

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

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Београд, 23.12.2022.

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 24.11.2022. године, донета је Одлука број 2796/2 којом су именовани чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Марије Ђурановић, под насловом:

„Развој формулација и поступка 3Д штампе таблета са циљаним профилима ослобађања парацетамола израђених техником депоновања истопљеног филамента“

Ментор:

др сц. Сандра Цвијић, 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. Јелена Паројчић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
3. Др сц. Бранка Грујић, научни сарадник, Галеника а.д.

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

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под називом „Развој формулација и поступка 3Д штампе таблета са циљаним профилима ослобађања парацетамола израђених техником депоновања истопљеног филамента“ садржи 8 поглавља: 1. Општи део, 2. Циљ истраживања, 3. Испитивање утицаја формулационих и процесних параметара на штампање и карактеристике *FDM* 3Д одштампаних таблета израђених од различитих врста полимера (експериментални део - фаза I), 4. Испитивање могућности убрзања ослобађања лековите супстанце из *FDM* 3Д одштампаних таблета применом различитих стратегија (експериментални део – фаза II), 5. Испитивање механичких карактеристика филамената добијених методом екструзије топљењем применом теста савијања у три тачке (експериментални део - фаза III), 6. Закључак, 7. Литература и 8. Прилози. На самом почетку докторске дисертације приложени су сажети на српском и енглеском језику, садржај и листа скраћеница коришћених у дисертацији, а на крају се налазе одговарајући прилози докторској дисертацији: списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, кратка биографија кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске дисертације и коришћењу докторске дисертације.

Дисертација је написана на 125 страна (почевши од општег дела закључно са пописом литературних референци), јасним и прегледним стилем и садржи 41 графички приказ и 28 табела. Попис литературе садржи 151 навод.

Општи део садржи 5 поглавља (са одговарајућим потпоглављима) у којима су јасно наведене информације релевантне за предмет проучавања докторске дисертације. Најпре је дат кратак увод, а затим су описане предности и недостаци примене технологије 3Д штампе у фармацији (у оквиру 8 потпоглавља). У трећем делу је ближе описана техника депоновања истопљеног филамента (енгл. *Fused deposition modelling, FDM*), као специфична врста технологије 3Д штампе (у оквиру 5 потпоглавља). Четврти део објашњава значај и могућности примене тзв. физиолошки заснованог биофармацеутског моделовања (енгл. *Physiologically-based biopharmaceutics modeling, PBBM*) за предвиђање биоперформанси 3Д штампаних лекова, док се пети део односи на сажет опис појма и примене одабране методе машинског учења учења - стабла одлуке. Наведене тврдње у општем делу поткрепљене су одговарајућим литературним наводима који уједно потврђују актуелност теме ове докторске дисертације.

Циљеви истраживања су јасно и прецизно дефинисани. Свеукупни циљ истраживања ове докторске дисертације је развој и оптимизација формулације и процеса 3Д штампања

таблета парацетамола *FDM* 3Д техником штампе. Појединачни циљеви односе се на различите фазе рада. Циљ прве фазе експерименталног рада представља испитивање могућности добијања филамената методом екструзије топљењем и штампања *FDM* 3Д таблета са парацетамолом као модел лековитом супстанцом, са фокусом на испитивање утицаја формулационих и процесних параметара на штампање и карактеристике *FDM* 3Д одштампаних таблета израђених од различитих врста полимера. Циљ друге фазе експерименталног рада односи се на процену примењивости различитих стратегија за убрзање ослобађања лековите супстанце из *FDM* 3Д одштампаних таблета заснованих на поливинилалкохолу (*PVA*) као основном полимеру, како би се добиле 3Д одштампане таблете из којих се модел супстанца ослобађа и апсорбује истом брзином као код препарата/таблета са тренутним ослобађањем. Циљ треће фазе експерименталног рада представља испитивање механичких карактеристика филамената израђених са различитим основним полимерима (поликапролактон (*PCL*), полиетиленоксид (*PEO*), *PVA*) применом теста „савијања у три тачке“ и анализа података методом „стабла одлуке“ како би се идентификовали параметри који могу имати значајан утицај на принтабилност филамената, а тиме и предложила потенцијална метода за предвиђање успешности *FDM* 3Д штампе.

Експериментални рад описан је у оквиру 3 поглавља. У свакој од ових целина наводе се материјали и методе који су коришћени у експерименталном раду. У делу који се односи на прву фазу експерименталног рада описана је израда филамената заснованих на различитим полимерима (кополимери метакрилне киселине (*Eudragit*® полимери), *PCL*, *PEO*) методом екструзије топљењем, као и различита испитивања добијених филамената (уједначеност пречника, одређивање садржаја, испитивање физичког стања модел лековите супстанце применом диференцијалне скенирајуће калориметрије (*DSC*) и дифракције X-зрака (*XRPD*), затим дизајнирање 3Д модела и штампање таблета од екструдираних филамената, и карактеризација одштампаних таблета у смислу испитивања брзине ослобађања и анализе кинетике ослобађања парацетамола из 3Д одштампаних таблета. У делу који се односи на другу фазу експерименталног рада описани су израда и карактеризација филамената заснованих на *PVA* полимеру добијених методом екструзије топљењем, дизајнирање 3Д модела и штампање таблета од наведених филамената, и детаљна карактеризација одштампаних таблета (испитивање масе и димензија таблета, анализа морфологије попречног пресека таблета скенирајућом електронском микроскопијом (*SEM*), испитивања потенцијалних интермолекулских интеракција у таблетама инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријевом трансформацијом (*FT-IR*), одређивање брзине ослобађања и анализа кинетике ослобађања парацетамола из 3Д одштампаних таблета). Такође, у овом делу описани су изградња и валидација *in silico* модела за предвиђање апсорпције, расподеле и елиминације парацетамола, као и примена *PBBM* приступа за процену апсорпције парацетамола након примене 3Д одштампаних таблета. У трећем методолошком сегменту описана је процедура извођења теста „савијања у три тачке“ и објашњено значење параметара који се одређују овом емтодом. Додатно, описан је одабрани статистички приступ обраде прикупљених

података, као и обрада података методом рачунарски подржане иновативне методе машинског учења тзв. „стабла одлуке“.

Резултати и дискусија су структурирани као посебне целине у оквиру три поглавља експерименталног рада. Овај део обухвата 75 страна докторске дисертације, 33 графичка приказа и 25 табела. Резултати су представљени прегледно и систематично, а кроз дискусију су добијени резултати упоређени са релевантним литературним подацима, дата су одговарајућа објашњења и изнета запажања и тумачења кандидата.

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

У поглављу **Литература** наведена је 151 референца цитирана Харвардским стилем.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У складу са фазама експерименталног рада и постављеним циљевима, резултати ове докторске дисертације и пратећа тумачења подељени су у три целине.

У првој фази експерименталног рада прикупљена су знања о утицају основног полимера у формулацији на могућност екструзије филамената и *FDM* 3Д штампања таблета, као и на карактеристике 3Д одштампаних таблета. Прелиминарна испитивања су показала да смеша основних полимера *Eudragit® E PO/Eudragit® RS PO* у комбинацији са *PEO* различите молекулске масе (*PEO 100 K/PEO 200 K*) није погодна за добијање филамената методом екструзије топљењем и 3Д штампање таблета. За разлику од претходно поменутих, примена *PCL* као основног полимера, уз одговарајуће подешавање параметара екструзије/штампе, омогућила је лаку екструзију филамената и накнадно 3Д штампање таблета *FDM* техником. Добијени филаменти су били уједначеног изгледа и промера, међутим садржај парацетамола није одговарао очекиваним вредностима. Тачније, код ових формулација уочен је велики губитак садржаја парацетамола, као последица неуједначеног проласка смеше *PCL* и осталих помоћних супстанци кроз хранилицу екструдера. Закључено је могући разлог неуједначеног проласка поменутих смеше кроз хранилицу екструдера велика разлика у величини честица, односно, знатно већа величина честица *PCL* у односу на честице осталих помоћних супстанци и парацетамола. Поред овог недостатка, 3Д одштампане таблете са филаментима на бази *PCL* показале су веома успорено ослобађање парацетамола (мање од 50% за 8 сати испитивања), што није у складу са постављеним циљевима. Примена *PEO* полимера се такође није показала одговарајућом за екструзију филамената и *FDM* 3Д штампу таблета. Израђени филаменти су били танки, крти и неуједначеног пречника, а штампање таблета помоћу ових филамената праћено је честим

запушавањем млазнице штампача. Одштампане таблете на бази *PEO* полимера показале су комплетно ослобађање након 4 сата испитивања. При томе је показано да се кинетика ослобађања парацетамола из 3Д одштампаних таблета најбоље може се описати *Korsmeyer-Peppas*-овим моделом, а да је ослобађање парацетамола вођено аномалним транспортом који се приписује комбинацији дифузије и ерозије. *DSC* и *XRPD* испитивања су показала да се у израђеним формулацијама парацетамол налазио у аморфном стању. У току ове фазе рада, стечена су корисна знања о значају подешавања специфичних експерименталних услова приликом екструзије филамената и *FDM* 3Д штампе таблета, као и о техничким могућностима екструдера са једним пужем. Закључено да је температура екструзије важан параметар који је неопходно оптимизовати, с обзиром на то да је са порастом концентрације парацетамола у формулацији била потребна и виша температура за екструзију. Такође, показано је да додаток пластификатора омогућава снижење температуре екструзије филамената. Променом односа основног полимера и лековите супстанце дефинисан је максимални удео парацетамола (до 60%) у принтабилном филаменту.

У другој фази експерименталног рада испитане су могућности убрзања ослобађања лековите супстанце из *FDM* 3Д одштампаних таблета на бази *PVA* полимера. Све испитиване формулације су, поред истог основног полимера (*PVA*), садржале и хидроксипропилметилцелулозу (*Affinisol™ HPMC HME 4M HYRPOMELLOSE®*) као пластификатор, чиме је омогућена екструзија филамената на температури од 120 °C, што је знатно ниже од температуре потребне за екструзију филамената из смеше без додатка пластификатора (200 °C). Добијени филаменти су били глатке површине, уједначеног пречника и омогућили су успешну штампу таблета *FDM* 3Д техником. Додатак различитих помоћних супстанци у циљу убрзања ослобађања парацетамола из таблета није утицао на могућност екструзије и принтабилност филамената у случајевима када је удео основног полимера био изнад 45%. *SEM* микрографије попречног пресека таблета потврдили су прецизно штампање према подешеним параметрима софтвера. Анализом *FT-IR* спектра закључено је да у испитиваним формулацијама није дошло до интермолекулских интеракција између парацетамола и помоћних супстанци, осим у формулацији са 30% парацетамола и 50% *PVA* где је примећена потенцијална интеракција између хидроксилних група полимера и парацетамола. И у овој фази истраживања је, услед техничких ограничења екструдера са једним пужем (недовољна хомогенизација екструдиране смеше због ротирања само једног пужа), примећен губитак садржаја парацетамола у неким формулацијама. При томе је закључено да се додатним мешањем полазне смеше у миксеру за прашкове и сушењем пре процеса екструзије може минимизирати лепљење смеше за зидове екструдера и тиме омогућити ефикаснија екструзија филамената. Испитивање полазне формулације 3Д одштампаних таблета на бази *PVA* показало је релативно споро ослобађања парацетамола (58% након 5 сати), те су примећене 4 различите стратегије за убрзање ослобађања парацетамола. Прва стратегија је подразумевала додаток различитих помоћних супстанци које потенцијално могу убрзати ослобађање лековите супстанце, тзв.

супердезинтегратора (натријум-скробгликолат, кроскармелоза-натријум, кросповидон (*Kollidon CL*) и манитол) и закључено је да додатак *Kollidon*-а *CL* показује најбољи ефекат на убрзање ослобађања парацетамола (комплетно растварање након 3 сата испитивања). Приметан ефекат на убрзање ослобађања парацетамола показао је и додатак манитола када се након 5 сати испитивања из таблета ослободило 96% парацетамола. Друга стратегија је подразумевала смањење густине пуњења са 70% на 20%, но закључено је да проценат испуњености таблете материјалом (повећање броја празних простора унутар структуре) нема утицаја на брзину ослобађања парацетамола из испитиваних таблета. Овакав исход приписан је израженом бубрењу *PVA* и последничном затварању пора унутар таблете. Трећа стратегија је била заснована на додатку комбинације две помоћне супстанце које су показале најбољи ефекат у првој стратегији (*Kollidon CL* и манитол), при чему је показано да се на овај начин додатно поспешује ослобађање лековите супстанце (комплетно ослобађање парацетамола након 2 сата испитивања). Четврта стратегија се заснивала на повећању концентрације манитола и *Kollidon*-а *CL* у таблетама, међутим на овај начин није постигнуто додатно убрзање ослобађања парацетамола. Ипак, примењеним приступом је показан значај, не само врсте, већ и концентрације супердезинтегратора у формулацији 3Д штампаних таблета. Развојем и применом валидираног *in silico* модела за предвиђање биоперформанси парацетамола успостављена је веза између профила брзине ослобађања парацетамола из испитиваних формулација 3Д одштампаних таблета и очекиваних профила апсорпције лека. Показано је да се предвиђени профили концентрације парацетамола у плазми за 3Д штампане таблете које су садржале комбинацију *Kollidon*-а *CL* и манитола најбоље слажу са предвиђеним профилима за таблете са тренутним ослобађањем парацетамола (разлика у обиму апсорпције мања од 0,4%). На овај начин показана је могућност примене *in silico PBBM* моделовања у развоју 3Д штампаних формулација лекова и обезбеђењу персонализоване терапије.

У трећој фази експерименталног рада испитана је веза између механичких карактеристика филамената и њихове принтабилности. Тестом „савијања у три тачке“ утврђена је веза између испитиваних параметара који се односе на механичке карактеристике (максимални померај и максимална сила) и принтабилности филамената. Применом „стабла одлуке“, методе машинског учења, показано је под којим условима и у којој мери механичке карактеристике филамената утичу на њихову принтабилност. Стабло одлуке генерисано на основу вредности теста савијања у три тачке филамената на бази *PCL* и *PEO* показало је да филаменти са вредностима максималног помераја већим од 1,09 mm имају потенцијал да буду принтабилни, док филаменти са вредностима максималног помераја мањим од 1,09 mm немају механичке особине погодне за штампање, односно, превише су крти. Такође, показан је значајан утицај вредности максималне силе на принтабилност филамената, при чему су принтабилни само филаменти са вредностима максималне силе која је мања од 9,61 N. Стабло одлуке генерисано на основу вредности теста савијања у три тачке за све испитиване филаменте (на бази *PCL*, *PEO* и *PVA*) показало је сличне резултате.

Резултати су указали на то да филаменти са вредностима максималног помераја између 1,05 и 3,92 mm могу бити притабилни само у случају када је вредност максималне силе једнака или мања од 5,9 N. Није показан утицај вредности максималне силе на притабилност филамената чија је вредност максималног помераја била већа од 3,92 mm. На основу генерисаних података, закључено је да се примена теста „савијања у три тачке“, у комбинацији са „стаблом одлуке“ као методом машинског учења, може успешно користити за процену притабилности филамента прије процеса *FDM* 3Д штампања. На овај начин се могу спречити потенцијални технички проблеми у току штампе и убрзати и поспешити развој и производња *FDM* 3Д штампаних таблета.

3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Последњих година се уочава експанзија примене технике 3Д штампе у различитим гранама производње (*Klein i sar., 2013; Gross i sar., 2014*), а појава нових биокompatibilних материјала погодних за штампање допринела је имплементацији 3Д штампе и у области медицине и фармације (*Snehamayee i sar., 2022*). Од различитих, тренутно познатих техника 3Д штампе, у области фармације се највише истражује *FDM* 3Д техника (*Awad i sar., 2018*), која је примењена и у овој докторској дисертацији. Успешност *FDM* 3Д технике штампе лекова зависи од великог броја параметара, што захтева опсежна истраживања (*Basit i Gaisford, 2018*).

У првој фази прелиминарног истраживања, у циљу ширења постојећих сазнања, испитане су могућности екструзије филамената и *FDM* 3Д штампања таблета под условима који до сада нису описани у литератури. При томе је показано да је за екструзију филамената који садрже *PCL* и парацетамол (20-60%) потребна температура од најмање 120 °C, и да температура расте са порастом удела парацетамола, док су *Beck u cap. (2017)* вршили екструзију *PCL* филамената на знатно нижој температури (65 °C), али је у том случају смеша за екструзију садржала додатне помоћне супстанце (полиетиленгликол (*PEG*) 6000, триетилацетат и микрокристалну целулозу или манитол), а лековита супстанца је у филамент инкорпорирана методом „потапања“. Слична запажања су уочена приликом екструзије филамената на бази *PEO* полимера код којих је температура екструзије износила 80-140 °C (у зависности од удела парацетамола), а варирање два основна полимера различитих молекулских маса (*PEO 200 K* и *PEO 100 K*) није показало значајан утицај на температуру екструзије. Са друге стране, *Isreb u cap. (2019)* су успели да изврше екструзију *PEO 100 K* и *PEO 200 K* филамената на знатно нижој температури, али су као лековиту супстанцу и пластификатор користили теофилин, односно, *PEG 6000*. На овај начин је показано да на температуру и успешност екструзије могу утицати, осим врсте и удела основног полимера, врста и удео лековите и помоћних супстанци. Резултати *DSC* анализе

су у сагласности са подацима из литературе, односно уочени ендотермни пикови на DSC термограмима испитиваних узорака одговарају вредностима из литературе (*Daoub u cap., 2018; Isreb u cap., 2019*). У току израде филамената на бази PCL полимера уочен је губитак садржаја парацетамола који је био највећи у филаментима са највећим уделом лековите супстанце. Ови резултати су у супротности са резултатима *Holländer u cap. (2016)*, који су уочили највећи губитак садржаја у PCL филаментима са најмањим уделом лековите супстанце. Резултати добијени у овој дисертацији су последица коришћења екструдера малих размера, са једним пужем, чиме није обезбеђена адекватна хомогенизација полазне смјеше и равномеран проток загрејане смеше кроз екструдер, што је у складу са коментарима о утицају особина екструдера на добијање филамената униформног садржаја, изнетим у раду *Holländer u cap. (2016)*. По питању притабилности израђених филамената, на примеру штампања таблета од филамената на бази PEO полимера, показано је да повећање температуре штампе (са 140 на 155 °C) и температуре платформе штампача (са 60 на 70 °C) није имало утицаја на лакоћу и успешност штампе, односно уочен је проблем немогућности формирања жељеног облика таблете због недовољног лепљења првог слоја на платформу штампача, иако се у литератури наводи да се овај проблем често може превазићи повећањем температуре платформе штампача (*Cailleaux u cap., 2021*). Резултати испитивања брзине растварања парацетамола из одштампаних таблета су у складу са очекивањима на основу литературних навода. Наиме, запажено је да се парацетамол најспорије ослобађа из таблета на бази PCL полимера, што је резултат изразито хидрофобне природе овог полимера и његовог спорог распадања у воденом медијуму (*Lu, 2019*). Ослобађање парацетамола из таблета на бази PEO полимера је текло знатно брже, услед хидрофилне природе овог полимера, који у контакту са воденим медијумом брзо бубри и формира гел на површини таблете, омогућавајући брже ослобађање лековите супстанце (*Öblom u cap., 2019*). Промена врсте PEO полимера (PEO 200 K и PEO 100 K) није показала утицај на брзину ослобађања лековите супстанце из одштампаних таблета, што се слаже са резултатима *Isreb u cap. (2019)*. Међутим, подаци из литературе указују на то да врста (молекулска маса) PEO полимера може имати утицаја на брзину ослобађања лековите супстанце из таблета добијених поступком директне компресије (*Casettari u cap., 2016*). Механизам ослобађања парацетамола из одштампаних таблета, идентификован као аномални транспорт, односно, комбинација дифузије лековите супстанце и ерозије полимера, дефинисан је на вредности параметара који се наводе у литератури (*Mhlanga u Ray, 2015*). Ослобађање лековите супстанце комбинацијом ерозије и дифузије из таблета на бази PEO полимера је већ описано у литератури (*Ma u cap., 2014; Tajiri u cap., 2010*). Присуство истог механизма ослобађања лековите супстанце из таблета на бази PCL полимера је донекле неочекивано, с обзиром на изразито спору деградацију датог полимера (*Petersen u cap., 2020*). Међутим, *Rosenberg u cap. (2007)* су показали да се хидрофилне лековите супстанце (као што је парацетамол) из таблета на бази PCL-а из ослобађају аномалним транспортом захваљујући семикристалном стању овог полимера (*McGrath u cap., 2012*), услед чега након дифузије лековите супстанце у структури полимерног

матрикса заостају “празни простори“ у које улази водени медијум, што додатно поспешује ослобађање лековите супстанце.

У другој фази истраживања испитана је могућности примене различитих стратегија на убрзање ослобађања парацетамола из *FDM* 3Д одштампаних таблета на бази *PVA*, полимера који се у *FDM* 3Д штампи највише користио за добијање чврстих фармацеутских облика са успореним ослобађањем лековите супстанце (*Skowrya u cap., 2015; Goyanes u cap., 2014*). Основни састав филамената изабран је на основу литературних података, са циљем снижења температуре екструзије. Наиме, додаток *Affinisol™ HPMC HME 4M HYPRMELLOSE®* снизио је температуру екструзије са 200 на 120 °C, што је у складу са подацима из литературе (*Gupta u cap., 2015*). Известан губитак лековите супстанце приликом екструзије филамената са додатком манитола и *Kollidon-a CL®* приписан је немогућности постизања униформности смеше у току процеса екструзије на екструдеру са само једним пужем, што је већ препознати недостатак описан у литератури (*Holländer u cap., 2016*). Анализа *FT-IR* спектра испитиваних узорака вршена је на основу података из литературе, при чему је показано присуство карактеристичних пикова за парацетамол (*Trivedi u cap., 2015; Khaled u cap., 2018*) и *PVA* (*Yuan u cap., 2011; Qashou u cap., 2019*) који указују на одсуство интермолекулских интеракција између лековите и помоћних супстанци у свим формулацијама, осим у формулацији са 30% парацетамола и 50% *PVA*. Наиме, у овој формулацији је запажена потенцијална интеракција између хидроксилних група полимера и парацетамола, што је већ документовано у литератури (*Ehtezazi u cap., 2018; Macedo u cap., 2020*). По питању утицаја примењених стратегија на брзину ослобађања парацетамола из одштампаних таблета, због иновативне природе истраживања, резултате неких стратегија није било могуће упоредити са подацима из литературе. Од података који се могу поредити, значајно је истаћи да смањење густине пуњења одштампаних таблета са 70% на 20% није довело до промена у профилима ослобађања парацетамола из таблета. Овакви резултати су у супротности са исходима неких студија које указују на изражен утицај густине пуњења на брзину ослобађања лековите супстанце из одштампаних таблета (*Nukala u cap., 2019; Thakkar u cap., 2020; Fanous u cap., 2021*). Одсуство ефекта густине пуњења на брзину ослобађања парацетамола, запажено у овој дисертацији, приписано је израженом бубрењу таблета у воденом медијуму услед додатка помоћних супстанци које имају велики капацитет бубрења. Стратегија заснована на повећању удела помоћних супстанци за убрзање ослобађања парацетамола (манитол и *Kollidon-a CL®*) у формулацији такође није довела до убрзања ослобађања парацетамола, већ је постигнут супротан ефекат. Овакви резултати су у складу са запажањима *Desai u cap., (2014)*, који су испитивали функционалност супердезинтегратора у таблетама које се брзо распадају и показали да високе концентрације натријум-скробгликолата, кроскармелозе-натријума и *Kollidon-a CL®* доводе до споријег распадања таблета. Анализом кинетике ослобађања парацетамола из одштампаних таблета показано је да нема разлика у механизму ослобађања парацетамола из таблета са различитом густином пуњења, али да ослобађање парацетамола зависи, како

од његове дифузије, тако и од ерозије полимерног матрикса. Слични резултати добијени су испитивањем кинетике ослобађања диазепама из *FDM* 3Д штампаних таблета на бази *PVA* (Obeid *u cap.*, 2021). Такође, уочено је најбрже ослобађање парацетамола из таблета са највећим односом површине и масе, што се слаже са подацима из литературе масе (Sadia *u cap.*, 2018). Примена *in silico PBVM* моделовања за предвиђање апсорпције лековите супстанце након примене 3Д штампаних лекова је до сада описана у свега неколико радова (Li *u cap.*, 2021; Jovanović *u cap.*, 2021). У оквиру ове дисертације први пут је описана примена *PBVM* моделовања за предвиђање биоперформанси лековите супстанце из *FDM* 3Д штампаних таблета, у циљу идентификације формулације из које су ослобађање и апсорпција парацетамола најсличнији конвенционалним таблетама са тренутним ослобађањем ове супстанце. Резултати симулација за различите дозе интравенски и перорално примењеног парацетамола слажу се са подацима из литературе (Depre *u cap.*, 1992; Rawlins *u cap.*, 1997; Stillings *u cap.*, 2000; Tan *u cap.*, 2012), чиме је показана валидност изграђеног модела. Резултати симулација за формулације *FDM* 3Д штампаних таблета су иновативног карактера и представљају оригинални допринос ове докторске дисертације, те се не могу поредити са вредностима из литературе.

У трећој фази истраживања анализирана су механичка својства различитих формулација филамената и, помоћу „стабла одлуке“, идентификовани су параметри који могу имати значајан утицај на принтабилност филамената. Механичка својства филамената испитана су тестом „савијања у три тачке“, који се последњих година примењује за процену њихове принтабилности (Zhang *u cap.*, 2017). Са друге стране, примена „стабла одлуке“, као методе машинског учења, у поменуте сврхе је ретко описана у литератури (Eldabawi *u cap.*, 2020), иако се ова метода шире примењује у развоју фармацеутских препарата (Kolluri *u cap.*, 2022). По питању избора механичких својстава од значаја за процену принтабилности филамената, у литератури је описан утицај параметра „удаљеност при ломљењу“ (енгл. *breaking distance*) (Korte *u Quodbach*, 2018; Öblom *u cap.*, 2019), односно, „кртости“ (Zhang *u cap.*, 2017). Такође, Zhang *u cap.* (2017) су процењивали утицај „крутости“ на принтабилност филамената, који се израчунава на основу вредности силе потребне за ломљење филамента. Но, како се филаменти испитивани у оквиру ове дисертације нису ломили у тесту „савијања у три тачке“, параметар који је анализиран уместо удаљености при ломљењу био је максимални померај, а уместо силе потребне за ломљење филамента процењен је утицај максималне силе сечива која доводи до деформације (савијања) филамента. Анализом механичких карактеристика филамената показано је да филаменти који садрже *PVA* полимер и парацетамол захтевају знатно ниже вредности максималне силе (мања „крутост“) у односу на комерцијални *PVA* филамент, односно, погоднији су за штампу *FDM* 3Д техником, што је у складу са резултатима које су добили Dumpa *u cap.*, 2020. Додатак помоћних супстанци (супердезинтегратора) са циљем повећања брзине ослобађања парацетамола из таблета није значајно утицао на механичке карактеристике филамената, што је у супротности са подацима које су добили Shi *u cap.* (2021). При овоме

треба истаћи да су *Shi u cap. (2021)* користили друге врсте полимера у односу на полимере анализирани у овој дисертацији, те се може закључити да утицај супердезинтегратора на механичка својства филамената зависи и од врсте основног полимера. Генерално, резултати треће фазе истраживања су показали да се механичке карактеристике филамената, одређене тестом „савијања у три тачке“, могу успешно користити као иницијални предиктори могућности *FDM* 3Д штампања. Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације представљају оригинални допринос, мада су у литератури и раније описани приступи који истичу значај процене утицаја механичких карактеристика филамената на њихову принтабилност. Тако су *Nasereddin u cap. (2018)* описали примену тзв. „*screening*“ теста за предвиђање успешности „храњења“ штампача, док су *Elbadawi u cap., 2020* демонстрирали могућност примене „*M3DISEEN*“ софтвера, који техником машинског учења олакшава одабир полимера и тиме убрзава развој формулација *FDM* 3Д штампаних лекова.

Наведена запажања и коментари указују на то да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације базирана на подацима, резултатима и извесним идејама који се наводе у литератури, али су постављена и испланирана тако да обезбеде нова сазнања, превазиђу препозната ограничења и унапреде процес *FDM* 3Д штампе таблета, као најчешће примењиваних чврстих фармацеутских облика лекова. Већина спроведених испитивања, а последично и добијени резултати, иновативног су карактера, те су од великог значаја за даљи развој и популаризацију примене *FDM* 3Д штампе лекова.

ЛИТЕРАТУРА

Awad, A., Trenfield, S.J., Gaisford, S., Basit, A.W., 2018. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *Int J Pharm.* 548, 586-596.

Basit, A.W., Gaisford S., 2018. 3D printing of pharmaceuticals. London: Springer Cham.

Beck, R., Chaves, P.S., Goyanes, A., Vukosavljevic, B., Buanz, A., 2017. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 528, 268-279.

Cailleaux, S., Sanchez-Ballester, N.M., Gueche, Y.A., Bataille, B., Soulairol, I., 2021. Fused deposition modelling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. *JCR.* 330:821-841.

Casettari, L., Bonacucina, G., Cespi, M., Perinelli, D.R., Micheli, M., Cacciatore, I., Stefano, A.D., Palmieri, G.F., 2016. Effect of manufacturing temperature and molecular weights on compression, mechanical and dissolution properties of PEO matrix tablets. *J Drug Deliv Sci Technol.* 32, 236-240.

Daoub, R.M.A., Elmubarak, A.H., Misran, M., Hassan, E.A., Osman, M.E., 2018. Characterization and functional properties of some natural Acacia gums. *J Saudi Soc Agric Sci.* 17, 241-249.

Depre, M., Hecken, A.V., Verbesselt, R., Tjandra-maga, T.B., Gerin, M.I., Schepper, P.J., 1992. Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol.* 6, 259-262.

Desai, P.M., Xuan, P., Er, H., Liew, C.V., Wan, P., Heng, S., 2014. Functionality of Disintegrants and Their Mixtures in Enabling Fast Disintegration of Tablets by a Quality by Design Approach. *AAPS PharmSciTech.* 15, 1093-1104.

Dumpa, R.N., Bandari, S.A., Repka, M., 2020. Novel Gastroretentive Floating Pulsatile Drug Delivery System Produced via Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Pharmaceutics.* 12, 52.

Ehtezazi, T., Algellay, M., Islam, Y., Roberts, M., Dempster, N.M., Sarker, S.D., 2018. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *J Pharm Sci.* 107, 1076-1085.

Elbadawi, M., Muñoz Castro, B., Gavins, F.K.H., Ong, J.J., Gaisford, S., Pérez, G., Basit, A.W., Cabalar, P., Goyanes, A., 2020. M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines. *Int J Pharm.* 590, 119837.

Fanous, M., Bitar, M., Gold, S., Sobczuk, A., Hirsch, S., Ogorka, J., Imanidis, G., 2021. Development of immediate release 3D-printed dosage forms for a poorly water-soluble drug by fused deposition modeling: Study of morphology, solid state and dissolution. *Int J Pharm.* 599, 120417.

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

Gross, B.C., Erkal, J.L., Lockwood, S.Y., Chen, C., Spence, D.M., 2014. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Analytical Chemistry.* 86, 3240-3253.

Gupta, S.S., Solanki, N., Serajuddin, A.T.M., 2016. Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol TM HPMC HME Polymers. *AAPS PharmSciTech.* 17:148-157.

Holländer, J., Genina, N., Jukarainen, H., 2016. Three-dimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery. *J Pharm Sci.* 105, 2665-2676.

Isreb, A., Baj, K., Wojsz, K., 2019. 3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight. *Int J Pharm.* 564, 98-105.

Jovanović, M., Petrović, M., Cvijić, S., Tomić, N., Stojanović, D., Ibrić S., Uskoković, P., 2021. 3D Printed Buccal Films for Prolonged-Release of Propranolol Hydrochloride: Development, Characterization and Bioavailability Prediction. *Pharmaceutics.* 13, 2143.

Khaled, S.A., Alexander, M.R., Wildman, R.D., Wallace, M.J., Sharpe, S., Yoo, J., Roberts C.J., 2018. 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. *Int J Pharm.* 538, 223-230.

Klein, G.T., Lu, Y., Wang, M.Y., 2013. 3D printing and neurosurgery-ready for prime time? *World Neurosurg.* 80, 233-235.

Kolluri, S., Lin, J., Liu, R., Zhang, Y., Zhang, W., 2022. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *AAPSJ.* 24, 19.

Korte, C., Quodbach, J., 2018. Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines. *Pharm Dev Technol.* 23, 1117-1127.

Li, X., Liang, E., Hong, X., Han, X., Li, C., Wang, Y., Wang, Z., Zheng, A., 2021. In Vitro and In Vivo Bioequivalence Study of 3D-Printed Instant-Dissolving Levetiracetam Tablets and Subsequent Personalized Dosing for Chinese Children Based on Physiological Pharmacokinetic Modeling. *Pharmaceutics.* 14, 20.

Lu, M., 2019. Novel excipients and materials used in FDM 3D printing of pharmaceutical dosage forms. *3D and 4D Printing in Biomedical Applications.* 211-237.

Ma, L., Deng, L., Chen, J., 2014. Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: A review. *Drug Dev Ind Pharm.* 40, 845-851.

Macedo, J., Samaro, A., Vanhoorne, V., Vervaet, C., Pinto, J.F., 2020. Processability of poly(vinyl alcohol) Based Filaments With Paracetamol Prepared by Hot-Melt Extrusion for Additive Manufacturing. *J Pharm Sci.* 109, 3636-3644.

McGrath, J.E., Hickner, M.A., Höfer, R., 2012. Introductions: Polymers for a Sustainable Environment and Green Energy. *Polymers for a Sustainable Environment and Green Energy.* 10, 1-3.

Mhlanga, N., Ray S.S., 2015. Kinetic models for the release of the anticancer drug doxorubicin from biodegradable polylactide/metal oxide-based hybrids. *Int. J. Biol. Macromol.* 72, 1301-1307.

Nasreddin, J.M., Wellner, N., Alhjjaj, M., Belton, P., Qi, S., 2018. Development of a simple mechanical screening method for predicting the feedability of a pharmaceutical FDM 3D printing filament. *Pharm Res.* 31, 35-151.

Nukala, P.K., Palekar, S., Solanki, N., Fu, Y., Patki, M., Ali, A., 2019. Investigating the application of fused deposition modeling 3D printing pattern in preparation of patient-tailored dosage forms. *3D Print Med.* 3, 23-37.

Obeid, S., Madzarevic, M., Krkobabic, M., Ibric, S., 2021. Predicting drug release from diazepam FDM printed tablets using deep learning approach: Influence of process parameters and tablet surface/volume ratio. *Int J Pharm.* 601, 120507.

Öblom, H., Sjöholm, E., Rautamo, M., Sandler, N., 2019. Towards Printed Pediatric Medicines in Hospital Pharmacies: Comparison of 2D and 3D-Printed Orodispersible Warfarin Films with Conventional Oral Powders in Unit Dose Sachets. *Pharmaceutics.* 11, 334.

Petersen, R.S., Nielsen, L.H., Rindzevicius, T., Boisen, A., Keller, S.S., 2020. Controlled Drug Release from Biodegradable Polymer Matrix Loaded in Microcontainers Using Hot Punching. *Pharmaceutics.* 12, 1050.

Qashou, S.I., El-Zaidia, E.F.M., Darwish, A.A.A., Hanafy, T.A., 2019. Methylsilicon phthalocyanine hydroxide doped PVA films for optoelectronic applications: FTIR spectroscopy, electrical conductivity, linear and nonlinear optical studies. *Phys B Condens Matter*. 571:93-100.

Rawlins, M.D., Henderson, D.B., Hijab, A.R., 1997. Pharmacokinetics of Paracetamol (Acetaminophen) after Intravenous and Oral Administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 286:283-286.

Rosenberg, R., Devenney, W., Siegel, S., Dan, N., 2007. Anomalous Release of Hydrophilic Drugs from Poly(E-caprolactone) Matrices. *Mol. Pharm*. 4, 943-948.

Sadia, M., Sośnicka, A., Arafat, B., Isreb, A., Ahmed, W., 2016. Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *Int J Pharm*. 513, 659-668.

Shi, K., Slavage, J.P., Maniruzzaman, M., Nokhodchi, A., 2021. Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets. *Int J Pharm*. 597, 120315.

Snehmayee, M., Rajat, K.K., Prasanta, K.B., Sabitri, B., 2022. Approaches of 3D printing in current drug delivery. *SI*. 3, 100146.

Skowrya, J., Pietrzak, K., Alhnan, M.A., 2015. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur J Pharm Sci*. 68, 11-17.

Stillings, M., Havlik, I., Chetty, M., Clinton, C., Schall, R., Moodley, I., Muir, N., Little, S., 2000. Comparison of the pharmacokinetic profiles of soluble aspirin and solid paracetamol tablets in fed and fasted volunteers. *Curr Med Res Opin*. 16, 115-124.

Tajiri, T., Morita, S., Sakamoto, R., Suzuki, M., Yamanashi, S., Ozaki, Y., Kitamura, S., 2010. Release mechanisms of acetaminophen from polyethylene oxide/polyethylene glycol matrix tablets utilizing magnetic resonance imaging. *Int J Pharm*. 395, 147-153.

Tan, Q., Zhu, R., Li, H., Wang, F., Yan, M., Dai, L., 2012. Simultaneous quantitative determination of paracetamol and its glucuronide conjugate in human plasma and urine by liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry: Application to a clinical pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 894,162-167.

Thakkar, R., Pillai, A.R., Zhang, J., Zhang, Y., Kulkarni, V., Maniruzzaman, M., 2020. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. *Polymers*. 12, 1872.

Trivedi, M.K., Patil, S., Shettigar, H., Bairwa, K., Jana, S., 2015. Effect of Biofield Treatment on Spectral Properties of Paracetamol and Piroxicam. *Chem Sci J*. 6, 98.

Yuan, H.K., Ren, J., Ma, X.H., Xu, Z.L., 2011. Dehydration of ethyl acetate aqueous solution by pervaporation using PVA/PAN hollow fiber composite membrane. *Desalination*. 280, 252-258.

Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R.V., Repka, M.A., 2017. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm*. 519, 186-197.

4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у врхунском међународном часопису (M21)

1. Đuranović M, Madžarević M, Ivković B, Ibrić S, Cvijić S. The evaluation of the effect of different superdisintegrants on the drug release from FDM 3D printed tablets through different applied strategies: In vitro-in silico assessment. *Int J Pharm.* 2021;610:121194. (IF 2021: 6,510; 40/279; област: *Pharmacology & Pharmacy*)
2. Đuranović M, Obeid S, Madžarević M, Cvijić S, Ibrić S. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *Int J Pharm.* 2020;592:120053. (IF 2020: 5,875; 37/276; област: *Pharmacology & Pharmacy*)

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. Đuranović M, Obeid S, Madžarević M, Ibrić S. Behavior of paracetamol-loaded filaments in FDM 3D process using two different types of polyethylene oxyde. 13th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Гдањск, Пољска, 16-18. септембар 2021.

5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат, магистар фармације Марија Ђурановић је резултатима приказаним у оквиру своје докторске дисертације дала значајан допринос разумевању и унапређењу процеса 3Д штампе таблета техником депоновања истопљеног филамента (*FDM*), као и проширивању сазнања везаних за примену различитих рачунарских подржаних (*in silico*) метода, у комбинацији са *in vitro* подацима, за оптимизацију процеса *FDM* 3Д штампе и карактеризацију 3Д штампаних лекова. Иако је *FDM* 3Д штампа већ препозната као корисна метода за израду/производњу фармацеутских препарата, која је нашла и практичну примену, развој 3Д штампаних фармацеутских препарата и даље представља непознаницу и удружен је са бројним изазовима, те захтева додатна истраживања.

Имајући у виду специфичне циљеве који се односе на развој формулација *FDM* 3Д штампаних таблета, постављене у овој докторској дисертацији, изазов истраживања представљала је потреба да се обезбеде, са једне стране, одговарајућа принтабилна својства филамената за штампу и, са друге стране, жељени профили ослобађања лековите супстанце.

У оквиру овог рада прикупљена су нова сазнања о могућностима примене различитих врста полимера (*Eudragit*[®], *PCL*, *PEO* и *PVA*) и других помоћних супстанци у изради филамената методом екструзије топљењем и *FDM* 3Д штампани таблета са парацетамолом као модел

супстанцом. Оптимизацијом процесних параметара (температуре екструзије, температуре штампе, брзине штампе, густине пуњења итд.) и увођењем тзв. *pre-printing* процеса (додатно сушење и мешање смеше пре екструзије), добијена су сазнања о неопходним експерименталним условима за *FDM* 3Д штампу таблета парацетамола на бази испитиваних полимера.

Осим сазнања о утицају формулационих и процесних параметара на могућност екструзије филамената и 3Д штампање таблета, процењен је и утицај ових параметара на брзину ослобађања лековите супстанце из *FDM* 3Д штампаних таблета. Показано је да се избором одговарајуће стратегије може убрзати ослобађање лековите супстанце из *FDM* 3Д штампаних таблета на бази *PVA* полимера, што представља посебан допринос ове дисертације, имајући у виду да се овај полимер до сада претежно користио за *FDM* 3Д штампу чврстих фармацеутских облика са успореним ослобађањем лековите супстанце.

Примењени приступ *PBBM* моделовања за предвиђање апсорпције лековите супстанце на основу њених *in vitro* профила брзине растварања представља иновативни приступ у процени биоперформанси *FDM* 3Д штампаних фармацеутских препарата којим је могуће унапредити развој ових препарата с обзиром на бројна ограничења која отежавају спровођење клиничких (*in vivo*) испитивања. Наиме, отежано постизање репродуктивности процеса *FDM* 3Д штампе и неусаглашеност рада 3Д штампача са смерницама Добре произвођачке праксе умањују могућност спровођења клиничких испитивања 3Д штампаних лекова, те *in silico* *PBBM* симулације представљају корисну алтернативу. Значајно је истаћи и да примењени приступ израде таблета *FDM* 3Д штампом, у комбинацији са *PBBM* моделовањем, може омогућити персонализацију терапије, јер може обезбедити израду препарата који садржи дозу лека прилагођену индивидуалним потребама пацијента.

Један од значајних резултата ове дисертације представља дефинисање односа између механичких карактеристика филамената и њихове принтабилности. При овоме посебно треба истаћи предлог новог приступа који подразумева примену теста „савијања у три тачке“, у комбинацији са стаблом одлуке као методом машинског учења, у процени принтабилности филамената, што може значајно унапредити и поспешити развој *FDM* 3Д штампаних фармацеутских препарата.

Научни допринос ове дисертације огледа се у свеобухватном приступу анализи фактора који утичу на успешност процеса *FDM* 3Д штампе таблета, као и развоју *FDM* 3Д штампаних таблета са жељеним профилима ослобађања и апсорпције лековите супстанце. Примењени приступ подржан је адекватно изабраним *in vitro* и *in silico* методама, и представља репрезентативан пример за будућа истраживања осталих техника 3Д штампе.

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 10%, и последица је навођења личних имена, листе уобичајених скраћеница, цитата, конструкција коришћених у опису методологије и фраза које се уобичајено користе у описивању и тумачењу резултата истраживања, као и претходно публикованих резултата истраживања кандидата који су проистекли из ове докторске дисертације, што је све у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. На основу наведеног, може се закључити да приложена докторска дисертација кандидата маг. фарм. Марије Ђурановић представља оригинално научно дело.

7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да докторска дисертација кандидата магистра фармације Марије Ђурановић, чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука Универзитет у Београду (Одлука бр. 61206-512/2-22 од 22.02.2022. године), задовољава се критеријуме оригиналног и адекватно написаног научног дела. Кандидаткиња је успешно реализовала постављене циљеве истраживања, а резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају значајан научни допринос у области фармацеутске технологије.

Резултати докторске дисертације публиковани су у два рада у врхунском међународном часопису (M21) и једном саопштењу са међународног скупа штампаног у изводу (M34).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију магистра фармације Марије Ђурановић под називом **„Развој формулација и поступка ЗД штампе таблета са циљаним профилима ослобађања парацетамола израђених техником депоновања истопљеног филамента“** 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.

Чланови Комисије:

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

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

Др сц. Бранка Грујић, научни сарадник,
Галеника а.д.