

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НОВОМ САДУ**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ****-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију</p> <p>Дана 10.9.2020. године на седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Новом Саду именована је Комисија за оцену докторске дисертације кандидата Гордане Швоње Парезановић под насловом: "Утицај влаге и састојака формулације на ослабађање ламотригина из таблета са тренутним ослобађањем".</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Светлана Голочорбин-Кон ванредни професор, ужа научна област Фармацеутска технологија са козметологијом и индустријском фармацијом, 15.7.2019., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Проф. др Наташа Милић, редовни професор, Фармација, ужа научна област Фармацеутска хемија, 28.01.2014., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Проф. др Силва Добрић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија са токсикологијом, изабрана у звање редовног професора 22.11.2007. Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитета Одбране у Београду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Гордана, Душан, Швоња Парезановић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>19.9.1981. Грачац, СФРЈ</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет Нови Сад, Интегрисане студије Фармације, дипломирани фармацеут</p>

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија

2008. година, Докторске академске студије, смер Клиничка истраживања.

5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

“Утицај влаге и састојака формулације на ослабаћање ламотригина из таблета са тренутним ослобаћањем”

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација кандидата Гордане Швоње Парезановић је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 160 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 8 поглавља: увод, циљеви и хипотезе истраживања, материјали и методе, резултати, дискусија, закључак, литература и прилози. Дисертација садржи 76 графикона, 15 табеле и 16 слика. Литература са 157 референци у складу је са важећим правилима за цитирање.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем рада.

2. У уводу докторске дисертације аутор објашњава значај карактеризације таблетног материјала да би се формулисала оптимална таблета и повезује са физичким и механичким карактеристикама таблета. Уводни део садржи детаљно описане карактеристике помоћних материја које се користе код израде таблета са тренутним ослобаћањем. Такође, увод докторске дисертације пружа информације о значају испитивања брзине растварања за процену терапијске ефикасности таблета са тренутним ослобаћањем. Аутор истиче и значај примене експерименталног дизајна и концепта дизајна квалитета у оптимизацији формулације таблета са тренутним ослобаћањем. Дат је детаљан преглед метода за испитивање квалитета материјала за таблетирања, као и испитивања физичко-механичких карактеристика таблета са тренутним ослобаћањем значајних за брзину растварања фармацеутски активне супстанце. На јасан и систематичан начин повезан је значај промена у саставу и условима чувања који могу довести до промене терапијског ефекта у виду брзине ослобаћања ламотригина. У последњем делу увода аутор упућује на значај чувања таблета у условима повишене и снижене влаге након вађења таблета у дозатор за недељну и месечну терапију.

Увод је написан јасно, систематично и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.

3. Циљеви истраживања су:

- I. Израдити смеше прашкова ($n=8$) различитог састава и удела помоћних материја (лактозе, микрокристална целулозе, натријум скроб гликолата, магнезијум стеарата) као и одредити утицај састава смеше прашкова на садржај влаге и проточне особине, када су изложене повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) применом експерименталног дизајна.
- II. Израдити таблете са тренутним ослобађањем ламотригина ($n=8$) различитог састава и удела помоћних материја (лактозе, микрокристална целулозе, натријум скроб гликолата, магнезијум стеарата), као и одредити утицај састава помоћних материја на карактеристике таблета (распадљивост, варирање масе, чврстина, садржај влаге) и профил брзине ослобађања ламотригина, када су изложене повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) применом експерименталног дизајна.
- III. Испитати да ли постоји разлика између оригиналне формулације таблета ламотригина са тренутним ослобађањем (Lamictal) и одабраних генеричких формулација ($n=3$) у погледу карактеристика таблета (распадљивост, чврстине, садржаја влаге и варирање масе) и профила брзине ослобађања ламотригина када су изложене повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Радне хипотезе су следеће:

- I. Избор помоћних материја у прашковима ($n=8$), различитог састава и удела помоћних материја (лактозе, микрокристална целулозе, натријум скроб гликолата, магнезијум стеарата) у значајној мери утиче на садржај влаге и проточност, када су изложени повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).
- II. Избор помоћних материја у таблетама ламотригина ($n=8$), различитог састава и удела помоћних материја (лактозе, микрокристална целулозе, натријум скроб гликолата, магнезијум стеарата) у значајној мери утиче на карактеристике таблета (распадљивост, варирање масе, чврстине, садржаја влаге) и промену профила брзине ослобађања ламотригина, када су изложене повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).
- III. Избор помоћних материја у одабраним регистрованим формулацијама таблета са тренутним ослобађањем ($n=3+1$) у значајној мери утиче на карактеристике таблета (распадљивост, варирање масе, садржаја влаге и чврстине) и промену профила брзине ослобађања ламотригина када су изложене повишеној ($75\% \pm 5\%$) и сниженој влажности ($30\% \pm 5\%$) на собној температури ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Циљеви рада и радне хипотезе су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

4. Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени, у складу са постављеним циљевима и задацима који одговарају принципима методологије научноистраживачког рада.

У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјали и методе коришћени у раду. Истраживање је изведено на Заводу за фармацију Медицинског факултета у Новом Саду и Фармацеутском факултету у Београду.

Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Коришћене методе су адекватне и прихваћене у широј научној заједници и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата.

Испитивање таблетног материјала рађено је традиционалном општеприхваћеним методама на основу прописа фармакопеја и употпуњено савременом методом, коришћењем мултифункционалног уређаја за компакцију. Одређивање дистрибуционог и партционог коефицијента ламотригина је рађено експериментално методом мућкања тј. „*Shake-flask*“ методом и емпијски одређивано помоћу софтверског програма „*ACD labs*” ради сагледавања шире слике липофилности ламортригина. Анализирање механичких и физичких карактеристика таблета је рађено у складу са прописима фармакопеје. Брзина растварања/ослобађања ламотригина из различитих формулација испитивана је у апаратури са лопатицама према прописима Америчке фармакопеје. Кинетички параметри растварања/ослобађања ламотригина су добијени математичком обрадом података уз помоћ софтвера *DDSolver* користећи различите моделе растварања/ослобађања. Експериментални дизајн је постављен помоћу *Design-Expert* софтвера. Парето дијаграми су коришћени да се прикажу процене утицаја одређених ефеката на испитиване карактеристике формулација.

Уз помоћ различитих компјутерских техника и софтверских пакета вршене су додатне анализе које су служиле за објашњавање добијених експерименталних резултата.

Примењене статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

5. Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење адекватних статистичких метода.

Резултати су приказани прегледно, разумљиво и на начин примерен типу података.

6. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Стил писања дискусије је у складу са српским језиком, јасан, прецизан и разумљив. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

7. Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примењене адекватне методологије.

У закључцима је потврђен утицај врсте и удела састојака формулације таблета са ламотригином на брзину ослобађања лековите супстанце. Закључено је да услови повишене влаге значајно утичу на брзину ослобађања ламотригина из формулација. Поређењем брзине и кинетике ослобађања ламотригина из различитих таблета са тренутним ослобађањем које се налазе на тржишту Србије закључено је да након излагања условима повишене и снижене влаге долази до промене.

8. Литература

Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра. Литературни подаци су наведени у складу са Ванкуверским правилима.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012.године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

Švonja-Parezanović G, Lalić-Popović M, Goločorbin-Kon S, Vasović V, Milijašević B, Al-Salami H. and Mikov M. Environmental Transformation of Pharmaceutical Formulations: A Scientific Review. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2019;1-7. doi: 10.1007/s00244-019-00630-z.M22

Švonja-Parezanović G., Lalić-Popović, M., Goločorbin-Kon, S., Pavlović, N., Todorović, N., Mikov, M. (2020). In Vitro Comparative Quality Evaluation of Non-Expired and 10 Years-Expired Lamotrigine Immediate-Release Tablet Formulations – Pilot Study. Dissolution Technologies, 14-20. dx.doi.org/10.14227/DT270120P14. M23

Švonja-Parezanović, G., Lalić-Popović, M., Goločorbin-Kon, S., Todorović, N., Pavlović, N., Jovičić-Bata, J. (2019). The effect of magnesium stearate and sodium starch glycolate on powder flowability. Acta Periodica Technologica, (50), 304-310. M24

Švonja Parezanović, G., Perić Prkosovački, B. (2016). Energy drink consumption among medical high school students in Serbia. Paediatrica Croatica, 60(3), 90-90. M24

Švonja-Parezanović G., Lalić-Popović M., Pavlović N., Svrkota B., Stjepanovic A., Goločorbin-Kon S.: Investigation of formulation variables influencing the drug release rate from immediate release lamotrigine tablets by experimental design, 12. Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs. Segedin, 20-22 Septembar, 2018, pp. 156-156. M34

Švonja-Parezanović G., Lalić-Popović M., Pavlović N., Todorović N., Čanji J., Goločorbin-Kon S.: Influence of the storage humidity conditions on dissolution profiles of

brand and generic lamohigine immediate release tablet formulations, 12. Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs. Segedin, 20-22 Septembar, 2018, pp. 156-157. M34

Švonja-Parezanović G. Dietary supplement use among adolescents. 6th Congress of Pharmacy in Macedonia with international participation. Ohrid. 1-5. June 2016, p.269. M34

Kermeci K., Švonja-Parezanović G., Pavlović N., Lalić-Popović M., Goločorbin-Kon S.: The influence of excipients on dissolution profile models in immediate release tablet formulations of paracetamol, Arhiv za farmaciju, 2016. Vol. 66, No Special Issue, pp. 251-252, ISSN 0004-1963, 71. Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Beograd: Pharmaceutical Association of Serbia, 22-24 Septembar, 2016, pp. 251-252. M34

Švonja-Parezanović, G. (2014). Measuring levels of satisfaction of physicians and pharmacists from their interprofessional cooperation. Medicinski časopis, 48(1), 18-20. M51

Perić Prkosovački, B., Momčilović, T., Švonja Parezanović, G., Mutić, M., Jurik, M. (2016). Karakteristike učenja i sredstava motivisanosti učenika u srednjoj stručnoj školi. Vaspitanje i obrazovanje. XLI-3, UDK-37, ISSN 0350-1094, 117-131. M51

Švonja-Parezanović, G., Perić-Prkosovački, B. (2014). Nutritional status and dietary habits of young people. PONS-medicinski časopis, 11(2), 48-52. M52

Švonja Parezanović., G., Perić Prkosovački., B. (2016). Upotreba energetske pića i zdravstveno ponašanje mladih. Socijalna misao. 2/2016. ISSN-0354-401H. str. 105-119. M53

Perić Prkosovački, B., Švonja Parezanović, G. (2014): Youth culture and health behavior – information about health eating habits of young people. Poster presentation and Book of Abstracts. Second Interdisciplinary International Conference of Youth Scholars in Social Sciences and Humanities. Novi Sad, Faculty of Philosophy, 4th December 2014. p.59. M34

VII ZAKLJUČCI ODNOSNO REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Анализом добијених резултата, показано је да постоји статистички значајан позитиван утицај на таблетабилност на основу интеракције магнезијум-стеарата са натријум-скробгликолатом када се налазе у већем уделу. Утврђено је да се коришћењем микрокристалне целулозе, као средства за допуњавање, добијају знатно боље проточне особине таблетног материјала у формулацијама са испитиваним опсегом удела лубриканта и средства за дезинтеграцију у односу на таблетни материјал са микрокристалном целулозом. Потврђено је да додатак ламотригина у таблетну масу смањује нето рад, а повећава еластични опоравак компресије у односу на плацебо формулације, чиме негативно утиче на таблетабилност формулација. Висок удео натријум-скробгликолата и већа сила компресије утицала је на смањење еластичног опоравка код таблетних формулација. Значајан утицај на проточна својства таблетног материјала има удео магнезијум-стеарата у формулацијама са микрокристалном целулозом, док

у формулацијама са лактозом поред удела магнезијум-стеарата и удео натријум-скробгликолата има значајан утицај.

Све формулације таблета са микрокристалном целулозом су показале генерално задовољавајуће испитиване механичке карактеристике због добрих таблетабилних и компресибилних карактеристика микрокристалне целулозе. Додатак ламотригина у плацебо таблетни материјал довео је до значајних промена у карактеристикама формулација као што је смањена отпорност на ломљење, повећана фријабилност и смањено време дезинтеграције.

Испитивањем профила ослобађања лековите супстанце код формулације са микрокристалном целулозом након излагања таблета условима повишене и снижене влаге, показале су нестабилне профиле ослобађања на основу чега је потврђен значајан утицај услова чувања на формулације таблета са микрокристалном целулозом. У медијуму рН 6,8 код формулација са микрокристалном целулозом, услови снижене, а посебно повишене влаге су утицали на успоравање ослобађања ламотригина. На основу резултата истраживања, анализом фактора утицаја закључено је да на ослобађање ламотригина из формулација таблета статистички највећи утицај има средство за допуњавање. У медијуму рН 6,8 статистички значајан утицај на ослобађање ламотригина показао је и натријум-скробгликолат након излагања условима повишене и снижене влаге, као и његова интеракција са лактозом и микрокристална целулоза. У дисолуционом медијуму рН 1,2 у условима повишене влаге значајан утицај показује удео магнезијум-стеарата, удео натријум-скробгликолата и њихова међусобна интеракција. Промена услова излагања повишеној и сниженој влаги утицала је на измењену кинетику ослобађања ламотригина из формулација таблета. Значајнија промена уочена је у дисолуционом медијуму рН 6,8 у односу на понашање у медијуму рН 1,2.

Подаци добијени за профил ослобађања ламотригина у комерцијалним таблетама изложених условима повишене и снижене влаге су били у складу са профилима ослобађања ламотригина из анализираних формулација са микрокристалном целулозом. У формулацијама таблета са микрокристалном целулозом потврђен је утицај повишене и снижене влаге у медијуму рН 6,8 која је утицала на успоравање ослобађања ламотригина. Закључено је да постоји значајан утицај састојака формулације на карактеристике таблета и брзину ослобађања ламотригина, посебно када су изложени условима повишене и снижене влаге. Резултати су указали на потребу за едукацијом пацијената који користе таблете ламотригина са тренутним ослобађањем везано за начин чувања и могућим последицама приликом издвајања недељне и/или месечне терапије у дозаторе за лекове.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат Гордана Швоња Парезановић, дипл. фарм., успешно је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави докторске дисертације. Добијени резултати истраживања проистекли су из оригинално постављених лабораторијских експеримената у циљу одређивања утицаја влаге и састојака формулације на ослабађање

ламотригина из таблета са тренутним ослобађањем. Добијени резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, логичним редоследом. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области и метода одређивања.

Интерпретирани резултати и тумачења су у складу са релевантним наводима из литературе, повезани су у целину са теоријским поставкама рада, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација написана је у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе што подразумева јасно дефинисану тему истраживања, прегледе постојећих ставова везаних за тему, детаљан опис примењених метода истраживања, јасан приказ резултата анализе уз дискусију, закључке и адекватну литературу

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација даје оригиналан научни допринос из области фармацеутске технологије везане за формулисање и чување таблета ламотригина са тренутним ослобађањем уз примену концепта дизајна квалитета. Предмет истраживања је добро одабран, а резултати ове докторске дисертације указују на значајан утицај састојака формулације на брзину ослобађања ламотригина из таблета. Поред тога, оригинални допринос науци је постигнут анализирањем промена у брзини и кинетици ослобађања ламотригина из таблета након излагања условима повишене и снижене влаге. Урађен је јединствен приступ испитивања материјала за таблетирање и примењен је експериментални дизајн ради утврђивања критичних атрибута квалитета, значајних пре свега за брзину ослобађања ламотригина из фармацеутских формулација таблета са тренутним ослобађањем.

На основу претходно наведеног, закључује се да су добијени резултати нови и оригинални и могу да представљају добру полазну основу за даља испитивања утицаја састојака таблета и услова чувања и на остале врсте таблета. Актуелност теме потврђују све чешће студије сличне проблематике, које су спроведене у свету последњих година као и већ публиковани радови који су проистекли из различитих делова ове докторске дисертације. Разумевање утицаја и интеракција састојака таблета када се користе у различитом уделу на брзину ослобађања лековите супстанце је од круцијалне важности за терапијски ефекат, као и неопходан корак пре формулисања оптималних таблета.

Резултатима и закључцима истраживања везаних за утицај компоненти формулације на брзину ослобађања ламотригина је постигнут значајан помак у теоријско практичном приступу формулисања таблета ламотригина са

тренутним ослобађањем.
4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.
X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<ul style="list-style-type: none"> - да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана - да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или - да се докторска дисертација одбија
На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, са задовољством, предлаже да се докторска дисертација кандидата дипл. фарм. Гордане Швоње Парезановић, под насловом "Утицај влаге и састојака формулације на ослабађање ламотригина из таблета са тренутним ослобађањем". " прихвати, а кандидату омогући спровођење поступка јавне одбране.

датум: 3.11.2020.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Светлана Голочорбин-Кон, ванр. професор

Наташа Милић, редовни професор

Силва Добрић, редовни професор

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА (два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТРОНСКОЈ ФОРМИ У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату