

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

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE

Na sednici Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, održanoj 08.04.2021. godine, doneta je Odluka broj 639/2 kojom je imenovana Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata dipl. farm. Ane Milanović, pod naslovom:

„Optimizacija postupka oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema: izrada i karakterizacija granula sa modifikovanim oslobađanjem paracetamola“

Komisija u sastavu:

1. Dr sc. Sandra Cvijić, vanredni profesor, mentor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
2. Dr sc. Svetlana Ibrić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
3. Dr sc. Jelena Parojčić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
4. Dr sc. Ivana Aleksić, docent
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
5. Dr sc. Tatjana Kaluđerović Radoičić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Tehnološko–metalurški fakultet

pregledala je priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta sledeći izveštaj:

IZVEŠTAJ

1. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom: „**Optimizacija postupka oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema: izrada i karakterizacija granula sa modifikovanim oslobađanjem paracetamola**“ napisana je na 195 strana i sadrži šest poglavlja: (i) Uvod, (ii) Ciljevi istraživanja, (iii) Eksperimentalni deo, (iv) Rezultati i diskusija, (v) Zaključak i (vi) Literatura. Na početku doktorske disertacije navedeni su sažeci na srpskom i engleskom jeziku,

sadržaj disertacije i lista skraćenica. Na kraju, u delu Prilozi, navedeni su spisak radova i saopštenja koji čine deo doktorske disertacije, kao i kratka biografija kandidata. Takođe, priložene su potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije.

Disertacija je napisana jasno i pregledno i obuhvata 40 grafičkih prikaza (6 u Uvodu, 2 u Eksperimentalnom delu i 32 u Rezultatima i diskusiji), 59 tabela (7 u Uvodu, 15 u Eksperimentalnom delu i 37 u Rezultatima i diskusiji) i 184 literaturna navoda.

Uvodni deo se sastoji iz 6 celina u kojima je kandidatkinja jasno izložila teorijske postavke i aktuelna saznanja vezana za mogućnosti primene oblaganja topljenjem u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika lekova, kao i razloge koji ukazuju na značaj ispitivanja opisanih u okviru ove disertacije. U prvom delu su navedeni razlozi primene procesa oblaganja u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika lekova, i ukratko su opisane konvencionalne metode oblaganja koje se tradicionalno koriste u farmaceutskoj industriji, sa naglaskom na njihove nedostatke, koji ukazuju na potrebu za primenom alternativnih metoda oblaganja, kao što je oblaganje topljenjem. U drugom delu su opisana dosadašnja saznanja o načinu izvođenja i primenjivosti oblaganja farmaceutskih oblika lekova topljenjem, uključujući ciljeve i prednosti primene ove metode, prikaz najčešće korišćenih pomoćnih supstanci za oblaganje topljenjem i načine izvođenja postupka, sa fokusom na oblaganje topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema i parametre koji utiču na efikasnost ovog procesa. Treći deo sadrži navode koji ukazuju na mogućnosti komprimovanja, odnosno, primene materijala obloženog topljenjem kao međuproizvoda u izradi tableta sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance. Opisani su fenomeni koji se dešavaju u toku procesa kompresije (tabletiranja) i ispitivanja koje je potrebno izvesti kako bi se kvantitativno procenila tabletabilna svojstva materijala. Pri tome je naglašeno da tabletabilna svojstva materijala (granula) obloženog topljenjem do sada nisu ispitana, odnosno, opisana u literaturi. Četvrti deo se nadovezuje na prethodne odeljke, objašnjavajući potrebe razvoja novih formulacija lekova prilagođenih uzrastu pedijatrijskih pacijenata, sa posebnim osvrtom na potrebu maskiranja ukusa i smanjenja učestalosti uzimanja leka, i u skladu sa tim, mogućnosti primene oblaganja topljenjem u izradi čvrstih farmaceutskih oblika (granula i tableta) sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance za pedijatrijsku populaciju. Peti deo objašnjava savremeni pristup razvoju lekova koji uključuje primenu računarski podržanih (*in silico*) metoda modelovanja i simulacija. U okviru ovog dela opisani su struktura, način rada i oblasti primene tzv. fiziološki zasnovanih farmakokinetičkih (PBPK) modela za predviđanje apsorpcije, raspodele i eliminacije leka. Dodatno, navedene su mogućnosti, prednosti i prepoznata ograničenja primene PBPK modela u razvoju lekova za pedijatrijsku populaciju. U šestom delu opisana su fizičko-hemijska, biofarmaceutska i funkcionalna svojstva paracetamola, koji se široko koristi u pedijatrijskoj populaciji, a koji je zbog izrazito gorkog ukusa i loših tabletabilnih karakteristika izabran kao model supstance za procenu primene oblaganja topljenjem u razvoju formulacija sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance namenjenih pedijatrijskoj populaciji, što je tema ove doktorske disertacije.

Ciljevi istraživanja su jasno definisani navođenjem opštih, kao i specifičnih ciljeva rada. Kao opšti ciljevi postavljeni su optimizacija postupka oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema laboratorijskog kapaciteta, karakterizacija i ispitivanje tabletabilnih svojstava obloženih granula paracetamola, karakterizacija tableta dobijenih komprimovanjem obloženih granula, kao i predviđanje apsorpcije i raspodele paracetamola kod pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta, nakon peroralne primene granula obloženih topljenjem i tableta izrađenih od obloženih granula, primenom odgovarajućih *in silico* modela. Specifični ciljevi su definisani za svaku fazu eksperimentalnog rada i obuhvatili su: (i) Modifikaciju laboratorijskog uređaja tipa fluidizirajućeg sistema za oblaganje granula paracetamola topljenjem i odabir pomoćne supstance za oblaganje; (ii) Optimizaciju postupka oblaganja granula paracetamola topljenjem primenom eksperimentalnog dizajna i analizom uticaja parametara procesa na karakteristike obloženih granula; (iii) Ispitivanje tabletabilnih svojstava granula paracetamola i karakterizaciju izrađenih tableta radi procene mogućnosti primene granula obloženih topljenjem kao međuproizvoda u izradi tableta; (iv) Identifikaciju optimalne doze, farmaceutskog oblika leka (granule obložene topljenjem ili tablete dobijene komprimovanjem obloženih granula) i načina primene preparata paracetamola (bez ili sa hranom) kod pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta primenom *in silico* PBPK modelovanja.

U **Eksperimentalnom delu** detaljno su opisani materijali i metode korišćeni u istraživanju. Primljeni protokol istraživanja obuhvatio je veliki broj metoda koje su pojedinačno opisane u okviru izdvojenih celina.

Najpre je opisana priprema granula sa paracetamolom, postupkom vlažne granulacije u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, kao polaznog materijala za dalja ispitivanja. Zatim je detaljno opisan postupak modifikacije uređaja tipa fluidizirajućeg sistema, koji je dizajniran u okviru ovog istraživanja, kako bi se omogućilo izvođenje postupka oblaganja granula topljenjem. U skladu sa fazama eksperimentalnog rada, u nastavku je opisan postupak izbora vrste i količine (masenog udela) pomoćne supstance za oblaganje granula paracetamola. U ovoj fazi istraživanja ispitane su četiri pomoćne supstance (Dynasan[®] P 60, Dynasan[®] 116, Dynasan[®] 118 i Precirol[®] ATO 5), sa ciljem odabira supstance za oblaganje koja će se koristiti u svim narednim fazama eksperimentalnog rada.

Optimizacija postupka oblaganja topljenjem sa izabranom supstancom (Precirol[®] ATO 5) sprovedena je primenom eksperimentalnog dizajna, pri čemu je ispitan uticaja tri procesna parametra (protok vazduha za fluidizaciju, pritisak vazduha za raspršivanje (AAP) i protok sredstva za oblaganje) na karakteristike obloženih granula paracetamola. Plan i način izvođenja eksperimenata su detaljno opisani u okviru metodološkog dela. Ispitivanja obloženih granula paracetamola u okviru ove faze rada uključila su veći broj relevantnih metoda, uključujući ispitivanje protočnosti direktnom i indirektnom metodom, određivanje sadržaja paracetamola i masenog udela lipidne obloge, *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja paracetamola iz granula u

aparaturi sa protočnom ćelijom i izračunavanje parcijalne ($pPIK_{0-5\ min}$) i ukupne ($PIK_{0-180\ min}$) površine ispod krive brzine rastvaranja (kao parametara koji ukazuju na sposobnost modifikacije oslobađanja i, posledično, maskiranja gorkog ukusa paracetamola), analizu uzoraka neobloženih i obloženih granula primenom diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) i skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) i ispitivanje raspodele (distribucije) veličine neobloženih i obloženih granula. Pored opisa navedenih metoda, u radu su opisani i načini obrade rezultata i statističke metode za procenu značajnosti rezultata.

U narednoj fazi eksperimentalnog rada, ispitana su tabletabilna svojstva različitih materijala (neobloženih granula, granula obloženih topljenjem, smeše praškova koja odgovara sastavu obloženih granula i pojedinačnih komponenata koje ulaze u sastav granula), kako bi se uporednom analizom procenila tabletabilna svojstva granula paracetamola obloženih topljenjem. Kao što je opisano u okviru metodološkog dela, ispitivanja u okviru ove faze su sprovedena na laboratorijskom dinamičkom analizatoru kompakcije *Gamlen D series* (Gamlen Tableting Limited, Velika Britanija), i to u okviru dva seta eksperimenata: tabletiranje pri zadatom pritisku kompresije i tabletiranje pri zadatoj debljini tablete. Izrađene tablete su ispitane u pogledu debljine, prečnika i otpornosti na lomljenje, a zatim su izračunate vrednosti zatezne čvrstine i parametri koji opisuju tabletabilna svojstva materijala (neto rad kompresije, elastični oporavak, stres pri odvajanju tablete od baze matrice i ejskcionni stres). U radu su navedeni načini izračunavanja pojedinačnih parametara, kao i statističke metode korišćene za analizu značajnosti rezultata. U nastavku su ispitane karakteristike tableta od različitog materijala, primenom metoda koje su sistematski predstavljene u radu: ispitivanje ujednačenost sadržaja paracetamola, variranje mase, friabilnost, raspadljivost tableta i *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja paracetamola iz tableta u aparaturi sa lopaticama, pod različitim hidrodinamičkim uslovima.

Poslednji set metoda opisanih u okviru eksperimentalnog dela odnosi se na razvoj i primenu PBPK modela za predviđanje apsorpcije i raspodele paracetamola. Najpre su detaljno opisani razvoj i validacija PBPK modela za odrasle ispitanike, primenom GastroPlus™ programskog paketa (verzija 9.7.0007, SimulationPlus Inc., SAD). U okviru ovog dela opisane su postavke modela, izbor ulaznih parametara i postupak validacije za predviđanja koja se odnose na intravensku primenu različitih doza paracetamola, kao i na peroralnu primenu efervescentnih tableta i tableta sa trenutnim oslobađanjem paracetamola različite jačine. Zatim su opisani razvoj i validacija PBPK modela za različite uzraste pedijatrijskih pacijenata (pet modela za pet starosnih grupa, od novorođenčadi do adolescenata), ekstrapolacijom validiranog PBPK modela paracetamola za odrasle ispitanike. Opisan je način ekstrapolacije fizioloških i farmakokinetičkih parametara koji opisuju modele, kao i validacija modela za predviđanja koja se odnose na peroralnu primenu suspenzija različite jačine i tableta sa trenutnim oslobađanjem paracetamola. U poslednjem koraku primene pedijatrijskih PBPK modela opisan je izbor dodatnih ulaznih parametara za predviđanje brzine i obima apsorpcije i raspodele paracetamola nakon peroralne primene obloženih granula i tableta izrađenih od obloženih granula (reprezentativni uzorci formulacija), u stanju „na gladno” i

u stanju sitosti, nakon primene jedne doze leka i u stanju ravnoteže (nakon ponovljenog doziranja). Radi poređenja, simulacije su sprovedene i za neobložene granule, tablete od neobloženih granula i tablete od smeše praškova. Pored razmatranja uticaja hrane na apsorpciju paracetamola nakon primene ispitivanih formulacija, u ovoj fazi je ispitan i uticaj potencijalnih promena u vrednostima fizioloških parametara (vreme zadržavanja u želucu, pH vrednost i zapremina želuca) na farmakokinetičke parametre paracetamola kod dece različitog uzrasta.

Rezultati i diskusija su predstavljani u okviru nekoliko celina, definisanih u skladu sa fazama i ciljevima eksperimentalnog rada. Ovaj deo obuhvata 106 strana doktorske disertacije, 32 grafička prikaza i 37 tabela. Rezultati su prikazani jasno i sistematično, uz navođenje odgovarajućih zapažanja, objašnjenja i relevantnih navoda iz literature koji su od značaja za tumačenje dobijenih rezultata.

U **Zaključku** doktorske disertacije navedena su najznačajnija zapažanja i ishodi koji proizilaze iz rezultata eksperimentalnog rada i njihove analize. U okviru disertacije doneto je više zaključaka, koji su u okviru ovog dela predstavljani po celinama koje odgovaraju definisanim ciljevima rada.

Poglavlje **Literatura** sadrži relevantne reference (ukupno 184) citirane harvardskim stilom.

2. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U skladu sa fazama eksperimentalnog rada i postavljenim ciljevima, rezultati doktorske disertacije i prateća tumačenja su predstavljani u okviru nekoliko celina.

U **prvoj fazi eksperimentalnog rada** uspešno je dizajniran modifikovani uređaj tipa fluidizirajućeg sistema laboratorijskog kapaciteta. Dodatkom pomoćnih komponenti sistema (peščano kupatilo i termo elementi) omogućeno je oblaganje granula paracetamola topljenjem pod kontrolisanim uslovima. Granule obložene ispitivanim pomoćnim supstancama (Precirol[®] ATO 5, Dynasan[®] P 60, Dynasan[®] 116 i Dynasan[®] 118) pokazale su produženo oslobađanje paracetamola u odnosu na neobložene granule. Pri tome je uočeno da granule obložene sa Precirol[®]-om ATO 5, u poređenju sa granulama obloženim ostalim pomoćnim supstancama, pokazuju bolje karakteristike u smislu protočnosti i profila brzine rastvaranja lekovite supstance, a proces oblaganja je bio bolje kontrolisan. Takođe, utvrđeno je da povećanje udela lipidne obloge odabrane pomoćne supstance (Precirol[®] ATO 5) sa 9,1% (*m/m*) na 13,0% (*m/m*) nema uticaja na brzinu rastvaranja paracetamola, tako da je udeo od 9,1% odabran kao ciljani maseni udeo Precirol[®]-a ATO 5 u formulaciji obloženih granula.

Rezultati **druge faze eksperimentalnog rada** (optimizacija procesa oblaganja topljenjem primenom *Box-Behnken* eksperimentalnog dizajna) pokazali su da protok vazduha za fluidizaciju

i AAP, kao i različite interakcije ispitivanih procesnih parametara (protok vazduha za fluidizaciju, AAP i protok sredstva za oblaganje) imaju značajan uticaj na karakteristike obloženih granula: distribuciju veličine granula, brzinu proticanja granula i inicijalnu brzinu rastvaranja lekovite supstance ($pPIK_{0-5 \text{ min}}$) iz obloženih granula. Statistička analiza je pokazala da na distribuciju veličine granula značajan efekat imaju protok vazduha za fluidizaciju i AAP, pri čemu se sa povećanjem AAP ili protoka vazduha za fluidizaciju smanjuje mogućnost aglomeracije granula. Na brzinu proticanja obloženih granula statistički značajan efekat imaju faktori interakcija ispitivanih procesnih parametara, a najveća brzina proticanja obloženih granula paracetamola postignuta je pod sledećim uslovima oblaganja: visok protok vazduha za fluidizaciju ($20 \text{ m}^3/\text{h}$), visoka vrednost AAP (1,2 bar) i nizak protok sredstva za oblaganje ($2 \text{ g}/\text{min}$). Na inicijalnu brzinu rastvaranja paracetamola iz obloženih granula ($pPIK_{0-5 \text{ min}}$) statistički značajan efekat su pokazali AAP i dvofaktorske interakcije u kojima je jedan od faktora protok vazduha za fluidizaciju. Najniže vrednosti $pPIK_{0-5 \text{ min}}$ postignute su oblaganjem granula paracetamola topljenjem pri visokoj vrednosti AAP (1,2 bar), visokom protoku vazduha za fluidizaciju ($20 \text{ m}^3/\text{h}$) i niskom protoku sredstva za oblaganje ($2 \text{ g}/\text{min}$), odnosno, pri istim uslovima oblaganja pri kojima je postignuto i najveće poboljšanje brzine proticanja obloženih granula. Na osnovu rezultata eksperimentalnog dizajna, kao kritični atributi kvaliteta (CQA) obloženih granula prepoznati su brzina proticanja granula, $pPIK_{0-5 \text{ min}}$ i $PIK_{0-180 \text{ min}}$, a sva tri ispitivana procesna parametra su identifikovana kao kritični parametri procesa (CPP). Utvrđivanjem odnosa između CPP i CQA definisane su dve oblasti koje predstavljaju tzv. prostor za dizajn. Na ovaj način su utvrđeni optimalni uslovi oblaganje granula topljenjem, unutar prostora za dizajn, koji obezbeđuju da dobijeni proizvod ima željene karakteristike u smislu dobre protočnosti, odgovarajuće distribucije veličine čestica, odsustva aglomerata, usporenog oslobađanja paracetamola tokom prvih 5 min i produženog oslobađanja paracetamola tokom 3 h ispitivanja.

U okviru **treće faze eksperimentalnog rada** izračunate su vrednosti fizičkih veličina na osnovu kojih su procenjena tabletabilna svojstva obloženih granula. Uporednom analizom dobijenih podataka pokazano je da granule paracetamola obložene topljenjem sa Precirol[®]-om ATO 5 poseduju bolja tabletabilna svojstva u odnosu na neobložene granule, što se vidi iz nižih vrednosti ejectionog stresa i stresa prilikom odvajanja komprimata od baze matrice. Takođe, pokazano je da je ejectioni stres tableta dobijenih komprimovanjem obloženih granula gotovo nezavisan od primenjenog pritiska kompresije. Ova činjenica može biti od velikog značaja u optimizaciji procesa tabletiranja granula obloženih topljenjem, jer se pri povećanju pritiska kompresije (npr. sa ciljem postizanja veće zatezne čvrstine tablete), neće povećati rizik od oštećenja tablete u fazi izbacivanja iz matrice. Dodatno, na osnovu vrednosti zatezne čvrstine, uočeno je da obložene granule paracetamola imaju bolju kompaktilnost u odnosu na neobložene granule i smešu praškova. Pri tome je pokazano da tablete dobijene komprimovanjem obloženih granula pri pritiscima kompresije $\geq 104 \text{ MPa}$ poseduju zadovoljavajuće vrednosti zatezne čvrstine u odnosu na zahteve postavljene na osnovu dosadašnjih naučnih saznanja i preporuka iz literature (veće od 2 MPa). Na osnovu izračunatih vrednosti ejectionog stresa (manji od 1 MPa) i stresa prilikom

odvajanja tablete od baze matrice (manji od 1,4 MPa), može se zaključiti da za komprimovanje obloženih granula nije potreban dodatak lubrikansa. Bolja kompaktilnost obloženih granula, u poređenju sa neobloženim granulama, objašnjena je formiranjem lipidnog matriksa kod tableta izrađenih od granula obloženih topljenjem. Dodatnim eksperimentima pokazano je da tablete dobijene komprimovanjem obloženih granula pri pritisku kompresije od 173 MPa poseduju zadovoljavajuće karakteristike kvaliteta (ujednačenost sadržaja lekovite supstance, variranje mase, friabilnost), definisane zahtevima Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 10.0). Ispitivanjem brzine rastvaranja lekovite supstance pokazano je produženo oslobađanje paracetamola iz tableta od obloženih granula (usled formiranja lipidnog matriksa). Pokazano je i da brzina rastvaranja paracetamola ne zavisi od pritiska kompresije u toku izrade tableta i hidrodinamičkih uslova ispitivanja (u ispitivanom opsegu brzine okretanja lopatica) ukoliko su obložene granule komprimovane pri pritisku 104-173 MPa. Ova karakteristika tableta izrađenih od obloženih granula može imati veliki značaj pri optimizaciji parametara procesa komprimovanja. Naime, dobijeni rezultati pokazuju da povećanje pritiska kompresije u određenom opsegu, sa ciljem proizvodnje tableta željenih karakteristika (npr. zadovoljavajuća friabilnost), neće uticati na profil brzine rastvaranja lekovite supstance.

U **četvrtoj fazi eksperimentalnog rada**, primenom *in silico* modelovanja i simulacija, procenjeni su očekivani profili koncentracije paracetamola u plazmi kod dece različitog uzrasta, nakon primene granula paracetamola obloženih topljenjem i tableta izrađenih od granula paracetamola obloženih topljenjem. U prvom koraku izgrađen je PBPK model za odraslu populaciju, koji je validiran u odnosu na podatke dobijene u kliničkim studijama, a potom ekstrapoliran na pedijatrijsku populaciju. Izgrađeno je pet PBPK modela za različite pedijatrijske uzraste, a tačnost predviđanja svih pet PBPK modela potvrđena je poređenjem sa podacima dobijenim *in vivo*. Rezultati simulacija koji se odnose na primenu obloženih granula pokazali su da se kod dece različitog uzrasta očekuje usporena apsorpcija paracetamola. Takođe, pokazano je da je apsorpcija paracetamola nakon primene obloženih granula nezavisna od načina primene leka (bez ili sa hranom). Ovo zapažanje objašnjeno je dodatnim simulacijama koje su pokazale da promene u vremenu zadržavanja leka u želucu manje utiču na profil koncentracije paracetamola u plazmi nakon primene obloženih granula, u odnosu na neobložene granule. Rezultati ove faze rada su pokazali i da se primenom obloženih granula paracetamola (u predloženoj pojedinačnoj dozi, u zavisnosti od uzrasta deteta) postižu terapijske koncentracije paracetamola u plazmi, pri čemu su odgovarajuće vrednosti površine ispod krive koncentracije leka u plazmi (PK_{tc}) kod svih pedijatrijskih uzrasta veće nakon primene obloženih granula, u odnosu na neobložene, što ukazuje na bolju terapijsku efikasnost obloženih granula. Rezultati simulacija za ponovljeno doziranje tokom 24 h, kod dece različitog uzrasta, pokazali su da se redom primenom obloženih granula paracetamola (jedna doza manje dnevno u odnosu na neobložene granule) mogu postići isti ili bolji terapijski efekat i sličan bezbednosni profil kao i primenom neobloženih granula sa trenutnim oslobađanjem paracetamola. Simulacije koje se odnose na primenu tableta izrađenih od obloženih granula paracetamola (kod dece uzrasta 6 i 12 godina) pokazale su da je predviđena apsorpcija

leka nezavisna od odsustva/prisustva hrane. Naime, i u ovom slučaju je, slično obloženim granulama, pokazano da je apsorpcija paracetamola nakon primene tableta izrađenih od obloženih granula gotovo nezavisna od vremena zadržavanja leka u želucu, za razliku od tableta sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance. Takođe, dobijeni rezultati su pokazali da je apsorpcija paracetamola znatno sporija nakon primene tableta izrađenih od obloženih granula, u odnosu na farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance (tablete izrađene od neobloženih granula i smeše praškova). Veća doza paracetamola koja je primenjena u obliku tableta izrađenih od obloženih granula nije dovela do izraženog povećanja maksimalne koncentracije leka u plazmi, u odnosu vrednosti koje su predviđene za tablete sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, što je važno sa aspekta bezbednosti, pri čemu su odgovarajuće vrednosti PK_{tc} ukazale na bolju terapijsku efikasnost tableta izrađenih od obloženih granula u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem paracetamola. Simulacijama sa ponovljenim dozama preparata pokazano je da se, primenom tableta izrađenih od obloženih granula, interval doziranja može produžiti sa 6 h, koliko je propisano za tablete sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, na 12 h, što je od velikog značaja sa aspekta komplijanse pedijatrijskih pacijenata.

3. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA DISERTACIJE SA PODACIMA IZ LITERATURE

Oblaganje topljenjem predstavlja jednu od alternativnih metoda oblaganja u kojoj se supstanca za oblaganje nanosi na supstrat (farmaceutski oblik ili čestice lekovite supstance) u rastopljenom stanju i najčešće se sprovodi u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema. Ova metoda se smatra efikasnijom i bezbednijom u odnosu na konvencionalne metode oblaganja, a za oblaganje je dovoljno koristiti samo jednu supstancu, obično iz grupe lipida (Jannin i Cuppok, 2013). Iako je prepoznato da ova metoda može biti korisna u razvoju farmaceutskih preparata, u slučajevima kada je potrebno maskirati neprijatan ukus i/ili modifikovati oslobađanje lekovite supstance (Chen i sar., 2010; Jannin i Cuppok, 2013; Becker i sar., 2015), oblaganje topljenjem za sada nije našlo primenu u farmaceutskoj industriji. Najveći izazov u primeni ove metode predstavlja optimizacija postupka oblaganja topljenjem u uređajima tipa fluidizirajućeg sistema, zbog velikog broja procesnih parametara i kompleksnosti procesa (Becker i sar., 2015; Rosiaux i sar., 2018). Takođe, za potrebe oblaganja topljenjem neophodno je modifikovati/adaptirati standardne uređaje, što zahteva dodatne resurse (Rosiaux i sar., 2018). Kada je u pitanju izbor lipidne supstance za oblaganje topljenjem, u ove svrhe su se najviše koristili estri masnih kiselina, od kojih je glicerildibehenat našao najveću primenu (Brubach i sar., 2007; Jannin i Cuppok, 2013; Lopes i sar., 2017). Lipidne supstance koje se koriste za oblaganje topljenjem moraju da zadovolje određene fizičko-hemijske karakteristike, kao što je temperatura topljenja u odgovarajućem opsegu i stabilnost na temperaturama koje se postižu u toku postupka oblaganja (Bose i Bogner, 2007; Jannin i Cuppok, 2013). U okviru ove disertacije uporedno su ispitane četiri lipidne supstance kao potencijalna sredstva za oblaganje: hidrogenizovano palmino ulje (Dynasan[®] P 60),

gliceriltripalmitat (Dynasan[®] 116), gliceriltristearat (Dynasan[®] 118) i glicerildistearat tip I (Precirol[®] ATO 5). U toku oblaganja granula sa Dynasan[®]-om 116 uočen je tzv. fenomen „cvetanja“ (specifičan izgled površine čestica) koji je posledica polimorfnog prelaza lipidne supstance, što je opisano u literaturi (Kienberger, 2014). Pomenuti fenomen dovodi do bržeg oslobađanja lekovite supstance (Khan i Craig, 2004), što je potvrđeno i u ovoj studiji. Rezultati DSC analize, koji su u skladu sa rezultatima Nassu i Gonçalves (1999), ukazali su da Dynasan[®] P 60 takođe pokazuje nestabilnost u smislu polimorfnih prelaza u toku zagrevanja i hlađenja. Eksperimenti sa Dynasan[®]-om 118 pokazali su da, u toku transporta do komore za oblaganje, postoji veliki rizik od preranog očvršćavanja ove lipidne supstance, zbog njene visoke temperature topljenja. Iz navedenih razloga, pomenuta tri ekscipijensa su isključena iz daljih studija, a za oblaganje granula topljenjem odabran je Precirol[®] ATO 5. Granule obložene ovom supstancom pokazale su najbolju protočnost, uz sposobnost produženog oslobađanja paracetamola. Iako je u literaturi opisano postojanje dva polimorfna oblika Precirol[®]-a ATO 5 (Evrard i sar., 1999; Hamdani i sar., 2003), na termogramima ove supstance i granula obloženih ovom supstancom (nakon tri nedelje čuvanja) uočen je samo jedan pik koji pripada stabilnom polimorfnom obliku. Ispitivanjem uticaja masenog udela lipidne obloge na brzinu oslobađanja paracetamola pokazano je da povećanje masenog udela lipidne supstance od 9,1% do 13% nije dodatno usporilo rastvaranje paracetamola, te je kao ciljani maseni udeo obloge izabrana vrednost od 9,1%. Treba napomenuti da je ova vrednost nekoliko puta manja u odnosu na podatke iz ranijih studija opisanih u literaturi (Jozwiakowski i sar., 1990; Sinchaipanid i sar., 2004; Kulah i Kaya, 2011; Becker i sar., 2016; Lopes i sar., 2016).

U dosadašnjim istraživanjima na temu oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema, fokus je uglavnom bio na određivanju karakteristika dobijenog proizvoda, pre svega na ispitivanju profila brzine rastvaranja lekovite supstance, pri čemu je u većini radova variran i udeo i/ili sastav lipidne obloge (Griffin i Niebergale, 1999; Barthélémy i sar., 1999; Faham i sar., 2000; Sinchaipanid i sar., 2004; Chen i sar., 2010; Knežević i sar., 2009; Becker i sar., 2016; Lopes i sar., 2016). U okviru ove doktorske disertacije, ispitivan je uticaj procesnih parametara, definisan tzv. prostor za dizajn i optimizovan proces oblaganja topljenjem, što je do sada opisano u malom broju radova (Jozwiakowski i sar., 1990; Becker i sar., 2016; Lopes i sar., 2016). Pri tome se pošlo od pretpostavke da je za optimizaciju procesa oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema potrebno razmotriti fizičke pojave i veličine koje opisuju dva ključna procesa koji se dešavaju u toku oblaganja topljenjem, a to su fluidizacija materijala koji treba obložiti i raspršivanje rastopljenog sredstva za oblaganje. Stoga su kao ključni procesni parametri koji utiču na karakteristike obloženih granula izabrani protok vazduha za fluidizaciju, AAP i protok sredstva za oblaganje, a eksperimentalni opseg ispitivanih parametara određen je u odnosu na rezultate preliminarnih eksperimenata i tehničke specifikacije opreme (Oystar Hüttlin GmbH, 2004). Takođe, uočeno je da je temperatura pod kojom se proces izvodi važan parametar oblaganja topljenjem i da je optimalna temperatura za oblaganje Precirol[®]-om ATO 5 oko 48 °C. Do istog zaključka su došli i Rosiaux i saradnici (2018). Ispitivanja karakteristika granula obloženih pod

različitim procesnim uslovima pokazala su da najveći, i to negativan, uticaj na veličinu obloženih granula imaju protok vazduha za fluidizaciju i AAP. Negativan uticaj AAP na veličinu granula je već opisan u literaturi (Becker i sar., 2016; Jozwiakowski i sar., 1990). Što se tiče protoka sredstva za oblaganje, pokazano je da ima statistički značajan uticaj na veličinu granula samo u interakciji sa protokom vazduha za fluidizaciju, iako u literaturi ima podataka da ovaj parametar ima pozitivan uticaj na veličinu obloženih čestica (Becker i sar., 2016; Jozwiakowski i sar., 1990). Statistička analiza je pokazala da je protok vazduha za fluidizaciju jedini procesni parametar koji značajno utiče na tapkanu gustinu obloženih granula, a dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima Jozwiakowsk-og i saradnika (1990). Pomenuti autori su zaključili da i AAP ima statistički značajan uticaj na tapkanu gustinu obloženog supstrata, što se razlikuje od rezultata ove doktorske disertacije. No, treba naglasiti da su pomenuti autori u svojoj studiji za granicu nivoa značajnosti uzeli vrednost 0,25 (nasuprot 0,05 u ovoj studiji) i da protok vazduha za fluidizaciju nije bio među ispitivanim parametrima. Što se tiče brzine proticanja obloženih granula, pokazano je da statistički značajan uticaj na ovaj parametar imaju samo faktori interakcija procesnih parametara, a ne i pojedinačni parametri, i identifikovano je nekoliko oblasti u ispitanom opsegu procesnih parametara u kojima je oblaganjem topljenjem povećana brzina proticanja granula. Podataka o ovoj vrsti interakcija nema u literaturi i predstavljaju doprinos ove doktorske disertacije. Obim rastvaranja paracetamola iz ispitivanih uzoraka granula opisan je pomoću vrednosti $PIK_{0-180\ min}$ i $pPIK_{0-5\ min}$, što predstavlja inovativan pristup koji do sada nije opisan. Rezultati su pokazali da se u ispitanom opsegu vrednosti ne može očekivati značajan uticaj procesnih parametara na brzinu rastvaranja paracetamola, izraženu kao $PIK_{0-180\ min}$, osim u slučaju visokih vrednosti AAP koje mogu dovesti do sporijeg rastvaranja paracetamola. Sa druge strane, $pPIK_{0-5\ min}$ zavisi od procesnih uslova, pri čemu AAP i dvofaktorske interakcije u kojima je jedan od faktora protok vazduha za fluidizaciju imaju statistički značajan uticaj na ovaj parametar. Analizom dobijenih rezultata identifikovani su eksperimentalni uslovi pod kojima su dobijene najniže vrednosti $pPIK_{0-5\ min}$ (što je poželjno u slučaju obloženih granula koje sadrže lekovitu supstancu gorkog ukusa). Na osnovu rezultata eksperimentalnog dizajna, utvrđeni su optimalni procesni uslovi pod kojima se postižu sve željene CQA obloženih granula, odnosno, definisan je prostor za dizajn. Dobijeni rezultati su inovativnog karaktera i u literaturi nema odgovarajućih podataka za poređenje.

Jedna od postavki ove disertacije je da se granule obložene topljenjem mogu koristiti za izradu tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance. Ovakav pristup formulaciji tableta do sada nije opisan u literaturi, niti su ispitivana tabletabilna svojstva granula obloženih topljenjem. Pri tome ispitivanje tabletabilnih svojstava materijala predstavlja izazov, jer obuhvata određivanje većeg broja parametara čiji način određivanja nije ujednačen. Razvojem laboratorijskog dinamičkog analizatora kompakcije *Gamlen D series*, koji je korišćen u ovoj studiji, značajno je olakšano kvantitativno određivanje parametara koji definišu tabletabilna svojstva materijala. Paracetamol prilikom kompresije podleže fragmentaciji i zbog izrazitog elastičnog oporavka pokazuje veoma lošu kompresibilnost (Garekani i sar., 2001), što je potvrđeno rezultatima

sprovedene studije. α -laktoza monohidrat, koja ulazi u sastav granula, predstavlja kruti materijal koji se pri pritisku konsoliduje fragmentacijom (de Boer i sar., 1986), što takođe ukazuje na lošu kompresibilnost koja je pokazana i u ovoj studiji. Sa druge strane, mikrokristalna celuloza, takođe komponenta granula, poznata je po izrazitoj plastičnoj deformaciji u toku kompresije (David i Augsburger, 1977), što je dokazano i rezultatima sprovedene studije. Poređenjem tabletabilnih karakteristika neobloženih i obloženih granula uočeno je da je elastična deformacija više izražena kod obloženih granula, što se može dovesti u vezu sa uticajem lipidnog omotača. Tačan mehanizam kojim lipidni omotač povećava elastičnu deformaciju granula nije poznat i objašnjenje ovog fenomena zahteva dodatna istraživanja. Iako bi se na osnovu dobijenih rezultata moglo pretpostaviti da će kompresibilnost granula biti smanjena nakon oblaganja topljenjem, tablete izrađene od obloženih granula pokazale su veću zateznu čvrstinu od tableta izrađenih od neobloženih granula, odnosno, bolju kompresibilnost, što se objašnjava formiranjem lipidnog matriksa. Stvaranje matriksa usled komprimovanja i preraspodele lipidne supstance opisano je i od strane Kneževića i saradnika (2009). Prema podacima iz literature, zatezna čvrstina tableta treba da bude veća od 2 MPa, mada i vrednosti preko 1 MPa mogu biti prihvatljive (Pitt i Heasley, 2013; Pitt i sar., 2015). Rezultati ove studije pokazali su da se komprimovanjem obloženih granula pri ispitivanju pritiscima kompresije postiže odgovarajuća zatezna čvrstina. Prema literaturnim podacima, ejskcionni stres ne bi trebalo da bude veći od 5 MPa, a preporučena maksimalna vrednost je 3 MPa (Pitt i sar., 2015), jer veće vrednosti ukazuju na povećan rizik od oštećenja tablete prilikom izbacivanja iz matrice. Nakon komprimovanja obloženih granula ejskcionni stres bio je manji od 1 MPa, a ovakvi rezultati objašnjeni su lubrikantnim efektom lipidne obloge. Stres pri odvajanju tablete od baze matrice se ne koristi često u opisivanju tabletabilnih karakteristika materijala, iako je preporuka da se ovaj parametar ispita u svojstvu CQA materijala (Gamlen, 2017). Dobijeni rezultati su pokazali da je stres pri odvajanju tablete od baze matrice bolji pokazatelj lubrikantnog svojstva materijala, odnosno da je osetljivost ovog parametra veća u odnosu na ejskcionni stres. Ispitivanjem farmaceutsko-tehnoloških karakteristika tableta od obloženih granula, pokazano je da se pri višim pritiscima kompresije mogu dobiti tablete zadovoljavajuće friabilnosti (manje od 1%), što je u skladu sa zahtevom Ph. Eur. 10.0. Prilikom ispitivanja raspadljivosti, uočene su karakteristične promene veličine i oblika tableta (prečnik tableta se nije mnogo menjao, ali su vremenom postajale sve tanje), što je pripisano uticaju hidrodinamičkih sila i uticaju lipidnog matriksa koji sprečava raspadanje tablete. Tokom ispitivanja brzine rastvaranja lekovite supstance pri blagim hidrodinamičkim uslovima takođe je uočeno da se veličina i oblik tableta ne menjaju značajno, iako je oslobađanje paracetamola bilo postepeno i kontinuirano. Prema navodima u literaturi, ovakvo ponašanje je karakteristično za tablete sa matriks-strukturom (Cao i sar., 2007; Rosiaux i sar., 2014; Karvekar i Khan, 2017). U okviru ove doktorske disertacije pokazano je i da primenjeni pritisak u toku kompresije ne utiče značajno na brzinu rastvaranja paracetamola, no ovakva zapažanja nisu do sada zabeležena u literaturi.

Primena PBPK modelovanja u razvoju formulacija farmaceutskih preparata za pedijatrijski uzrast prihvaćena je od strane farmaceutske industrije, kao i regulatornih tela (Maharaj i Edginton, 2014), a u novije vreme se zapaža sve veći broj publikacija na temu PBPK modelovanja za pedijatrijsku populaciju (izvor PubMed). Primer pedijatrijskog PBPK modela koji opisuje apsorpciju i raspodelu paracetamola opisan je u literaturi (Jiang i sar., 2013), no u okviru ove disertacije izgrađeni su i validirani novi modeli za različite pedijatrijske uzraste, pri čemu je primenjen postupak ekstrapolacije prethodno validiranog PBPK modela za odraslu populaciju. Primenom pedijatrijskih PBPK modela, procenjen je uticaj doze leka, režima doziranja i istovremeno primenjene hrane na apsorpciju i raspodela paracetamola nakon peroralne primene obloženih granula i tableta izrađenih od obloženih granula. Zbog inovativne prirode ispitivanih formulacija, većinu rezultata nije bilo moguće uporediti sa podacima iz literature. Od rezultata koji se mogu porediti, pokazano je da je kod novorođenčadi brzina apsorpcije paracetamola u odsustvu hrane znatno sporija u odnosu na ostale pedijatrijske uzraste, ali samo nakon primene neobloženih granula. Usporena apsorpcija paracetamola kod novorođenčadi, u odnosu na stariji uzrast, uočena je i u kliničkim studijama i opisana u literaturi (Anderson i sar., 2002, Gibb i Anderson, 2008). Sa druge strane, simulacije su pokazale da je primenom obloženih granula paracetamola, u stanju „na gladno”, predviđena brzina apsorpcije skoro ista za sve pedijatrijske uzraste, uključujući i novorođenčad. Simulacije koje se odnose na primenu neobloženih granula ukazuju da prisustvo hrane povećava koncentraciju leka u plazmi i skraćuje vreme apsorpcije, što je u suprotnosti sa efektima hrane koji su opisani za tablete sa trenutnim oslobađanjem paracetamola (Kalantzi i sar., 2006; Ji i sar., 2012). Međutim, negativan efekat hrane na brzinu apsorpcije paracetamola nakon primene neobloženih granula ima veze sa vrstom farmaceutskog oblika (višečestični sistem), što potvrđuju rezultati kliničke studije sa oralnom suspenzijom paracetamola koju su sproveli Smith i saradnici (2012).

Iz navedenog se vidi da je veliki broj rezultata dobijenih u okviru ove doktorske disertacije inovativnog karaktera i predstavlja doprinos istraživačkog rada kandidata razumevanju i potencijalnoj široj primeni procesa oblaganja topljenjem. Ostali rezultati su uglavnom u saglasnosti ili se mogu objasniti odgovarajućim podacima iz literature.

Literatura

1. Anderson, B.J., van Lingen, R.A., Hansen, G., Lin, Y., Holford, N.H.G., 2002. Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates and Infants: A Pooled Population Analysis. *Anesthesiology*. 96, 1336-1345.
2. Barthélémy, P., Laforêt, J.P., Farah, N., Joachim, J., 1999. Compritol 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 87-90.
3. Becker, K., Salar-Behzadi, S., Zimmer, A., 2015. Solvent-Free Melting Techniques for the Preparation of Lipid-Based Solid Oral Formulations. *Pharm. Res.* 32, 1519-1545.

4. Becker, K., Saurugger, E.-M., Kienberger, D., Lopes, D., Haack, D., Köberle, M., Stehr, M., Lochmann, D., Zimmer, A., Salar-Behzadi, S., 2016. Advanced stable lipid-based formulations for a patient-centric product design. *Int. J. Pharm.* 497, 136-149.
5. Bose, S., Bogner, R.H., 2007. Solventless Pharmaceutical Coating Processes: A Review. *Pharm. Dev. Technol.* 12, 115-131.
6. Brubach, J.B., Jannin, V., Mahler, B., Bourgaux, C., Lessieur, P., Roy, P., Ollivon, M., 2007. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 336, 248-256.
7. Cao, Q.R., Kim, T.W., Lee, B.J., 2007. Photoimages and the release characteristics of lipophilic matrix tablets containing highly water-soluble potassium citrate with high drug loadings. *Int. J. Pharm.* 339, 19-24.
8. Chen, H., Shi, S., Liu, A., Tang, X., 2010. Combined application of extrusion–spheronization and hot melt coating technologies for improving moisture-proofing of herbal extracts. *J. Pharm. Sci.* 99, 2444-2454.
9. David, S.T., Augsburger, L.L., 1977. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *J. Pharm. Sci.* 66, 155-159.
10. de Boer, A.H., Vromans, H., Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., Kussendrager, K.D., Bosch, H., 1986. Studies on tableting properties of lactose. Part III. The consolidation behavior of sieve fractions of crystalline α -lactose monohydrate. *Pharm. Weekbl. Sci.* 8, 145-150.
11. Evrard, B., Amighi, K., Beten, D., Delattre, L., Moës, A.J., 1999. Influence of Melting and Rheological Properties of Fatty Binders on the Melt Granulation Process in a High-Shear Mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 11, 1177-1184.
12. Faham, A., Prinderre, P., Farah, N., Eichler, K.D., Kalantzis, G., Joachim, J., 2000. Hot-melt coating technology. I. Influence of Compritol 888 ATO and granule size on theophylline release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 2, 167-176.
13. Gamlen, M.J., 2017. Assessing Tablet Manufacturability: Will Your Powder Formulation Actually Produce a Good Tablet? *Gamlen Tableting.* 1-4.
14. Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomiy, A.R., 2001. Effect of Compression Force, Compression Speed, and Particle Size on the Compression Properties of Paracetamol. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 935-942.
15. Gibb, I.A., Anderson, B.J., 2008. Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch. Dis. Child.* 93, 241-247.
16. Griffin, E.N., Niebergall, P.J., 1999. Release Kinetics of a Controlled-Release Multiparticulate Dosage Form Prepared Using a Hot-Melt Fluid Bed Coating Method. *Pharm. Dev. Technol.* 4, 117-124.
17. Hamdani, J., Moës, A.J., Amighi, K., 2003. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. *Int. J. Pharm.* 260, 1, 47-57.
18. Jannin, V., Cuppok, Y., 2013. Hot-melt coating with lipid excipients. *Int. J. Pharm.* 457, 480-487.

19. Ji, P., Wang, Y., Li, Z., Doddapaneni, S., Hertz, S., Furness, S., Sahajwalla, C.G., 2012. Regulatory review of acetaminophen clinical pharmacology in young pediatric patients. *J. Pharm. Sci.* 101, 4383-4389.
20. Jiang, X.L., Zhao, P., Barrett, J.S., Lesko, L.J., Schmidt, S., 2013 Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict acetaminophen metabolism and pharmacokinetics in children. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, 1-9.
21. Jozwiakowski, M.J., Jones D.M., Franz, R.M., 1990. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules. *Pharm. Res.* 7, 11, 1119-1126.
22. Kalantzi, L., Reppas, C., Dressman, J.B., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S.A., Barends, D.M., 2006. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol). *J. Pharm. Sci.* 95, 4-14.
23. Karvekar, M., Khan, A.B., 2017. A Brief Review on Sustained Release Matrix Type Drug Delivery System. *J. Pharm. Res.* 16, 282-289.
24. Khan, N., Craig, D.Q.M., 2004. Role of blooming in determining the storage stability of lipid-based dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 93, 2962-2971.
25. Kienberger, D., 2014. Investigation of coating properties of lipids with focus on their stability using hot melt coating. MSc Thesis, Pharmaceutical Sciences, Graz University of Technology, Graz, Austria.
26. Knežević, Z., Gosak D., Hraste, M., Rausl, D., Khan, M.Z., 2009. Application of hot-melt coating process for designing a lipid based controlled release drug delivery system for highly aqueous soluble drugs. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 57, 464-471.
27. Kulah, G., Kaya, O., 2011. Investigation and scale-up of hot-melt coating of pharmaceuticals in fluidized beds. *Powder Technol.* 208, 175-184.
28. Lopes, D.G., Garsuch, V., Becker, K., Paudel, A., Stehr, M., Zimmer, A., Salar-Behzadi, S., 2016. Improving the granule strength of roller compacted ibuprofen sodium for hot-melt coating processing. *Int. J. Pharm.* 510, 285-295.
29. Lopes, D.G., Salar-Behzadi, S., Zimmer, A., 2017. Designing Optimal Formulations for Hot-Melt Coating. *Int. J. Pharm.* 533, 357-363.
30. Maharaj, A.R., Edginton, A.N., 2014. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation in Pediatric Drug Development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 3, e148.
31. Nassu, R.T., Gonçalves, L.A.G., 1999. Determination of melting point of vegetable oils and fats by differential scanning calorimetry (DSC) technique. *GRASAS ACEITES.* 50, 16-22.
32. Oystar Hüttlin GmbH, 2004. Operating instructions Mycrolab, Rev. 01.
33. Pitt, K.G., Heasley, M.G., 2013. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol.* 238, 169-175.
34. Pitt, K.G., Webber, R.J., Hill, K.A., Dey, D., Gamlen, M.J., 2015. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses. *Powder Technol.* 270, 490-493.

35. Rosiaux, Y., Forest, A., Girard, J.M, Deleglise, C., Sheehan, L., Marchaud, D., 2018. High shear blending with glyceryl distearate provides individually coated drug particles for effective taste masking. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 48, 437-449.
36. Rosiaux, Y., Jannin, V., Hughes, S., Marchaud, D., 2014. Solid lipid excipients - Matrix agents for sustained drug delivery. *J. Control. Release.* 188, 18-30.
37. Sinchaipanid, N., Junyaprasert, V., Mitrevej, A., 2004. Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets. *Powder Tech.* 141, 203-209.
38. Smith, S., Collaku, A., Heaslip, L., Yue, Y., Starkey, Y., Clarke, G., Kronfeld, N., 2012. A new rapidly absorbed paediatric paracetamol suspension. A six-way crossover pharmacokinetic study comparing the rate and extent of paracetamol absorption from a new paracetamol suspension with two marketed paediatric formulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38, 372-379.

4. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO DISERTACIJE

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije objavljeni su u vidu dva rada u međunarodnim naučnim časopisima sa SCI liste (jedan rad kategorije M21 i jedan rad kategorije M22), kao i većeg broja saopštenja na međunarodnim i domaćim naučnim skupovima štampanih u izvodu. Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku.

Rad objavljen u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21):

1. Milanovic, A., Aleksic, I., Ibric, S., Parojcic, J., Cvijic, S., 2020. Tableting of hot-melt coated paracetamol granules: Material tableting properties and quality characteristics of the obtained tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 142, 105-121. IF 3,616 (77/271)

Rad objavljen u istaknutom međunarodnom časopisu (M22):

1. Milanovic, A., Aleksic, I., Ibric, S., Parojcic, J., Cvijic, S., 2018. Hot-melt coating with Precirol ATO 5 in a fluidized-bed apparatus: Application of experimental design in the optimization of process parameters. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 46, 274-284. IF 2,606 (133/267)

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34):

1. Milanović, A., Radoičić, M., Perović, M., Cvijić, S. Hot-melt coating in fluidized bed apparatus: method development and coating agent selection. 6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, 10-12. septembar 2015, Helsinki, Finska
2. Milanovic, A., Masic, I., Parojcic, J., Ibric, S., Cvijic, S. Hot-melt coating of paracetamol granules in a modified fluid bed system: Influence of process parameters on granules mechanical properties. 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. 19-22. mart 2018, Granada, Španija

3. Milanović, A., Aleksić, I., Cvijić, S. Hot-melt coating of paracetamol granules in a modified fluid bed system: Influence of process parameters on drug release properties. EUFEPS Annual Meeting 2018. 24-26. maj 2018, Atina, Grčka
4. Milanović, A., Bujišić, M., Drezdić, K., Drobnjak, J., Aleksić, I., Cvijić, S. Characterization of tableting properties for hot melt coated granules. 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs. 20-22. septembar 2018, Segedin, Mađarska
5. Milanović, A., Bujišić, M., Cvijić, S. Pharmaceutical technical properties of tablets obtained from hot-melt coated granules. III Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem. 09-12. maj 2019, Bečići, Crna Gora
6. Milanović, A., Cvijić, S. Paediatric PBPK modeling: Prediction of drug exposure following oral dosing of different paracetamol formulations in fasted and fed states. III. Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science (online symposium). 20-22. januar 2021, Segedin, Mađarska

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64):

1. Milanović, A., Bujišić, M., Drezdić, K., Drobnjak, J., Aleksić, I., Cvijić, S., 2018. Ispitivanje pogodnosti granulata obloženog topljenjem za komprimovanje u tablete definisane debljine. VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. 10-14. oktobar 2018, Beograd, Srbija. Arh. farm. 68, 346-347.

5. ZAKLJUČAK - OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Rezultati istraživanja sprovedenih u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju veliki doprinos razumevanju procesa oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema i ukazuju na mogućnosti primene ovog procesa u razvoju čvrstih farmaceutskih oblika lekova (granula i tableta) sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance, naročito za primenu u pedijatrijskoj populaciji.

U okviru ove disertacije uspešno je dizajniran modifikovani uređaj tipa fluidizirajućeg sistema laboratorijskog kapaciteta koji omogućava izvođenje procesa oblaganja topljenjem pod kontrolisanim uslovima. Poređenjem performansi različitih lipidnih supstanci za oblaganje, pokazano je da Precirol® ATO 5 pokazuje najbolja svojstva u smislu stabilnosti, lakoće izvođenja procesa oblaganja i dobijanja željenih karakteristika obloženih granula (dobra protočnost i produženo oslobađanje paracetamola), te se može smatrati pogodnim ekscipijensom za oblaganje topljenjem čvrstih farmaceutskih oblika lekova.

Primenom eksperimentalnog dizajna, pomoću minimalnog broja neophodnih eksperimenata, procenjene su relacije i efekti procesnih parametara i identifikovani optimalni uslovi oblaganja

granula paracetamola topljenjem, odnosno, definisan je prostor za dizajn koji obezbeđuje da dobijeni proizvod poseduje željene karakteristike. Procesni parametri oblaganja topljenjem i njihov uticaj na kvalitet proizvoda do sada nisu dovoljno istraženi, što ističe značaj sprovedenih ispitivanja. Generalno, pristup zasnovan na eksperimentalnom dizajnu, koji je primenjen u ovom radu, može se primeniti i za ispitivanje oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema sa drugim lipidnim supstancama, što bi doprinelo većoj primeni ove alternativne tehnike oblaganja u farmaceutskoj industriji. Analizom CQA obloženih granula, inicijalna brzina rastvaranja lekovite supstance (opisana preko $pPIK_{0-5 \text{ min}}$) izdvojena je kao važan parametar koji ukazuje na efikasnost postupka oblaganja, jer naglo oslobađanje i rastvaranje lekovite supstance mogu dovesti do neprijatne senzacije gorčine i loše komplijanse pacijenta. Stoga je za formulacije koje sadrže visoko rastvorljive lekovite supstance izrazito gorkog ukusa (kao što je paracetamol), kao i za formulacije koje su namenjene pedijatrijskoj populaciji, ispitivanje inicijalne brzine rastvaranja lekovite supstance od posebnog značaja.

Poseban doprinos sprovedenog istraživanja odnosi se na procenu tabletabilnih svojstava granula obloženih topljenjem, koja do sada nisu opisana u literaturi. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su granule obložene topljenjem pogodan materijal za izradu matriks tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance, jer poseduju dobra tabletabilna svojstva, a farmaceutsko-tehnološke karakteristike izrađenih tableta odgovaraju zahtevima Evropske farmakopeje. Dodatno, ovakav pristup omogućava da se iskoriste prednosti lipidnog omotača, kao što su netoksičnost, ekološka prihvatljivost, jednostavnost formulacije, a ujedno i da se formuliše farmaceutski oblik sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance kojim bi se postigla bolja komplijansa pacijenata (manja učestalost doziranja i/ili maskiranje neprijatnog ukusa leka). S obzirom na to da čvrsti farmaceutski oblici lekova za peroralnu primenu, dobijeni oblaganjem topljenjem, trenutno nisu prisutni na tržištu, dobijeni rezultati ukazuju na značaj i mogućnosti primene oblaganja topljenjem u proizvodnji lipidnih matriks tableta sa produženim oslobađanjem lekovite supstance.

Rezultati PBPK modelovanja i simulacija pokazali su da se primenom obloženih granula paracetamola i tableta izrađenih od obloženih granula, kod dece različitog uzrasta, može postići odgovarajuća systemska raspoloživost, uz istovremeno smanjenje učestalosti uzimanja leka, što može povećati komplijansu pacijenata i posledično poboljšati terapijski ishod. Pri tome je pokazano da je apsorpcija paracetamola nakon primene obloženih granula i tableta od obloženih granula nezavisna od načina primene leka (bez ili sa hranom). Simulacije su takođe pokazale da je apsorpcija paracetamola nakon primene obloženih granula i tableta od obloženih granula nezavisna od vremena zadržavanja preparata u želucu. S obzirom na to da je inter- i intraindividualna varijabilnost ovog fiziološkog parametra velika, smanjenje uticaja ovog faktora na apsorpciju leka može obezbediti efikasniju terapiju i dodatno povećati komplijansu pacijenata.

6. PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Korišćenjem programa iThenticate u Univerzitetskoj biblioteci Svetozar Marković, Beograd završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za Similarity index iznosi 4% i posledica je podudarnosti ličnih imena, uobičajenih fraza, naziva skraćenica, naziva regulatornih tela i dokumenata, kao i publikovanih rezultata istraživanja kandidata koji su proistekli iz ove doktorske disertacije. Na osnovu navedenog, može se zaključiti da je priložena doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Ane Milanović originalno naučno delo.

7. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Ane Milanović, čija je izrada odobrena na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na sednici održanoj 10.12.2019. godine (Odluka broj 61206-4944/2-19), zadovoljava sve kriterijume originalnog i adekvatno napisanog naučnog dela. Odgovarajući sadržaj i forma ovog rada oslikavaju se u jasno predstavljenom uvodu, dobro formulisanim ciljevima istraživanja, dobro osmišljenoj i detaljno opisanoj metodologiji, sistematski predstavljenim i argumentovanim rezultatima i zaključkom koji je u skladu sa postavljenim ciljevima. Rezultati proistekli iz ove doktorske disertacije publikovani su u vidu dva rada u međunarodnim časopisima sa SCI liste (kategorije M21 i M22) i većeg broja saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima, štampanih u izvodu.

Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju dipl. farm. Ane Milanović pod nazivom „**Optimizacija postupka oblaganja topljenjem u uređaju tipa fluidizirajućeg sistema: izrada i karakterizacija granula sa modifikovanim oslobađanjem paracetamola**” i sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta da prihvati ovaj Izveštaj o završenoj doktorskoj disertaciji i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu navedene doktorske disertacije.

Beograd, 05.05.2021. godine

Članovi Komisije

Dr sc. Sandra Cvijić, vanredni profesor, mentor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

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

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

Dr sc. Ivana Aleksić, docent
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr sc. Tatjana Kaluđerović Radoičić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Tehnološko–metalurški fakultet