

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

Odlukom Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta od 24.09.2015. godine imenovana je komisija u sastavu:

1. dr sc. Jelena Parojčić - mentor rada, redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. dr sc. Svetlana Ibrić - redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. dr sc. Vjera Pejanović – naučni savetnik

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata Marije Ilić, magistra farmaceutskih nauka, pod nazivom:

**PRIMENA *IN VITRO* I *IN SILICO* METODA ZA PREDVIĐANJE LEK - HRANA INTERAKCIJE:  
TABLETE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM NIFEDIPINA**

Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Marije Ilić, pod nazivom: "*Primena in vitro i in silico metoda za predviđanje lek - hrana interakcije: tablete sa modifikovanim oslobađanjem nifedipina*", napisana je na 170 strana kroz pet celina koje obuhvataju (i) Opšti deo, (ii) Ciljeve istraživanja, (iii) Eksperimentalni deo, (iv) Zaključak i (v) Literaturu. Tekst je napisan jasnim i preglednim stilom i obuhvata 24 tabele, 52 grafička prikaza, kao i 169 literaturnih navoda.

U **Opštem delu** dat je pregled aktuelnih naučnih saznanja koja se odnose na pojam i značaj ispitivanja interakcija lekova i hrane i mogućnost predviđanja uticaja hrane na apsorpciju lekova; kao i pregled *in vitro* i *in silico* metoda koje se koriste u okviru biofarmaceutske karakterizacije interakcija lekova i hrane. U ovom delu rada, dat je i detaljan pregled literaturnih podataka koji se odnose na karakteristike nifedipina kao model supstance i uticaj hrane na njegovu apsorpciju (koji pretežno zavisi od vrste i sastava farmaceutskog oblika nifedipina).

U okviru **Ciljeva istraživanja** su navedeni opšti i specifični ciljevi istraživanja, pri čemu su u okviru specifičnih ciljeva navedeni konkretno aspekti koji su izučavani u okviru eksperimentalnog rada (*in vitro* i *in silico*).

U okviru **Eksperimentalnog dela**, u poglavlju Materijal i metode, dat je pregled: (i) metoda konvencionalne farmakokinetičke analize korišćenih za analizu *in vivo* podataka (Wagner-Nelson, Loo-Riegelman, numerička dekonvolucija), (ii) *in silico* metoda korišćenih za predviđanje apsorpcije nifedipina (tehnika gastrointestinalne simulacije uz korišćenje komercijalno dostupnog programa *GastroPlus*<sup>TM</sup> i metodologija veštačkih neuronskih mreža primenom kompjuterskog programa *Peltarion Synapse*<sup>®</sup>), (iii) metoda *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja nifedipina iz lekovitih preparata pod različitim eksperimentalnim uslovima.

**Rezultati i diskusija** su prikazani u obliku četiri celine koje se odnose na: (i) opsežan pregled i analizu dostupnih literaturnih podataka koji se odnose na *in vivo* studije uticaja hrane na različite farmaceutske oblike nifedipina, (ii) *in vitro* ispitivanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja nifedipina iz tableta osmotskog tipa i hidrofилnih matriks tableta u različitim medijumima i aparaturama, (iii) *in silico* predviđanja apsorpcije nifedipina iz ispitivanih preparata (nakon primene na gladno, odnosno posle obroka), korišćenjem razvijenih i validiranih modela gastrointestinalne simulacije i veštačke neuronske mreže, (iv) uspostavljanje *in vitro* – *in vivo* korelacije primenom dekonvolucionog i konvolucionog pristupa. Svaka od ovih celina sadrži odgovarajuća razmatranja koja se odnose na ispitivane farmaceutske oblike nifedipina – tablete osmotskog tipa i hidrofилne matriks tablete.

*In vitro* ispitivanja su obuhvatila ispitivanje rastvorljivosti i brzine rastvaranja nifedipina iz tableta tipa osmotske pumpe i hidrofилnih matriks tableta u aparaturi tipa lopatice, aparaturi tipa cilindra sa povratnim kretanjem i aparaturi sa protočnom ćelijom. Kao medijumi u ovim ispitivanjima korišćeni su: voda, 0.1 M HCl, fosfatni pufer pH 6.8, 1% rastvor natrijum-laurilsulfata, 0.5% rastvor hidroksipropilmetilceluloze, 40% etanol, kao i fiziološki zasnovani medijumi koji simuliraju želudačni/crevni sok na gladno i nakon uzimanja obroka (FaSSGF/FeSSGF, FaSSIF/FeSSIF). Kvantitativna analiza nifedipina je sprovedena primenom validirane UV spektrofotometrijske, odnosno HPLC metode.

*In silico* ispitivanja su bila usmerena na razvoj i validaciju modela gastrointestinalne simulacije i veštačke neuronske mreže primenom komercijalno dostupnih programa *GastroPlus*<sup>TM</sup> i *Peltarion Synapse*<sup>®</sup>. Razvijeni modeli su korišćeni za simulaciju profila apsorpcije nifedipina iz ispitivanih preparata u uslovima primene na gladno i nakon obroka, kao i za identifikaciju *in vivo* input profila (kinetike rastvaranja/apsorpcije nifedipina u organizmu).

U cilju uspostavljanja kvantitativne korelacije između *in vitro* i *in vivo* podataka, hipotetički *in vivo* profili rastvaranja nifedipina dobijeni primenom različitih *in silico* modela analizirani su u odnosu na eksperimentalno dobijene *in vitro* profile brzine rastvaranja nifedipina iz ispitivanih preparata. U okviru konvolucionog pristupa, *in silico* predviđeni profili koncentracija nifedipina u plazmi su upoređeni sa odgovarajućim *in vivo* uočenim farmakokinetičkim profilima preuzetim iz literature.

Na kraju disertacije, dati su **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

## B. Opis postignutih rezultata

Rezultati sprovedenih istraživanja ukazuju na kompleksnost i varijabilnost fizičko-hemijskih interakcija između hrane i različitih preparata sa modifikovanim oslobađanjem nifedipina, kao i na mogućnost primene različitih *in vitro* i *in silico* metoda za predviđanje uticaja hrane. U okviru detaljne analize dostupnih *in vivo* podataka uočeni su različiti, kako pozitivni, tako i negativni efekti hrane na brzinu i stepen apsorpcije nifedipina, koji su uglavnom specifični za formulaciju i zavise od vrste i sastava farmaceutskog oblika leka. Primenom konvencionalnih farmakokinetičkih metoda dobijeni su međusobno različiti *in vivo* input profili rastvaranja/apsorpcije nifedipina. S ciljem identifikacije *in vivo* profila brzine rastvaranja aktivne supstance, koji predstavlja osnov za razvoj biorelevantnog testa za ispitivanje brzine rastvaranja, kao i uspostavljanje *in vitro* – *in vivo* korelacije, istaknuta je prednost primene numeričke dekonvolucije zasnovane na primeni farmakokinetičkog profila dobijenog nakon oralne primene rastvora ili preparata sa trenutnim oslobađanjem, kao težinske funkcije.

Rezultati *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja nifedipina iz ispitivanih preparata ukazala su da eksperimentalni uslovi, sastav i zapremina medijuma, kao i tip aparature i primenjena hidrodinamika mogu u znatnoj meri uticati na kinetiku oslobađanja lekovite supstance. Brzina rastvaranja nifedipina iz ispitivanih preparata u aparaturi sa lopaticom bila je ograničena zapreminom medijuma i rastvorljivošću nifedipina. U slučaju tableta osmotskog tipa, profil oslobađanja nifedipina u aparaturi sa protočnom ćelijom, nakon početne faze odlaganja, bio je veoma sličan kinetici oslobađanja uočenoj u aparaturi tipa cilindra sa povratnim kretanjem. U slučaju hidrofilnih matriks tableta, ispitivanje uticaja različitih eksperimentalnih uslova na oslobađanje nifedipina ukazalo je na potencijalno naglo oslobađanje celokupne doze (*dose dumping* efekat) u slučaju primene tableta nakon obroka ili sa alkoholnim pićem.

U slučaju tableta tipa osmotske pumpe, vrednost *in vitro* stepena efekta hrane ( $I_{vitro}$ ) koja najbolje odlikava *in vivo* situaciju ( $I_{vitro} = 0.78$ ) postignuta je za odgovarajuću kombinaciju fiziološki zasnovanih medijuma (FeSSIF/FaSSIF). U slučaju tableta tipa hidrofilnog matriksa, uticaj hrane se može pretpostaviti na osnovu rezultata dobijenih u fiziološki zasnovanim medijumima za ispitivanje brzine rastvaranja nakon obroka, odnosno na gladno (FeSSIF/FaSSIF) za koje je izračunata vrednost  $I_{vitro}$  od 2.98, kao i na osnovu rezultata dobijenih u sistemu medijuma 1 % NaLS/voda za koje je izračunata vrednost  $I_{vitro}$  od 3.41. Primena fiziološki zasnovanih medijuma koji simuliraju primenu leka na gladno, odnosno nakon obroka, pokazala je izvesnu diskriminativnu sposobnost procene uticaja hrane.

U ovom istraživanju razvijen je i validiran model gastrointestinalne simulacije apsorpcije nifedipina u uslovima primene leka na gladno i nakon obroka, kao i za identifikaciju *in vivo* profila rastvaranja i apsorpcije. Utvrđeno je da se pouzdanija predviđanja apsorpcije dobijaju na osnovu *in vitro* profila kod kojih je više od 45 % nifedipina rastvoreno nakon 12 sati, što je u skladu sa činjenicom da ovaj *in silico* model uzima u obzir presistemski metabolizam nifedipina čiji je obim oko 45 %. U slučaju tableta osmotskog tipa, najveća sličnost simuliranog i *in vivo* uočenog profila koncentracije nifedipina u plazmi, u oba ispitivana fiziološka stanja, je dobijena kada se kao ulazni profil koristio eksperimentalno određen profil oslobađanja u vodi kao medijumu u aparaturi tipa cilindra sa povratnim kretanjem. Sposobnost generalizacije razvijenog modela gastrointestinalne simulacije potvrđena je uspešnim predviđanjem apsorpcije nifedipina iz hidrofilnih matriks tableta. Kao drugi pristup *in silico* modelovanju apsorpcije nifedipina primenjena je validirana veštačka neuronska mreža MLP tipa (*Multi Layered Perceptron*). Primenom ovog *in silico* modela, bilo je moguće na

osnovu eksperimentalno dobijenih profila oslobađanja nifedipina iz preparata, uz primenu konvolucionog pristupa, predvideti farmakokinetički profil nakon primene preparata nifedipina u uslovima na gladno, odnosno nakon obroka. Primenom dekonvolucionog pristupa, bilo je moguće identifikovati *in vivo* profile rastvaranja nifedipina iz preparata na osnovu dostupnih literaturnih *in vivo* podataka. Uočeno je da je uticaj *in vitro* profila oslobađanja primenjenog kao ulazna funkcija za simulaciju apsorpcije bio više izražen u slučaju modela veštačke neuronske mreže u odnosu na gastrointestinalnu simulaciju.

Dobijeni rezultati ukazuju na to da se različiti *in silico* modeli mogu uspešno koristiti u cilju biofarmaceutske karakterizacije preparata sa modifikovanim oslobađanjem nifedipina, s ciljem predviđanja uticaja hrane i uspostavljanja *in vitro* – *in silico* – *in vivo* korelacije. Pri tome, na rezultate simulacije značajno utiču svojstva lekovite supstance i karakteristike farmaceutskog oblika leka, primenjena *in silico* metodologija, kao i eksperimentalni uslovi primenjeni u toku *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature**

Ispitivanje uticaja hrane na apsorpciju lekova, kao i proučavanje mehanizama interakcija između hrane i lekova, predstavlja predmet brojnih istraživanja (Fleisher i sar., 1999; Abrahamsson i sar., 2004; Varum i sar., 2013; Mathias i sar. 2015). Klinički značaj ovih interakcija prepoznat je od strane farmaceutske industrije i odgovarajućih regulatornih tela. Predviđanje uticaja hrane tokom rane faze otkrića i razvoja lekova i mogućnost procene ovih efekata primenom naprednih *in silico* i *in vitro* metoda je od izuzetnog značaja i zauzima značajno mesto u savremenim istraživanjima (Lennernas i sar., 2014; Kostewicz i sar., 2014a; 2014b; Khadra i sar., 2015). U slučaju preparata sa modifikovanim oslobađanjem nifedipina, u literaturi su opisani veoma različiti, kako pozitivni, tako i negativni efekti hrane na biološku raspoloživost, koji uglavnom zavise od karakteristika formulacije (Schug i sar., 2002a-c; Toal, 2004; Wonnemann i sar., 2008; Patel i sar., 2014). U dosadašnjim istraživanjima, uprkos izraženoj varijabilnosti u pogledu uticaja hrane na apsorpciju nifedipina iz različitih preparata sa modifikovanim oslobađanjem, nije primenjivan pristup zasnovan na *in silico* modelovanju apsorpcije nifedipina.

Osnov za razvoj biorelevantnog i diskriminativnog testa za ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz preparata predstavlja profil kinetike rastvaranja lekovite supstance *in vivo*, u organizmu. U ovoj studiji je pokazana prednost primene numeričke dekonvolucije u kojoj je kao težinska funkcija primenjen farmakokinetički profil nakon oralne primene preparata sa trenutnim oslobađanjem za identifikaciju *in vivo* inputa, što je u skladu sa podacima o relativnoj biološkoj raspoloživosti nifedipina (Croom i Wellington, 2006) i savremenim regulatornim smernicama (EMA, 2014).

*In vitro* ispitivanja su pokazala da izbor aparature, kao i medijuma, značajno utiče na oslobađanje nifedipina iz preparata sa modifikovanim oslobađanjem, uključujući relativno robusne formulacije, kao što su osmotski kontrolisane tablete. Fiziološki zasnovani medijumi pokazali su diskriminativni potencijal za ispitivanje uticaja hrane, odslikavajući efekte uočene u *in vivo* studijama (Schug i sar., 2002a; Toal, 2004; Wonnemann i sar., 2008).

Literaturni izvori o modelovanju apsorpcije nifedipina i uticaju hrane su veoma ograničeni, uprkos opštem trendu razvoja i unapređenja tehnika simulacije u ovoj oblasti. Nedavno je grupa autora

(Patel i sar., 2014) objavila ispitivanje interakcija nifedipina i hrane primenom fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela Simcyp®. U ovoj disertaciji uspešno su razvijeni i validirani *in silico* modeli gastrointestinalne simulacije i veštačke neuronske mreže za predviđanje apsorpcije nifedipina u uslovima primene na gladno, kao i nakon obroka. Na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja, bilo je, za oba ispitivana preparata, moguće dobiti simulirane profile koncentracije nifedipina u plazmi koji su bili u skladu sa *in vivo* podacima (Schug i sar. 2002a, Piovella, 1987). Model gastrointestinalne simulacije je pokazao veću sposobnost generalizacije u odnosu na model veštačke neuronske mreže. Statistički parametri konvolucionog i dekonvolucionog pristupa uspostavljanju *in vitro* – *in vivo* korelacije, ukazali su na mogućnost primene razvijenih *in silico* modela za predviđanje apsorpcije nifedipina iz ispitivanih preparata i potencijalnog efekta hrane.

## Literatura

- Abrahamsson B., Albery T., Eriksson A., Gustafsson I., Sjöberg M. 2004. Food effects on tablet disintegration. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 165-172.
- Croom K.F., Wellington K. 2006. Modified-release nifedipine. A review of the use of modified-release formulations in treatment of hypertension and angina pectoris. *Drugs* 66(4), 497-528.
- EMA, 2014. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms, EMA/CHMP/EWP/280/96 Corr1
- Fleisher D., Li C., Zhou Y., Pao L.H., Karim A. 1999. Drug, Meal and Formulation Interactions Influencing Drug Absorption After Oral Administration: Clinical Implications. *Clin. Pharmacokinet.* 36(3), 233-254.
- Khadra I., Zhou Z., Dunn C., Wilson C.G., Halbert G. 2015. Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of biopharmaceutics classification system class II drugs *Eur. J. Pharm. Sci.* 67, 65-75.
- Kostewicz E.S, Abrahamsson B., Brewster M., Brouwers J., Butler J., Carlert S., Dickinson P.A., Dressman J., Holm R., Klein S., Mann J., McAllister M., Minekus M., Muenster U., Müllertz A., Verwei M., Vertzoni M., Weitschies W., Augustijns P. 2014a. *In vitro* models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms. *Eur. J. Pharm. Sci.* 57, 342-366.
- Kostewicz E.S, Aarons L., Bergstrand M., Bolger M.B., Galetin A., Hatley O., Jamei M., Lloyd R., Pepin X., Rostami-Hodjegan A., Sjögren E., Tannergren C., Turner D.B, Wagner C., Weitschies W., Dressman J. 2014b. PBPK models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms. *Eur. J. Pharm. Sci.* 57, 300-321.
- Lennernas H., Aarons L., Augustijns P., Beato S., Bolger M., Box K., Brewster M., Butler J., Dressman J., Holm R., Julia Frank K., Kendall R., Langguth P., Sydor J., Lindahl A., McAllister M., Muenster U., Mullertz A., Ojala K., Pepin X., Reppas C., Rostami-Hodjegan A., Verwei M., Weitschies W., Wilson C., Karlsson C., Abrahamsson B. 2014. Oral biopharmaceutics tools – Time for a new initiative – An introduction to the IMI project OrBiTo. *Eur. J. Pharm. Sci.* 57, 292-299.
- Mathias M., Xu Y., Vig B., Kestur U., Saari A., Crison J., Desai D., Vanarase A., Hussain M. 2015. Food effect in humans: predicting the risk through *in vitro* dissolution and *in vivo* pharmacokinetic models. *The AAPS Journal* 17, 988-998.

Patel N., Polak S., Jamei M., Rostami Hodjegan A., Turner D.B. 2014. Quantitative prediction of formulation-specific food effects and their population variability from in vitro data with the physiologically-based ADAM model: A case study using the BCS/BDDCS Class II drug nifedipine. Eur. J. Pharm. Sci. 57, 240-249.

Piovela C. 1987. Clinical efficacy and bioavailability of a sustained release nifedipine formulation. Arzneimittelforschung. 37(7), 832-835.

Schug B.S., Brendel E., Wolf D., Wonnemann M., Wargenau M., Blume H.H. 2002a. Formulation-dependent food effects demonstrated for nifedipine modified-release preparations marketed in the European Union. Eur. J. Pharm. Sci. 15, 279-285.

Schug, B. S., Brendel, E., Wonnemann, M., Wolf, D., Wargenau, M., Dingler, A., Blume, H. H., 2002b. Dosage form-related food interaction observed in a marketed once-daily nifedipine formulation after a high-fat American breakfast. Eur. J. Clin. Pharmacol. 58, 119-125.

Schug B. S., Brendel E., Chantraine E., Wolf D., Martin W., Schall R., Blume H. H. 2002c. The effect of food on the pharmacokinetics of nifedipine in two slow release formulations: pronounced lag-time after a high fat breakfast. Br. J. Clin. Pharmacol. 53, 582-588.

Toal C.B. 2004. Formulation dependent pharmacokinetics – does the dosage form matter for nifedipine? J. Cardiovasc. Pharmacol. 44, 82-86.

Varum F.J.O., Hatton G.B., Basit A.W. 2013. Food, physiology and drug delivery. Int. J. Pharm. 457, 446-460.

Wonnemann, M., Schug, B. S., Anschutz, M., Brendel, E., De Nucci, G., Blume, H. H. 2008. Comparison of two marketed nifedipine modified-release formulations: an exploratory clinical food interaction study. Clin. Ther. 30(1), 48-58.

#### **D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije**

##### **Radovi u časopisima međunarodnog značaja:**

1. **M. Ilić**, J. Đuriš, I. Kovačević, S. Ibrić, J. Parojčić. *In vitro – in silico – in vivo* drug absorption model development based on mechanistic gastrointestinal simulation and artificial neural networks: Nifedipine osmotic release tablets case study, Eur. J. Pharm. Sci. 62 (2014) 212-218 (M21)

2. **M. Ilić**, I. Kovačević, J. Parojčić. Deciphering nifedipine *in vivo* delivery from modified release dosage forms: identification of food effect, Acta Pharmaceutica, 4/2015 (rad prihvaćen za štampu) (M23)

##### **Radovi saopšteni na međunarodnim naučnim skupovima i štampani u celini:**

1. **M. Ilić**, I. Kovačević, J. Parojčić, Z. Đurić. An investigation into the influence of physiologically based dissolution media on nifedipine release from modified release tablets, 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 8-11. mart, 2010, Malta.

2. **M. Ilić**, I. Kovačević, J. Parojčić. Deciphering nifedipine absorption from modified release tablets, 7<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems, 18-20. septembar 2008., Ljubljana.

#### **Radovi saopšten na međunarodnim naučnim skupovima i štampani u izvodu:**

1. **M. Ilić**, J. Đuriš, I. Kovačević, S. Ibrić, J. Parojčić. *In vitro* – *in silico* – *in vivo* drug absorption model development based on mechanistic gastrointestinal simulation and artificial neural networks: nifedipine osmotic release tablets case study. 5<sup>th</sup> World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD): Responding to Challenging Situations; 2013 June 24-26; Uppsala, Sweden.

2. J. Parojčić, **M. Ilić**, S. Stanković, I. Mašić, S. Ibrić. *In vitro* and *in vivo* dissolution of nifedipine modified release tablets: How do they match?, Proceedings of the FIP Centennial Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences; Amsterdam, The Netherlands; October 3-8, 2012.

#### **Usmena izlaganja na skupovima nacionalnog značaja:**

1. **M. Ilić**. Postregistracione izmene i bioraspoloživost lekova: regulatorna perspektiva. Simpozijum: Uticaj faktora formulacije i procesa proizvodnje na bioraspoloživost lekova, Biofarm 2009, 22. oktobar 2009, Beograd.

2. **M. Ilić**. Uticaj hrane na resorpciju leka. Simpozijum: Ispitivanje biološke raspoloživosti i biološke ekvivalentnosti lekova – regulatorni i praktični aspekti, 5-7. novembar, 2008, Vršac.

3. **M. Ilić**, A. Rakić Ignjatović, I. Kovačević. Ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz lekovitih preparata: regulatorni aspekt, Simpozijum Biofarm 2007: *In vitro* ispitivanje brzine rastvaranja–uloga u biofarmaceutskoj karakterizaciji preparata, 27. septembar 2007, Beograd.

#### **E. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije**

Nakon detaljne analize dostavljene doktorske disertacije magistra farmaceutskih nauka Marije Ilić, članovi Komisije su zaključili da prikazani rezultati, diskusija i zaključci predstavljaju značajan doprinos biofarmaceutskoj karakterizaciji fizičko-hemijskih interakcija između hrane i tableta sa modifikovanim oslobađanjem nifedipina. Rezultati sprovedenih istraživanja ukazuju na veliki potencijal primene *in silico* modela i rezultata *in vitro* ispitivanja s ciljem predviđanja uticaja hrane na proces apsorpcije nifedipina. Dobijeni rezultati su pokazali da se metoda gastrointestinalne simulacije, kao i veštačke neuronske mreže mogu uspešno koristiti s ciljem predviđanja apsorpcije nifedipina i uspostavljanja *in vitro* – *in silico* – *in vivo* korelacije. Ovakvi rezultati ukazuju na mogućnost zamene *in vivo* ispitivanja odgovarajućim *in vitro* testovima brzine rastvaranja u različitim fazama razvoja lekovitog preparata, kao i prilikom sprovođenja postregistracionih izmena. Komisija smatra da su postavljeni ciljevi istraživanja uspešno ostvareni, što je potkrepljeno i činjenicom da je deo istraživanja sprovedenih u toku izrade disertacije, do sada, publikovan u obliku dva rada u međunarodnim naučnim časopisima.

Na osnovu svega iznetog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj Izveštaj i pozitivnu ocenu doktorske disertacije i omogući kandidatu, magistru farmaceutskih nauka Mariji Ilić, odbranu doktorske disertacije pod nazivom:

**PRIMENA *IN VITRO* I *IN SILICO* METODA ZA PREDVIĐANJE LEK - HRANA INTERAKCIJE:  
TABLETE SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM NIFEDIPINA**

15.10.2015.

Članovi Komisije:

Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr sc. Svetlana Ibrić, redovni profesor  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr sc. Vjera Pejanović, naučni savetnik