену различитих експерименталних услова;
- (5) *in silico* моделовање/гастроинтестинална симулација апсорпције лека применом програмских пакета Simcyp® *Population-Based Simulator* (верзија 13.2; Certara™, САД) и GastroPlus™ (верзија 8.0; SimulationsPlus, САД);
- (6) успостављање *in vitro-in vivo* корелације применом деконволуционог и конволуционог приступа.

In vitro испитивање распадљивости и брзине растварања лековите супстанце из таблета спроведено је уз примену различитих уређаја са различитим хидродинамичким условима и медијумима за испитивање:

- апаратура са ротирајућом лопатицом (Апаратура 2) при брзини од 50 обртаја у минути, уз медијуме вода, фосфатни пуфери рН вредности 5,8 и 7,2; физиолошки засновани симулирани желудачни и цревни сок на гладно и на сито, са и без (b) додатих сурфактаната (*FaSSGF*, *bFaSSGF*, *FaSSIF*, *bFaSSIF*), као и физиолошки заснован цревни сок на сито уз додаток 0,5% хипромелозе као средства за повећање вискозитета;
- апаратура типа цилиндра са повратним кретањем (Апаратура 3) при брзини од 10 и 20 урањања у минути, уз промену воде и измене медијума - 15 min *bFaSSGF*/3h *bFaSSIF*/9h SCoF¹ (ови услови су коришћени за испитивање таблета са продуженим ослобађањем ибупрофена);
- апаратура типа проточне ћелије (Апаратура 4) при брзини протока медијума 4 и 8 ml/min, уз примену воде и измене медијума 15 min *bFaSSGF*/ 45 min *bFaSSIF*;
- апаратура са стакленим куглицама (Апаратура К) уз примену 15, 25, 50 или 100 g куглица, при брзинама од 15 и 50 обртаја у минути и протоку медијума од 2 ml/min уз примену претходно наведених измена медијума.

Детаљан план спроведених експеримената приказан је у Табели 5.

¹ Медијум који симулира садржај у колону (*Simulated Colonic Fluid*, SCoF)

Добијени резултати приказани су табеларно и графички. Дискусија је обухватила тумачење добијених резултата и њихово поређење са резултатима других објављених истраживања. У оквиру посебног поглавља сумирани су добијени резултати и спроведена упоредна анализа резултата добијених за различите модел супстанце. У оквиру поглавља Закључак наведени су најзначајнији налази добијени на основу резултата истраживања у складу са постављеним циљевима. У оквиру поглавља Литература наведено је 368 литературних навода/референци.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У складу са дефинисаним планом експеримената добијени резултати и дискусија приказани су у детаљно у оквиру посебних поглавља за сваку од испитиваних супстанци.

Резултати испитивања брзине растварања брзине растварања лековите супстанце из таблета под различитим експерименталним условима показали су да примењени експериментални услови у значајној мери утичу на брзину ослобађања лековите супстанце. Веће брзине растварања уочене су у апаратури са ротирајућом лопатицом где је код већине испитиваних супстанци (осим слабо растворљивих нимесулида и карбамазепина) уз избор одговарајућег медијума било могуће постићи готово потпуно растварање лековите супстанце, при чему није испољен значајан утицај присутних физиолошких сурфактаната (жучне соли и лецитин). Додатак средства за повећање вискозитета у значајној мери је утицао на распадљивост и брзину растварања лековите супстанце, указујући додатно на потенцијални утицај хране на ослобађање и апсорпцију лека. Као референтни медијум за који је (у случају нимесулида, карбамазепина и ципрофлоксацин-хидрохлорида) било могуће постићи готово комплетно растварање у апаратури са ротирајућом лопатицом, изабран је *FaSSiF* (pH 6,5). Имајући у виду предности медијума без додатних природних сурфактаната у погледу једноставности припреме, побољшане стабилности и цене, као референтни медијум издвојен је *bFaSSiF* (иако је у случају таблета метформин-хидрохлорида и ранитидин-хидрохлорида растварање у овом медијуму било нешто спорије). Примена такозваних „динамичких“ уређаја за испитивање брзине растварања (апаратура са проточном ћелијом, апаратура са цилиндром са повратним кретањем и апаратура са стакленим куглицама) није показала предности у случају таблета са тренутним ослобађањем. Њихов биопредиктивни потенцијал показан је у оквиру испитивања брзине растварања ибупрофена из препарата са продуженим ослобађањем, где су применом уређаја типа цилиндра са повратним кретањем и апаратуре са стакленим куглицама добијени готово линеарни профили ослобађања који су показали висок ниво корелације са *in vivo* подацима ($r > 0,90$).

Примена конвенционалне фармакокинетичке анализе (*Wagner-Nelson* метода, *Loo-Riegelman* метода, нумеричка деконволуција) с циљем идентификације хипотетичког *in vivo* инпут профила није била могућа у случају нимесулида код кога, услед ниске растворљивости нису доступни фармакокинетички подаци о референтној, интравенској или примени лека у облику оралног раствора. У овом случају није било

могуће применити ни *Wagner-Nelson* методу која подразумева постојање једнопросторног фармакокинетичког модела. Код осталих испитиваних супстанци, резултати добијени различитим методама конвенционалне фармакокинетичке анализе били су, уз извесне мање разлике, међусобно усаглашени.

Резултати *in silico* испитивања показали су да оба испитивана програмска пакета (Simcyp® и GastroPlus™) омогућавају успешно предвиђање апсорпције испитиваних модел супстанци након оралне примене. Међутим, у највећем броју случајева било је неопходно применити оптимизацију параметара како би се постигло слагање симулираног и *in vivo* профила концентрације лековите супстанце у плазми преузетог из литературе (тзв. „middle out“ приступ). Анализа осетљивости параметара показала се врло корисном алатком која може указати на критичне параметре који значајно утичу на обим и брзину апсорпције. На примеру ибупрофена показана је и генерализациона способност развијеног *in silico* модела за предвиђање апсорпције лековите супстанце из различитих фармацеутских облика. Иако су присутне извесне разлике, пре свега у погледу обима апсорпције, профили добијени Simcyp® и GastroPlus™ симулацијама били су, генерално, међусобно слични. Најбржу апсорпцију показују парацетамол, ацетилсалицилна киселина и ибупрофен, при чему је профил апсорпције ибупрофена предвиђен применом Simcyp® симулације био нешто спорији у односу на парацетамол и ацетилсалицилну киселину, док су профили добијени GastroPlus™ симулацијама били готово подударни (уз извесне разлике у погледу укупне количине апсорбованог лека). Профили апсорпције метформина и ципрофлоксацина су били подударни у погледу брзине, али је укупна количина апсорбованог лека у случају метформина била око 80%, док је у случају ципрофлоксацина била око 40-50%. Предвиђене брзине апсорпције карбамазепина и нимесулида биле су нешто спорије у односу на метформин и ципрофлоксацин, при чему је, услед веома ограниченог растварања у *bFaSSIF*-у, предвиђена укупна количина апсорбованог нимесулида била свега око 10%, док је у случају карбамазепина, након шест сати апсорбована целокупна примењена доза. Брзина апсорпције ранитидина и атенолола је била слична, при чему је обим апсорпције за ранитидин био око 70, односно око 60%, а за атенолол око 40, односно око 50% за профиле добијене применом Simcyp®, односно GastroPlus™ симулације, редом. Добијени резултати показују да најспорију апсорпцију, уз обим апсорпције од око 40-50% након 12 сати показује амлодипин. Овакав профил апсорпције није у сагласности са високом пермеабилношћу амлодипина, а такође није реално да се апсорпција одвија током 60 сати колико је предвиђено резултатима симулација. С обзиром да се ради о лековитој супстанци са веома великим волуменом дистрибуције, где лековита супстанца одмах по доспевању у системску циркулацију прелази у периферна ткива, може се предпоставити да концентрација амлодипина у плазми пре свега зависи од расподеле лековите супстанце између периферних ткива и системске циркулације. Очекује се да је апсорпција амлодипина из ГИТ-а релативно брза, али да лековита супстанца брзо прелази у периферна ткива што онемогућава адекватно предвиђање апсорпције на основу концентрације лековите супстанце у плазми.

Резултати добијени применом ГИ симулације били су, генерално, у сагласности са резултатима добијеним применом нумеричке деконволуције. Највећа разлика између резултата добијених применом различитих метода деконволуције уочава се у случају ципрофлоксацина, за који је применом нумеричке деконволуције добијен профил који указује на изузетно брзу и готово потпуну апсорпцију (око 80% апсорбовано након 3 сата), док је ГИ симулацијама предвиђена максимална апсорбована количина лека од око 40%. Овакви резултати су у складу са резултатима добијеним испитивањем брзине растварања ципрофлоксацина из таблета, где је укупна количина растворене лековите супстанце у FaSSiF и bFaSSiF била око 40% и указују да би у овом случају, као биопредиктивне медијуме требало размотрити FaSSGF, bFaSSGF или 0,01 M HCl.

Иако се генерално сматра да у случају препарата са тренутним ослобађањем, нарочито када се ради о лековитим супстанцама које показују високу растворљивост, није могуће постићи висок степен *in vitro-in vivo* корелације, добијени резултати показују да је у већини случајева, уз примену одговарајуће вредности фактора скалирања временске осе *in vitro* података, било могуће успоставити IViVc нивоа А. Вредности фактора TS варираше су у веома широком распону у зависности од тога који *in vivo* инпут и који *in vitro* профили су анализирани. Када се посматрају резултати брзине растварања добијени у изабраном, референтном медијуму (bFaSSiF) за *in vivo* профил за који је постигнута најбоља корелација, распон вредности TS био је од 5,86 до 404,5. Најмања вредност TS (5,86) уочена је у случају карбамазепина, код кога је, услед ниске растворљивости, брзина растварања *in vitro* била нешто спорија у односу на друге испитиване супстанце. Највише вредности TS забележене су код амлодипин-бесилата и атенолола (97,2 и 404,5, редом). Код атенолола су добијени резултати у сагласности са биофармацеутским карактеристикама лековите супстанце с обзиром да се ради о модел супстанци BCS класе 3, односно високе растворљивости, али ниске пермеабилности услед које атенолол показује спору и непотпуну апсорпцију након оралне примене, док се у случају амлодипин-бесилата добијени резултати могу повезати са претходно описаном дистрибуцијом у периферна ткива.

Клинички релевантне спецификације дефинисане су на основу предвиђања развијених лек-специфичних РВРК/РВВМ модела где су као улазни подаци коришћени *in vitro* профили брзине растварања при експерименталним условима наведеним у овом раду, изузев у случају нимесулида. Најужа спецификација која одговара „брзом растварању“ лековите супстанце дефинисана је за ципрофлоксацин-хидрохлорид, што се може објаснити постојањем апсорпционог прозора у проксималном делу танког црева. Најшира клинички релевантна спецификација предложена је за карбамазепин (>25% за 60 минута), што је у сагласности са чињеницом да је *in vivo* понашање карбамазепина пре свега одређено фармакокинетичким параметрима (дуго полувреме елиминације), те у много мањој мери зависи од брзине растварања лековите супстанце из препарата.

3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Могућност развоја биопредиктивног и дискриминаторног теста за *in vitro* испитивање брзине растварања из чврстих фармацеутских облика привлачи велику пажњу истраживача (1-8). Одговарајућа истраживања усмерена су на: (1) развој медијума за испитивање брзине растварања који би имали довољно добру могућност предвиђања *in vivo* понашања, уз једноставан састав, добру стабилност и малу цену коштања (4, 7, 9) и (2) развој динамичких уређаја и бифазних модела који симулирају проток течности у гастроинтестиналном тракту (5, 6, 10, 11). Резултати спроведених истраживања у складу су са резултатима других аутора који показују да је приликом развоја методе за испитивање брзине растварања лековите супстанце из препарата потребно пажљиво проценити избор медијума и да такозвани „поједностављени“ (*blank*) физиолошки засновани медијуми могу бити успешно коришћени уместо „правих“ физиолошки заснованих медијума који садрже жучне соли и лецитин (7, 9), као и да динамички модели за испитивање брзине растварања могу показати предност у карактеризацији препарата са модификованим ослобађањем.

Развој и примена физиолошки заснованих биофармацеутских модела такође је предмет интензивних истраживања с циљем успостављања биоеквиваленције препарата и дефинисања клинички релевантних спецификација на основу резултата *in vitro* и *in silico* испитивања (12-16). У овом истраживању коришћени су лековити препарати са дозволом са лек у Републици Србији, за које се очекује да је биоеквивалентност са оригинаторским препаратом показана у оквиру *in vivo* студија. Резултати добијени њиховим испитивањем под различитим експерименталним условима указују на то колико различити могу бити профили растварања лековите супстанце из препарата и омогућавају успостављање клинички релевантних спецификација за испитивање брзине растварања и успостављање *in vitro-in vivo* корелације (16, 17). Спроведена истраживања су у сагласности са савременим трендовима који подразумевају интегрисани биофармацеутски приступ у развоју и карактеризацији лекова и његову ширу примену у области фармацеутске индустрије и регулаторних послова (18-21). Потребно је, међутим, критички приступити развоју, валидацији и примени физиолошки заснованог биофармацеутског моделовања како би се добили поуздани предиктивни модели (22-24).

Литература

1. Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. 2014. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for *in vivo* predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVK, Eur J Pharm Sci. 57: 152-163.
2. Tsume Y, Patel S, Fotaki N, Bergström C, Amidon GL, Brasseur JG, Mudie DM, Sun D, Bermejo M, Gao P, Zhu W, Sperry DC, Vertzoni M, Parrott N, Lionberger R, Kambayashi A, Hermans A, Lu X, Amidon GE. 2018. In Vivo Predictive Dissolution

- and Simulation Workshop Report: Facilitating the Development of Oral Drug Formulation and the Prediction of Oral Bioperformance. *AAPS J.* 20(6):100.
3. Shrivas M, Khunt D, Shrivas M, Choudhari M, Rathod R, Misra M. 2019. Advances in In Vivo Predictive Dissolution Testing of Solid Oral Formulations: How Closer to In Vivo Performance? *J Pharm Innov.* 15: 296–317.
 4. Silva DA, Al-Gousous J, Davies NM, Nadia Bou Chacra, Webster GK, Lipka E, Amidon G, Löbenberg R. 2019. Simulated, biorelevant, clinically relevant or physiologically relevant dissolution media: The hidden role of bicarbonate buffer. *Eur J Pharm Biopharm.* 142: 8-19.
 5. Tsume Y, Igawa N, Drelich AJ, Ruan H, Amidon GE, Amidon GL. 2020. The *in vivo* predictive dissolution for immediate release dosage of donepezil and danazol, BCS class IIc drugs, with the GIS and the USP II with biphasic dissolution apparatus, *JDDST* 56 (B) 100920
 6. Hens B, Kataoka M, Ueda K, Gao P, Tsume Y, Augustijns P, Kawakami K, Yamashita S. 2020. Biopredictive *in vitro* testing methods to assess intestinal drug absorption from supersaturating dosage forms, *JDDST* 56 (B) 101275
 7. Mudie DM, Samiei N, Marshall DJ, Amidon GE, Bergström CAS. 2020. Selection of In Vivo Predictive Dissolution Media Using Drug Substance and Physiological Properties. *AAPS J.* 22(2):34.
 8. Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Tsume Y, Ruiz-Picazo A, Gonzalez-Alvarez M, Hens B, Garcia-Arieta A, Amidon GE, Amidon GL. 2021. An In Vivo Predictive Dissolution Methodology (iPD Methodology) with a BCS Class IIb Drug Can Predict the In Vivo Bioequivalence Results: Etoricoxib Products. *Pharmaceutics.* 7; 13 (4): 507.
 9. Markopoulos C, Andreas C, Vertzoni M, Dressman J, Reppas C. 2015. In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: choosing the appropriate test media. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 93: 173–182.
 10. Bogataj M, Cof G, Mrhar A, 2015. Development of a Glass-Bead Device for Dissolution Testing. *Dissolution Technol.* 18-24.
 11. Mármol LÁ, Fischer PL, Wahl A, Schwöbel D, Lenz V, Sauer K, Koziol M. 2022. Application of tiny-TIM as a mechanistic tool to investigate the *in vitro* performance of different itraconazole formulations under physiologically relevant conditions. *Eur J Pharm Sci.* 173:106165.
 12. Heimbach T, Kesisoglou F, Novakovic J, Tistaert C, Mueller-Zsigmondy M, Kollipara S, Ahmed T, Mitra A, Suarez-Sharp S. 2021. Establishing the Bioequivalence Safe Space for Immediate-Release Oral Dosage Forms using Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling (PBBM): Case Studies. *J Pharm Sci.* 110 (12): 3896-3906.
 13. Wu D, Sanghavi M, Kollipara S, Ahmed T, Saini AK, Heimbach T. 2022. Physiologically Based Pharmacokinetics Modeling in Biopharmaceutics: Case Studies for Establishing the Bioequivalence Safe Space for Innovator and Generic Drugs. *Pharm Res.* doi: 10.1007/s11095-022-03319-6. Epub ahead of print. PMID: 35840856.
 14. Laisney M, Heimbach T, Mueller-Zsigmondy M, Blumenstein L, Costa R, Ji Y. 2022. Physiologically Based Biopharmaceutics Modeling to Demonstrate Virtual

- Bioequivalence and Bioequivalence Safe-space for Ribociclib which has Permeation Rate-controlled Absorption. *J Pharm Sci.* 111(1): 274-284.
15. Jamei M, Abrahamsson B, Brown J, Bevernage J, Bolger MB, Heimbach T, Karlsson E, Kotzagiorgis E, Lindahl A, McAllister M, Mullin JM, Pepin X, Tistaert C, Turner DB, Kesisoglou F. 2020. Current status and future opportunities for incorporation of dissolution data in PBPK modeling for pharmaceutical development and regulatory applications: OrBiTo consortium commentary. *Eur J Pharm Biopharm.* 155: 55-68.
 16. McAllister M, Flanagan T, Cole S, Abend A, Kotzagiorgis E, Limberg J, Mead H, Mangas-Sanjuan V, Dickinson PA, Moir A, Pepin X, Zhou D, Tistaert C, Dokoumetzidis A, Anand O, Le Merdy M, Turner DB, Griffin BT, Darwich A, Dressman J, Mackie C. 2022. Developing Clinically Relevant Dissolution Specifications (CRDSs) for Oral Drug Products: Virtual Webinar Series. *Pharmaceutics.* 14(5): 1010.
 17. Kesisoglou F, Xia B, Agrawal NG. 2015. Comparison of Deconvolution-Based and Absorption Modeling IVIVC for Extended Release Formulations of a BCS III Drug Development Candidate. *AAPS J.* 17(6):1492-500.
 18. Cvijić S, Ibrić S, Parojčić J. 2020. Integrated biopharmaceutical approach in pharmaceutical development and drug characterization: general concept and application. *Hem. Ind.* 74 (6): 389-397.
 19. Selen A, Müllertz A, Kesisoglou F, Ho RJY, Cook AU, Dickinson PA, Flanagan T. 2020. Integrated Multi-stakeholder Systems Thinking Strategy: Decision-making with Biopharmaceutics Risk Assessment Roadmap (BioRAM) to Optimize Clinical Performance of Drug Products. *AAPS J.* 22: 97.
 20. Anand O, Pepin XJH, Kolhatkar V, Seo P. 2022. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-in Biopharmaceutics Applications - Regulatory and Industry Perspectives. *Pharm Res.* 39(8):1681-1700.
 21. Yuvaneshwari K, Kollipara S, Ahmed T, Chachad S. 2022. Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: An industry perspective. *J Drug Deliv Sci Technol.* 69: 103152.
 22. Sugano K. 2021. Lost in modelling and simulation? *ADMET DMPK.* 9(2):75-109.
 23. Lin W, Chen Y, Unadkat JD, Zhang X, Wu D, Heimbach T. 2022. Applications, Challenges, and Outlook for PBPK Modeling and Simulation: A Regulatory, Industrial and Academic Perspective. *Pharm Res.* 39: 1701-1731.
 24. Frechen S, Rostami-Hodjegan A. 2022. Quality Assurance of PBPK Modeling Platforms and Guidance on Building, Evaluating, Verifying and Applying PBPK Models Prudently under the Umbrella of Qualification: Why, When, What, How and by Whom? *Pharm. Res.* 39 (8): 1733-1748.

4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

- **Рад објављен у врхунском међународном часопису (M21)**

Beloica S, Cvijić S, Bogataj M, Parojčić J. *In vitro-in vivo-in silico* approach in biopharmaceutical characterization of ibuprofen IR and SR tablets. Eur J Pharm Sci. 2015 75:151-9.

Назив часописа: European Journal of Pharmaceutical Sciences

Импакт фактор (2021): 5,112

Категорија: M21

Ранг часописа у области Pharmacology & Pharmacy: 74/279

- **Рад објављен у међународном часопису (M23)**

Beloica S, Cvijić S, Homšek I, Bogataj M, Parojčić J. *An in vitro--in silico--in vivo* approach in biopharmaceutical drug characterization: metformin hydrochloride IR tablets. Pharmazie. 2015 70(7):458-65.

Назив часописа: Pharmazie

Импакт фактор (2021): 1,515

Категорија: M23

Ранг часописа у области Pharmacology & Pharmacy: 252/279

- **Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33)**

Stanković S, Grbić S, Đurić Z, Parojčić J. An investigation into the relationship between *in vivo* drug input delivery and *in vitro* dissolution: immediate release tablets of the selected model drugs. 5th World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCADTD): Responding to Challenging Situations; 2013 June 24-26; Uppsala, Sweden

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

Stanković S, Grbić S, Homšek I, Bogataj M, Parojčić J. *An in vitro-in silico-in vivo* approach on biopharmaceutical drug characterisation: metformin IR tablets. 9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 31. mart - 03. april 2014. Lisabon, Portugal

Stanković S, Grbić S, Bogataj M, Parojčić J, *In vitro-in vivo-in silico* approach in identifying bioperformance dissolution test: Ibuprofen SR tablets. 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 18-20. septembar 2014. godine, Portorož, Slovenia

- **Саопштења са националног научног скупа штампано у изводу (M34)**

Beloica S, Cvijić S, Parojčić J, *In silico* modelovanje apsorpcije ranitidin-hidrohlorida: objašnjenje fenomena dvostrukog pika, VI kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19. oktobar 2014. godine, Beograd, Srbija.

5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Резултати истраживања приказаних у оквиру докторске дисертације кандидата Софије Белоица омогућавају додатни увид у *in vitro* „понашање“ лековитих супстанци са различитим биофармацеутским особинама и утицај различитих експерименталних услова (апаратура, интензитет агитације/хидродинамички услови, рН вредност и састав медијума) на брзину растварања лековите супстанце из таблета. Показано је да се, за већину испитиваних супстанци, као биопредиктиван може користити физиолошки заснован цревни сок без додатка жучних соли и лецитина, чија рН вредност (рН 6,5) одговара условима који постоје у гастроинтестиналном тракту. Такође је показано да се за идентификацију хипотетичких инпут профила могу користити различите конвенционалне фармакокинетичке методе, као и профили добијени применом Simcyp® и GastroPlus™ модела гастроинтестиналне симулације. Иако су уочене извесне разлике између профила добијених применом различитих метода деконволуције, оне су се углавном огледале у укупној количини растворене, односно апсорбоване лековите супстанце у зависности од тога који је профил коришћен као референтни.

Упоредна анализа добијених резултата омогућила је увид у сличности и разлике између десет испитиваних модел супстанци са различитим биофармацеутским карактеристикама, које припадају различитим групама Биофармацеутског система класификације. Добијени резултати показују да постоје значајне разлике у хипотетичким инпут профилима између супстанци које се, генерално, сврставају у исту групу Биофармацеутског система класификације (BSK). Високо растворљиве и високо пермеабилне супстанце, парацетамол и ацетилсалицилна киселина показале су највећу брзину апсорпције *in vivo*, праћену брзином апсорпције ибупрофена, затим метформина, ципрофлоксацина и карбамазепина, док су брзине растварања ранитидина и атенолола нешто спорије. Најспорије апсорпција показана је у случају амлодипин-бесилата, што се може објаснити великим волуменом дистрибуције ове модел супстанце. Непотпуно растварање нимесулида под примењеним условима испитивања утицало је на то да је и предвиђени степен апсорпције нимесулида био изразито низак.

Добијени резултати ће допринети формирању јединствене базе података која ће омогућити ширу примену интегрисаног *in vitro-in silico-in vivo* приступа у биофармацеутској карактеризацији лекова, механистичко разумевање процеса укључених у растварање и апсорпцију лекова и њихово предвиђање, а тиме и значајну уштеду времена и трошкова у току различитих фаза развоја лека.

6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Коришћењем програма *iThenticate* у Универзитетској библиотеци Светозар Марковић извршена је провера оригиналности ове докторске дисертације. Добијена вредност за *similarity index* износи 19%, и последица је навођења конструкција коришћених у опису методологије и фраза које се уобичајено користе у описивању и

тумачењу резултата истраживања, што је све у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. Дакле, може се извести закључак да је приложена докторска дисертација кандидата дипломираног фармацеута Софије Белоица оригинално научно дело.

7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да је кандидат, дипломирани фармацеут Софија Белоица, успешно реализовала постављене циљеве рада и да резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају значајан научни допринос у области фармацеутске технологије. Резултати докторске дисертације су публиковани у два рада у међународним часописима, од којих један у врхунском међународном часопису (M21) и један у међународном часопису (M23). Објављено је и једно саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију дипломираног фармацеута Софија Белоица 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:

Механистичко моделовање и могућност предвиђања брзине растварања лековите супстанце из таблета *in vitro* и *in vivo*.

Чланови Комисије:

Др сц. Светлана Ибрић, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Сандра Цвијић, ванредни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Др сц. Биљана Гатарих, доцент
Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет