

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 937/11-1
Podgorica, 30.06.2023. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr pharm Aleksandre Ljumović.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
VEDEKANA,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 937/11
Podgorica, 30.06.2023. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 29-30.06.2023. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izveštaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr pharm Aleksandre Ljumović broj: 804/1 od 08.06.2023. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Razvoj formulacije i postupka proizvodnje tableta primjenom tehnologije 3D štampe polučvrstom ekstruzijom: losartan kao model supstanca**“ kandidata dr pharm Aleksandre Ljumović.
3. Odluka Vijeća, Izveštaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i novi obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 804 od 08.06.2023. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr pharm Aleksandra Ljumović podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom „**Losartan tablete dobijene postupkom 3-D štampe polučvrstom ekstruzijom**“ dana 27.02.2023. godine (Broj prijave: 181/2).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 12.05.2023. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr pharm Aleksandre Ljumović u sastavu: prof. dr Aneta Bošković, prof. dr Svetlana Ibrić, prof. dr Nataša Duborija Kovačević.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 29.05.2023. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izveštaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:804/1 od 08.06.2023. godine, i predložila izmjenu naslova i to: „**Razvoj formulacije i postupka proizvodnje tableta primjenom tehnologije 3D štampe polučvrstom ekstruzijom: losartan kao model supstanca**“, koju je kandidatkinja prihvatila i dostavila novi obrazac Prijave teme broj: 804 od 08.06.2023. godine).

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 29-30.06.2023. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 804/1 od 08.06.2023. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTET
PREDSJEDAVAJUĆI,
Prof. dr Miodrag Radunović, v.f. dekana

OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr pharm. Aleksandra Ljumović
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	11/18
Podaci o magistarskom radu	
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	RAZVOJ FORMULACIJE I POSTUPKA PROIZVODNJE TABLETA PRIMJENOM TEHNOLOGIJE 3D ŠTAMPE POLUČVRSTOM EKSTRUZIJOM: LOSARTAN KAO MODEL SUPSTANCA
Na engleskom jeziku	FORMULATION AND PROCESS DEVELOPMENT FOR TABLET PRODUCTION PROCEDURE USING 3D PRINTING TECHNOLOGY BY SEMI-SOLID EXTRUSION: LOSARTAN AS A MODEL SUBSTANCE
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	30.06.2023.
Naučna oblast doktorske disertacije	Farmaceutska tehnologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program Farmacija)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana teme i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata Dr pharm. Aleksandre Ljumović pod nazivom „Razvoj formulacije i postupka proizvodnje tableta primjenom tehnologije 3D štampe polučvrstom ekstruzijom: losartan kao model supstanca“, održana je 29.05.2023. godine u 12.30h u Sali za sastanke dekanata Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, pred Komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Aneta Bošković - redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik 2. Prof. dr Svetlana Ibrić - redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor-član 3. Prof. dr Nataša Duborija Kovačević - redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član <p>U uvodnom dijelu dvadesetominutnog izlaganja, kandidatkinja je dala obrazloženje predložene teme, predstavila rezultate dosadašnjih istraživanja iz oblasti, metodologiju rada, pojasnila ciljeve i hipoteze i upoznala Komisiju sa planiranim koracima u daljem istraživanju. Nakon izlaganja kandidatkinje, članovi Komisije su dali komentare i sugestije od značaja za nastavak rada na izradi disertacije i postavili pitanja na koja je kandidatkinja uspješno odgovorila.</p>	

Na kraju odbrane Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja uspješno odbranila temu doktorske disertacije.

B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Savremena saznanja u oblasti farmakogenomike, govore o tome da je pojedinačnu dozu određenog lijeka potrebno prilagoditi potrebama pojedinca, u smislu starosne dobi, pola, rase, genetskog polimorfizma i dr. U svjetlu razvoja personalizovane terapije, kao i koncepta četvrte industrijske revolucije i primjene digitalnih tehnologija u proizvodnji lijekova, u poslednjih nekoliko godina se intenzivno radi na razvoju i primjeni tehnologije 3D štampe u proizvodnji personalizovanih lijekova, odnosno lijekova koji bi se izrađivali na zahtjev ljekara, a u skladu sa potrebama pojedinog pacijenta (engl. Printing on demand). Tema ovog istraživanja je tehnologija ekstruzije polučvrstog sadržaja (eng. Semisolid extrusion (SSE)) kojom se materijal selektivno ispušta kroz mlaznice ili otvore (nozle), na ploču štampača (eng. build plate) po sistemu sloj po sloj. Po dobijanju formulacije koja se može uspješno ekstrudirati i štampati tehnologijom SSE, postoji mogućnost variranja udjela ljekovite supstance, odnosno dobijanje čvrstih farmaceutskih oblika sa različitim rasponom doza, što i predstavlja cilj u personalizovanoj terapiji. Kako se uz softverske izmjene dizajna mogu štampati i različiti oblici sa finim detaljima, ova tehnologija proizvodnje bi mogla povećati komplijansu u pedijatrijskoj populaciji.

B2. Cilj i hipoteze

Istraživanje će biti usmjereno na sljedeće ciljeve:

1. Ispitivanje mogućnosti izrade printleta tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču, različitih oblika i dimenzija,
2. Ispitivanje mogućnosti izrade printleta tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču sa širokim rasponom doza ljekovite supstance, odnosno upotrebe dobijenog farmaceutskog oblika u personalizovanoj terapiji,
3. Ispitivanje uticaja procesnih parametara i faktora formulacije na kritične osobine kvaliteta dobijenog čvrstog farmaceutskog oblika i optimizacija istih u cilju dobijanja što kvalitetnijeg preparata.

Na osnovu ovih ciljeva, definisane su sljedeće hipoteze:

H1: Tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču moguće je proizvesti čvrste farmaceutske oblike za peroralnu primjenu različitih oblika i dimenzija, mnogo brže i jednostavnije u odnosu na konvencionalne načine proizvodnje u farmaceutskoj industriji.

H2: Tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču moguće je proizvesti čvrste farmaceutske oblike za peroralnu primjenu različitih jačina (doza ljekovite supstance), odnosno ova tehnika se može koristiti za izradu čvrstih farmaceutskih oblika za peroralnu primjenu u personalizovanoj terapiji.

H3: Moguće je dokazati povezanost između procesnih parametara i faktora formulacije s jedne, i dobijenih karakteristika kvaliteta proizvedenog oblika s druge strane.

B3. Metode i plan istraživanja

Za izradu printleta biće korišćen 3D štampač Ultimaker 2+ kojim raspolaže Katedra za

farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izbor ljekovitih supstanci biće zasnovan na njihovim biofarmaceutskim osobinama (prije svega rastvorljivosti), kao i rasponu doza u kojima se lijek primjenjuje. Ekscipijensi će biti odabrani na osnovu literaturnih podataka i zaključaka iz eksperimentalnog karakterisanja različitih formulacija u pogledu postizanja optimalnog viskoziteta za tehnologiju polučvrste ekstruzije.

Planirano je razmatranje sastava formulacije s aspekta postizanja optimalnog viskoziteta i mogućnosti štampanja čvrstog farmaceutskog oblika, kao i optimizacije (poboljšanje osobina kvaliteta) dodavanjem ekscipijenasa ili variranjem udjela ekscipijenasa u formulaciji. Nakon definisanja formulacije biće ispitana mogućnost štampanja printleta različitog oblika i dimenzija (izmjena dizajna uz upotrebu iste formulacije), kao i različitog udjela ljekovite supstance (raspona doza) kako bi se pokazala mogućnost korišćenja u personalizovanoj terapiji. Štampanjem različitih oblika sa finim detaljima može omogućiti povećanje komplijanse, naročito primjenom u pedijatrijskoj populaciji. Tokom postupaka izrade printleta biće ispitivani uticaji parametara procesa (parametara štampača, parametara dizajna, ambijentalnih uslova) i faktora formulacije (viskozitet, protočnost, sposobnost adhezije slojeva, temperatura) na rezultate, odnosno dobijene oblike.

Dobijene printlete će biti ispitane primjenom analitičkih metoda koje se koriste u farmaceutskoj industriji za kontrolu kvaliteta gotovog lijeka, odnosno određivanje sadržaja aktivne supstance i ispitivanje oslobađanja aktivne supstance iz dobijenih oblika (eng. dissolution test).

Planirano je štampanje više različitih oblika i dimenzija, sa različitim rasponom doza. Takođe, biće urađeno poređenje oblika dobijenog postupkom 3D štampe sa komercijalno dostupnim/originalnim lijekom (INN losartan), u pogledu karakteristika kvaliteta gotovog lijeka, kao što su sadržaj, raspadljivost, čvrstina, friabilnost i brzina oslobađanja aktivne supstance.

B4. Naučni doprinos

Nakon dobijenih rezultata iz ovog istraživanja očekuje se po prvi put u svijetu proizvodnja čvrstog farmaceutskog oblika za peroralnu primjenu sa aktivnom supstancom losartan kalijum, tehnologijom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču Ultimaker 2+, u jačinama (dozama ljekovite supstance) koje nisu komercijalno dostupne konvencionalnim načinima proizvodnje u farmaceutskoj industriji. Time bi bila omogućena proizvodnja manjih serija, na zahtjev ljekara, za ciljanog pacijenta, uključujući pedijatrijsku populaciju. Štampanjem različitih oblika, finih detalja omogućila bi se bolja komplijansa, a dobijanjem različitih profila oslobađanja stvara se mogućnost izrade tzv. polipilula ili politableta kombinacijom slojeva sa trenutnim i produženim oslobađanjem. Uz mogućnost štampanja višeslojnih printleta, stvara se mogućnost kombinovanja više ljekovitih supstanci. Poznata je kombinacija losartana sa hidrohlorotiazidom (Lorista H, proizvođač Krka, Slovenija). Mogućnosti za upotrebu tehnologije polučvrste ekstruzije na 3D štampaču su brojne, a ovo istraživanje može dati doprinos njihovom ostvarivanju.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja će biti sprovedena na Katedri za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u okviru saradnje sa Medicinskim fakultetom Univerziteta Crne Gore - studijski program Farmacija.

Svi motrebni materijali i oprema su na raspolaganju kandidatu i istraživanje je finansijski i organizaciono izvodljivo.		
Mišljenje i prijedlog komisije		
<p>Nakon uvida u priloženu dokumentaciju o prijavi teme doktorske disertacije, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu prijave teme doktorske disertacije kandidatkinje.</p> <p>Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre dalji nastavak rada na doktorskoj disertaciji.</p>		
Prijedlog izmjene naslova		
Komisija predlaže da se naslov doktorske disertacije izmijeni iz „Losartan tablete dobijene postupkom 3-D štampe polučvrstom ekstruzijom“ u „Razvoj formulacije i postupka proizvodnje tableta primjenom tehnologije 3D štampe polučvrstom ekstruzijom: losartan kao model supstanca“		
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora		
Nije bilo predloga promjene mentora i/ili imenovanja drugog mentora.		
Planirana odbrana doktorske disertacije		
Studijska 2023/2024, ljetnji semestar.		
Izdvojeno mišljenje		
Nije bilo izdvojenih mišljenja članova Komisije.		
		Ime i prezime _____
Napomena		
/		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, predsjednik		
Prof. dr Svetlana Ibrić, redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Srbija, mentor - član		
Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
Podgorica, 08.06.2023. godine		
		VF DEKANA _____
MP		

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Aneta Bošković	Koji je očekivani profil oslobađanja lijekovite supstance iz tableta dobijenih polučvrstom ekstruzijom na 3D štampaču?
Prof. dr Nataša Duborija Kovačević	<ol style="list-style-type: none"> 1. Koji su klinički benefiti za pacijente razvojem tehnologije 3D štampe polučvrstom ekstruzijom? 2. Da li je moguć razvoj politableta kombinovanjem slojeva sa različitim profilom oslobađanja lijekovite supstance?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNACAJNI KOMENTARI	

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Primijeno	08.06.2023		
Red. broj	Broj	Prilog	Vrijednost
med	804		

UCC

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr pharm. Aleksandra Ljumović
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	11/18
Ime i prezime roditelja	Jovan i Nada Vojinović
Datum i mjesto rođenja	15.02.1989. Bar, Crna Gora
Adresa prebivališta	Beogradska 68, Podgorica, Crna Gora
Telefon	067/243-955
E-mail	saska1812@gmail.com; Aleksandra.Ljumovic@cinmed.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<ol style="list-style-type: none"> Doktor farmacije (Dr Pharm) sa licencom za rad broj 544, Farmaceutski fakultet Univerzitet Crne Gore, Podgorica, 27.06.2012., srednja ocjena 9.51 Srednja škola, Gimnazija „Niko Rolović“, Bar - Prirodno-matematički smjer, 2007., Luča A Osnovna škola, Anto Dedović“, Bar, 2003., Luča A
Radno iskustvo	<p>Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) Stručni saradnik za varijacije u Centru za odobravanje lijekova 2022. – danas</p> <p>Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) / Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) Referent u odsjeku za lijekove za upotrebu u humanoj medicini (Rad na izdavanju dozvola za stavljanje u promet lijekova za upotrebu u humanoj i veterinarskoj medicini, rad na izdavanju dozvola za uvoz neregistrovanih lijekova kao i rizičnih registrovanih lijekova (imunološki lijekovi, lijekovi iz krvi i plazme), izdavanje stručnih mišljenja i sertifikata) 2016. – 2022.</p> <p>Medicinski fakultet Podgorica, Studijski program farmacija, saradnik u nastavi na predmetima Farmaceutska tehnologija III i Osnovi industrijske farmacije Akademska 2020/21.</p> <p>Medicinski fakultet Podgorica, Studijski program farmacija, saradnik u nastavi na predmetima Farmaceutska tehnologija I i Farmaceutska tehnologija II Akademska 2019/20.</p>

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

1/13

	<p>„Holos“ D.O.O. Podgorica, Zdravstvena - Apotekarska ustanova Farmaceut u apoteci – upravnica apoteke 01.01.2015. – 20.06.2016.</p> <p>„Tea medica“ D.O.O. Podgorica, Zdravstvena - Apotekarska ustanova, Farmaceut u apoteci – upravnica apoteke „Tea Medica 2“ Podgorica 07.04.2014. - 28.08.2014.</p> <p>„Tea medica“ D.O.O. Podgorica, Zdravstvena - Apotekarska ustanova, Farmaceut u apoteci „Tea Medica 2“ Podgorica 09.10.2013. – 07.04.2014.</p> <p>„Tea medica“ D.O.O. Podgorica, Zdravstvena - Apotekarska ustanova, Farmaceut pripravnik u apoteci „Tea Medica 2“ Podgorica 24.05.2013. – 09.10.2013.</p> <p>„Tea medica“ D.O.O. Podgorica, Zdravstvena - Apotekarska ustanova, Farmaceut pripravnik u apoteci „Tea Medica 3“ Bar 08.09.2012. – 24.05.2013.</p> <p>Farmaceutski fakultet Podgorica, saradnik u nastavi na predmetima Farmaceutska tehnologija I i Farmaceutska tehnologija II Akademska 2013/14.</p>
<p>Popis radova</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Goločorbin Kon S, Vojinović A, Lalić-Popović M, Pavlović N, Mikov M. Lekovi „Siročići“. Med Pregl 2013; LXVI (9-10): 373-378. 2. Šoškić M, Vojinović A, Mugoša S, Mikov M.. Hospital use of drugs in Urology Clinic of Clinical Center of Montenegro. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology © 2011 Nordic Pharmacological Society: P283: 148. 3. Vojinović A, Goločorbin Kon S. Poznavanje i upotreba kozmetičkih i dermokokozmetičkih preparata kod stanovnika u Crnoj Gori. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore "Farmacija: juče, danas, sutra". Budva, 12-15. maj 2011. 4. Vojinović A, Šoškić M, Šarkinović E, Potpara Z. Akne: prevalenca i faktori nastanka. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore "Farmacija: juče, danas, sutra". Budva, 12-15. maj 2011. prva nagrada za poster prezentaciju. 5. Vojinović A, Šoškić M, Šarkinović E, Karadžić J, Jovanović Đurašković M, Mugoša S. The structure of drugs in home pharmacies. 2010 FIP Congress in Lisbon (Portugal); Pharmacoepidemiology/Pharmacoeconomics Posters.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
<p>Na službenom jeziku</p>	<p>RAZVOJ FORMULACIJE I POSTUPKA PROIZVODNJE TABLETA PRIMJENOM TEHNOLOGIJE 3D ŠTAMPE POLUČVRSTOM EKSTRUZIJOM: LOSARTAN KAO MODEL SUPSTANCA</p>

Na engleskom jeziku	FORMULATION AND PROCESS DEVELOPMENT FOR TABLET PRODUCTION PROCEDURE USING 3D PRINTING TECHNOLOGY BY SEMI-SOLID EXTRUSION: LOSARTAN AS A MODEL SUBSTANCE
---------------------	---

Objasnenje teme

Tablete su najčešće zastupljen farmaceutski oblik. Proizvodnja tableta je započela razvojem savremenih mašina početkom dvadesetog vijeka, koje su omogućile da se na industrijskom nivou izradi velika količina doziranih jedinica u vremenu. Pored toga, prednost tableta je što je stabilnost ljekovitih supstanci najveća u čvrstom stanju, karakteriše ih jednostavan transport, distribucija i čuvanje. Kao rezultat serijske proizvodnje, proizvodnja tableta sa određenom ljekovitom supstancom je ograničena na jednu ili nekoliko doza (tzv. serijska proizvodnja), odnosno, koristi se princip da jedna doza odgovara svima (engl. *one dose fits all*). Nasuprot tome, savremena saznanja u oblasti farmakogenomike, govore o tome da je pojedinačnu dozu određenog lijeka potrebno prilagoditi potrebama pojedinca, u smislu starosne dobi, pola, rase, genetskog polimorfizma i dr. Izraz „personalizovana medicina“ (PM) je nastao kasnih 1990-ih, ali je uveden u opštu upotrebu u SAD tek deceniju kasnije, kroz *Akt o genomici i personalizovanoj medicini*. Prema ovom aktu, PM je definisana kao bilo koji model kliničke prakse koji koristi genomike i informacije iz porodične istorije za prilagođavanje dijagnostičkih i terapijskih intervencija i poboljšanje ishoda. Jedna od novih disciplina esencijalnih za implementaciju PM je klinička farmakogenomika (PGx), gde se genetičke informacije pacijenta koriste za personalizaciju farmakoterapije. [1] U svjetlu razvoja personalizovane terapije, kao i koncepta četvrte industrijske revolucije i primjene digitalnih tehnologija u proizvodnji lijekova, u poslednjih nekoliko godina se intenzivno radi na razvoju i primjeni tehnologije 3D štampe u proizvodnji personalizovanih lijekova, odnosno lijekova koji bi se izrađivali na zahtjev ljekara, a u skladu sa potrebama pojedinog pacijenta (engl. *Printing on demand*).

Tehnologijom 3D štampe moguće je proizvesti lijek ili medicinsko sredstvo za samo nekoliko minuta. [2] Mogućnost jednostavne i brze proizvodnje može biti korisna u različitim situacijama (štampanje direktno na pacijentu, štampanje u situacijama kada su vrijeme i resursi ograničeni, štampanje lijekova sa nestabilnom ljekovitom supstancom). Primjer koristi 3D štampanja u vanrednim situacijama jeste široka primjena FDM 3D tehnike za štampanje zaštitne opreme i medicinskog pribora u pandemiji virusom Covid-19. [3]

Fleksibilnost 3D štampe prevazilazi ograničenja tradicionalnih postupaka proizvodnje i može omogućiti jednostavnu i jeftinu izradu tzv. personalizovanih „polipilula“, odnosno, tableta sa jednom ili više ljekovitih supstanci (što je posebno značajno za pacijente koji uzimaju više lijekova odjednom) u dozama koje odgovaraju pacijentu, čime će se pojednostaviti primjena terapije, poboljšati komplijansa i smanjiti broj medicinskih grešaka. Kako je moguće štampati slojeve različitim vrstama materijala, osim personalizacije doze, moguće je razviti polipilulu sa kompleksnim profilima oslobađanja ljekovite supstance, gdje svaki sloj pokazuje različito oslobađanje ljekovite supstance.

3D štampa, aditivna proizvodnja (eng. *additive manufacturing* - AM), tehnologija čvrste slobodne forme (eng. *solid-freeform technology* - SFF) i tehnologija brze izrade prototipova (eng. *rapid prototyping*- RP) su sinonimi koji se koriste kao termini za definisanje proizvodnje prototipova, maketa ili fizičkih predmeta pomoću 3D *computer-aided design* (CAD) softvera. [4]

Termin aditivna proizvodnja je bio pogodniji za korišćenje u industriji, dok je termin 3D štampa uglavnom bio povezivan sa samim uređajima, odnosno štampačima. Prve standarde vezano za

terminologiju postavilo je Američko društvo za testiranje i materijale (eng. American Society for Testing and Materials (ASTM) International). [5]

Tehnologija 3D štampe se, nezavisno od vrste tehnologije koja se koristi, sastoji iz sljedećih koraka: kreiranja CAD fajla, konverzije CAD fajla u .STL format, pripreme štampača, proizvodnje predmeta i eventualne dorade dobijenog proizvoda. [4]

U fazi modelovanja, mašina koristi virtuelne nacрте predmeta i obrađuje ih u seriju tankih presjeka koji se koriste sukcesivno. Virtuelni model je identičan fizičkom. Prvi korak je kreiranje CAD dizajna. Zatim se vrši eksportovanje iz CAD dokumenta u format ekstenzije .STL, standardni dokument format za sve RP sisteme u SAD. STL dokumenti su trougaoni prikazi čvrstih modela, predstavljeni jednostavnim koordinatama u tekstualnom formatu. Obično su sačuvani u binarnom formatu kako bi se čuvao slobodan prostor na disku. Nakon kreiranja, .STL dokument se priprema različito za više vrsta RP sistema. Neki sistemi prihvataju direktno .STL, dok ga je za potrebe drugih potrebno obraditi. Predobrada podrazumijeva verifikaciju i rezanje, kao i podešavanje parametara za kontrolu mašine, a vrši se na kompjuteru koji je odvojen od RP sistema u cilju uštede vremena. [6]

Prije štampanja 3D modela iz .STL dokumenta, dokument se mora obraditi pomoću softvera koji se zove „sječkač“, a koji pretvara 3D model u seriju tankih slojeva i kao rezultat nastaje G-kod dokument koji sadrži uputstva za štampač. Neki od dostupnih (eng. *open source*) „sječkač“ programa su: Slic3r, KISSlicer, i Cura. [4] 3D štampač zatim prati instrukcije sa G-koda, čita dizajn i slaže slojeve materijala kako bi izgradio predmet. Svaki sloj, zasnovan na virtuelnom presjeku, spaja se sa prethodnim. Ovom tehnikom mogu se napraviti različiti predmeti razolikih oblika, izgrađeni od raznih materijala (termoplastike, metala, praška, keramike, papira, fotopolimera, tečnosti). [8]

Nakon izvršene preobrade .STL dokument je potrebno sačuvati u novi sječeni format dokumenta, a zatim se novi dokument prebacuje u RP sistem, ručno (disk) ili putem interneta. Proces izgradnje modela započinje nakon što se dokumenti (u finalnim formatima) prebace u RP uređaj. Po završetku modelovanja mora da se sprovede proces post-obrade, koji podrazumijeva uklanjanje napravljenog dijela iz mašine, kao i sve eventualne dodatne korake dorade i finiširanja. Ciklus se završava ukoliko dobijeni dio odgovara zahtjevima. Ukoliko ne, implementiraju se izmjene u CAD dokumentu i ciklus se ponavlja. [6]

Finalna faza je ustvari završna dorada dobijenog predmeta. U mnogom slučajevima, kako bi se osigurala povećana preciznost, mnogo je efikasnije odštampati predmet u većoj veličini u odnosu na onu koja se želi dobiti, upotrebom standardne rezolucije, i zatim ukloniti višak materijala subtraktivnim procesom. [8]

Opisani postupak proizvodnje se smatra pojedinačnom i u potpunosti kompjuterski kontrolisanom procedurom, kojom se izbjegavaju međufaze proizvodnje i opsežan ručni rad. To ujedno predstavlja i jednu od glavnih prednosti 3D štampe u odnosu na konvencionalnu proizvodnju, u pogledu smanjenja utrošenog vremena i troškova razvoja i proizvodnje, obzirom da se svaka željena promjena finalnog proizvoda može postići izmjenama početnog CAD dokumenta. [4]

Uobičajena je klasifikacija AM tehnologija na sedam kategorija:

- Istiskivanje vezivnog sredstva (binder jetting)
- Fotopolimerizacija (vat polymerisation)
- Fuzija praška (powder bed fusion)
- Ektruzija materijala (material extrusion)
- Brizganje materijala (material jetting)
- Direktno energetska taloženje (directed energy deposition)
- Laminacija listova (sheet lamination) [9]

Tema ovog istraživanja je tehnologija ekstruzije polučvrstog sadržaja (eng. *Semisolid extrusion (SSE)*) kojom se materijal selektivno ispušta kroz mlaznice ili otvore (nozle), na ploču štampača (eng. *build plate*) po sistemu sloj po sloj. [4]

Kako bi se tehnologijom 3D štampe polučvrstom ekstruzijom izradila serija čvrstog farmaceutskog oblika, potrebno je izraditi formulaciju optimalne polučvrste konzistencije, sa viskozitetom koji će omogućiti nesmetanu ekstruziju kroz sistem i nanošenje na ploču štampača uz preciznost definisanu dizajnom. Veliki broj parametara utiče na kvalitet izrađenog farmaceutskog oblika i mogućnost izođenja procesa štampe nesmetano. Uz variranje udjela polimera, korišćenje polimera različite rastvorljivosti i sposobnosti bubrenja, dodavanje različitih ekscipijenasa poput plastifikatora i sredstava za podešavanje viskoziteta, biće ispitana mogućnost dobijanja čvrstih farmaceutskih oblika različitih profila oslobađanja. Po dobijanju formulacije koja se može uspješno ekstrudirati i štampati tehnologijom SSE, postoji mogućnost variranja udjela ljekovite supstance, odnosno dobijanje čvrstih farmaceutskih oblika sa različitim rasponom doza, što i predstavlja cilj u personalizovanoj terapiji. Kako se uz softverske izmjene dizajna mogu štampati i različiti oblici sa finim detaljima, ova tehnologija proizvodnje bi mogla povećati komplijansu u pedijatrijskoj populaciji.

Pregled istraživanja

Revoluciju u farmaceutskoj industriji napravila je kompanija Aprelia Pharmaceuticals, kada je za lijek Spritam® (INN: levetiracetam) dobila dozvolu za stavljanje u promet od strane FDA 31.07.2015. godine. Zahtjev za registraciju je klasifikovan od strane FDA kao „new dosage form“. [10] U pitanju su tablete proizvedene SLS tehnologijom 3D štampe (SLS: selektivno lasersko sinterovanje), koje kada se uzimaju sa gutljajem vode postaju orodisperzibilne. Spritam® je prvi lijek farmaceutskog oblika printlete (eng. *Printlets – 3D printed tablets*) odobren od strane FDA. [4]

Najmlada tehnologija 3D štampe u pogledu farmaceutskih formulacija je polučvrsta ekstruzija, obzirom da je njena prva primjena objavljena 2015. godine, kada su napravljene dvosojne tablete guaifenesina sa kontrolisanim oslobađanjem. Jedan sloj je sadržao formulaciju sa trenutnim, a drugi sa odloženim oslobađanjem. U cilju postizanja navedene kombinacije slojeva, odnosno oslobađanja ljekovite supstance, korišćeni su polimeri HPMC 2910 (za trenutno oslobađanje) i HPMC 2208 (za produženo oslobađanje). [11]

Nastavljajući svoj uspjeh, ista grupa istraživača uspjela je istom tehnikom da kreira kompleksnu politabletu koja je sadržala tri ljekovite supstance: nifedipin, kaptopril i glipizid. Politableta se sastojala iz donjeg sloja formulacije kaptoprila, i gornjeg sloja podijeljenog u dva odjeljka, od kojih je jedan sadržao formulaciju sa nifedipinom a drugi formulaciju sa glipizidom. Za štampanje je korišćen 3D štampač RegenHu 3DDiscovery™. [12]

Jedna od studija je pokazala i mogućnost inkorporiranja pet ljekovitih supstanci u printletu odštampanu navedenom tehnikom. [13]

Pomoću MAMII 3D štampača za polučvrstu ekstruziju (Fochif Mechatronics Technology Co., Ltd.) napravljene su gastro-flotirajuće tablete dipiridamola, dizajnirane u cilju izbjegavanja prolaska kroz duodenum do trenutka potpunog rastvaranja formulacije. [14]

Ljekovite supstance sa uskom terapijskom širinom su izazov i u proizvodnji konvencionalnih čvrstih farmaceutskih oblika za peroralnu primjenu. Primjer ove grupe lijekova jeste varfarin, a štampanje personalizovanih orodisperzibilnih filmova sa ovom supstancom je postignuto korišćenjem BioBots 1 (BioBot, USA) EXT 3D štampača. [15]

Izazov u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika predstavljaju i hidrofobni lijekovi. Iz tog razloga, veliki uspjeh predstavlja uspješno štampanje brzo rastvarajućih printleta sa karbamazepinom (eng. *fast dissolving*). Željene karakteristike formulacije omogućene su primjenom hidroksipropil-beta-ciklodekstrina koji kao ekscipijens rastvorljiv u vodi formira

inkluzione i neinkluzione komplekse sa hidrofobnom aktivnom supstancom. [16]
Primjer ljekovite supstance sa visokom dozom (eng. *high load*) u konvencionalnim farmaceutskim oblicima jeste svakako paracetamol. Ova činjenica predstavlja veliki izazov za formiranje polučvrste formulacije sa paracetamolom za polučvrstu ekstruziju. Međutim, dokazana je i mogućnost štampanja personalizovanih printleta sa trenutnim oslobađanjem sa 80% w/w paracetamola u formulaciji sa PVP polimerom. [17]
Printlete sa produženim oslobađanjem odštampane su sa ljekovitom supstancom teofilin, u formulaciji sa polimerom HPMC K4M u koncentraciji 12% w/w, sa fleksibilnim kombinacijama doza, upotrebom posebno prilagođenog (eng. *custom made*) 3D štampača za polučvrstu ekstruziju. [18]
Antikonvulzivi su grupa ljekova čija primjena u terapiji zavisi od interindividualnih varijacija i zahtijeva precizno prilagođeno doziranje. Tablete sa levetiracetamom su odštampane SSE tehnikom u cilju dobijanja dozno-fleksibilnog oblika sa brzim rastvaranjem, na 3D štampaču FoChif Mechatronics Technology Company, Ltd (Shanghai, China), sa visokim procentom preciznosti doziranja. [19]

Cilj i hipoteze

Istraživanje će biti usmjereno na sljedeće ciljeve:

1. Ispitivanje mogućnosti izrade printleta tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču, različitih oblika i dimenzija,
2. Ispitivanje mogućnosti izrade printleta tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču sa širokim rasponom doza ljekovite supstance, odnosno upotrebe dobijenog farmaceutskog oblika u personalizovanoj terapiji,
3. Ispitivanje uticaja procesnih parametara i faktora formulacije na kritične osobine kvaliteta dobijenog čvrstog farmaceutskog oblika i optimizacija istih u cilju dobijanja što kvalitetnijeg preparata.

Na osnovu ovih ciljeva, definisane su sljedeće hipoteze:

H1: Tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču moguće je proizvesti čvrste farmaceutske oblike za peroralnu primjenu različitih oblika i dimenzija, mnogo brže i jednostavnije u odnosu na konvencionalne načine proizvodnje u farmaceutskoj industriji.

H2: Tehnikom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču moguće je proizvesti čvrste farmaceutske oblike za peroralnu primjenu različitih jačina (doza ljekovite supstance), odnosno ova tehnika se može koristiti za izradu čvrstih farmaceutskih oblika za peroralnu primjenu u personalizovanoj terapiji.

H3: Moguće je dokazati povezanost između procesnih parametara i faktora formulacije s jedne, i dobijenih karakteristika kvaliteta proizvedenog oblika s druge strane.

Materijali, metode i plan istraživanja

Za izradu printleta biće korišćen 3D štampač Ultimaker 2+ kojim raspolaže Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izbor ljekovitih supstanci biće zasnovan na njihovim biofarmaceutskim osobinama (prije svega rastvorljivosti), kao i rasponu doza u kojima se lijek primjenjuje. Ekscipijensi će biti odabrani na osnovu literaturnih podataka i zaključaka iz eksperimentalnog karakterisanja različitih formulacija u pogledu postizanja optimalnog viskoziteta za tehnologiju polučvrste ekstruzije.

Planirano je razmatranje sastava formulacije s aspekta postizanja optimalnog viskoziteta i mogućnosti štampanja čvrstog farmaceutskog oblika, kao i optimizacije (poboljšanje osobina kvaliteta) dodavanjem ekscipijenasa ili variranjem udjela ekscipijenasa u formulaciji. Nakon definisanja formulacije biće ispitana mogućnost štampanja printleta različitog oblika i dimenzija (izmjena dizajna uz upotrebu iste formulacije), kao i različitog udjela ljekovite supstance (raspona doza) kako bi se pokazala mogućnost korišćenja u personalizovanoj terapiji. Štampanjem različitih oblika sa finim detaljima može omogućiti povećanje komplijanse, naročito primjenom u pedijatrijskoj populaciji. Tokom postupaka izrade printleta biće ispitivani uticaji parametara procesa (parametara štampača, parametara dizajna, ambijentalnih uslova) i faktora formulacije (viskozitet, protočnost, sposobnost adhezije slojeva, temperatura) na rezultate, odnosno dobijene oblike.

Dobijene printlete će biti ispitane primjenom analitičkih metoda koje se koriste u farmaceutskoj industriji za kontrolu kvaliteta gotovog lijeka, odnosno određivanje sadržaja aktivne supstance i ispitivanje oslobađanja aktivne supstance iz dobijenih oblika (eng. *dissolution test*).

Materijali koji će biti korišćeni u eksperimentalnom radu su:

Losartan kalijum, SR 4604 Galenika – aktivna supstanca
 HPMC – polimer
 PEG (Makrogol) 6000, SR0654 Material, 90000700 Batch, Galenika – plastifikator
 SiO₂, koloidni (Aerosil), SR0334, Merck Group – sredstvo za poboljšanje viskoziteta
 Etanol, koncentrovani – rastvarač
 Prečišćena voda – rastvarač

Kao model aktivne supstance biće odabran losartan kalijum, zbog osobine lakog rastvaranja u vodi (eng. *freely soluble in water*). [20] Potrebno je naglastiti da se razvojem optimalne formulacije, ova aktivna supstanca može zamijeniti i drugim aktivnim supstancama sličnih biofarmaceutskih svojstava.

Kao polimer za polučvrstu formulaciju biće upotrijebljene hidroksi-propil-metil-celuloza (HPMC) različitih viskoziteta koje se koriste u konvencionalnoj farmaceutskoj proizvodnji ljekova za oralnu upotrebu kao stabilizatori suspenzija i emulzija, sredstva za povećanje viskoziteta, vezivna sredstva i ekscipijensi u formulaciji omotača i filmova. Pregledom radova u vezi 3D štampe polučvrstom ekstruzijom utvrđeno je da je HPMC najčešće korišćen polimer za polučvrstu formulaciju. Variranjem vrste HPMC različitog viskoziteta, kao i njihovog udjela, biće određena vrsta i udio HPMC koji su najpogodniji za izradu tableta polučvrstom ekstruzijom. Polietilenglikol (PEG 6000) bi imao ulogu plastifikatora u formulaciji, jer omogućava viskoznoelastična svojstva formulacije koja dovode do ujednačene ekstruzije paste kroz nozlu prilikom štampanja. Variranjem udjela PEG 6000 biće određena optimalna koncentracija koja daje tablete zadovoljavajućih mehaničkih i organoleptičkih karakteristika. U literaturnim podacima koncentracija PEG 6000 od 15% se pokazala optimalnom za navedenje željene karakteristike. [21]

Silicijum-dioksid (SiO_2) će biti dodat kao sredstvo za poboljšanje viskoziteta, u cilju poboljšanja izgleda i vjerodostojnosti odštampanog oblika. U naučnim radovima navedene su formulacije sa udjelom SiO_2 od 0.5% do 2%. [22] Štampanjem probnih formulacija sa SiO_2 koncentracije 1% primijećena je bolja ekstruzija, preciznije štampanje i bolja održivost strukture odštampanog oblika, u odnosu na formulacije bez navedenog ekscipijensa. U toku istraživanja će biti ispitana optimalna koncentracija.

Kao rastvarač za aktivnu supstancu i ekscipijense biće korišćena smješa koncentrovanog etanola i prečišćene vode (V/V), koja se prilikom isprobavanja različitih vehikuluma (sa prečišćenom vodom, smješa etanol-voda u različitim zapreminskim odnosima) pokazala kao najbolja za rastvaranje HPMC, a probna formulacija sa ovim rastvaračem je imala najbolja ekstruziona svojstva. U zavisnosti od odabira vrste HPMC biće variran odnos rastvarača u smješi. Takođe, naučni radovi podržavaju ovaj odabir. [23]

Planirani sastav formulacije

Supstanca	Maseni udio u formulaciji (%)
Losartan kalijum	Variranje (raspon doza po tableti 10-100mg)
HPMC	Variranje u zavisnosti od viskoziteta
PEG 6000	Variranje (mehanička i organoleptička svojstva tablete)
SiO_2	0.5-2%
Etanol (konc.) – prečiš. voda (V/V)	Variranje udjela rastvarača u smješi

U cilju ispitivanja mogućnosti 3D štampanja polučvrstom ekstruzijom isprobana je formulacija sa masenim udjelom losartana 10%, HPMC viskoziteta 4500 udjela 5%, PEG 6000 udjela 15%, SiO_2 udjela 1% i smješom rastvarača etanol-voda (9:1 V/V).

Planirani postupak dobijanja formulacije i štampanja

U hemijskoj čaši biće odmjerena potrebna količina rastvarača (smješa etanol-voda), koja će zatim biti prenijeta na magnetnu mješalicu. Pri temperaturi od oko 35 stepeni i brzini obrtaja 2, biće rastvorena prvo odmjerena količina ljevakovite supstance, zatim PEG 6000 i SiO_2 . Brzina obrtaja će nakon dodavanja SiO_2 biti povećana na 3 zbog povećanja viskoziteta, i na kraju će biti dodata u manjim porcijama odmjerena količina HPMC. U cilju sprečavanja isparavanja rastvarača, hemijska čaša će biti poklopljena sahatnim staklom. Pripremljeni rastvor će biti ostavljen na sobnoj temperaturi desetak minuta kako bi se uklonilo eventualno prisustvo mjehurića od miješanja i završio postupak geliranja.

Biće ispitan uticaj sljedećih procesnih parametara na štampanje: promjer nozle, temperatura nozle, temperatura ploče štampača, brzina protoka, brzina štampanja, šablon štampanja (eng. *pattern*). Najbolja kombinacija parametara na osnovu probnih formulacija je navedena u daljem tekstu.

Topla formulacija će biti prenijeta u špric za ekstruziju i špric će biti postavljen u predviđeni prostor štampača. Planirano je postavljanje nozle promjera 0.8mm.

Proces štampanja biće sproveden pri sljedećim parametrima štampača: temperatura nozle 80°C (temperatura niža od temperature topljenja ljekovite supstance), temperatura ploče 25°C (sobna temperatura), protok (flow) 220% (u cilju bolje ekstruzije formulacije).

3D dizajn će biti napravljen pomoću programa Tinkercad. Početni dizajn će biti oblika pravougaonika zaobljenih ivica, dimenzija 20mm x 12mm x 4mm. Tablete će biti odštampane u 3 sloja.

Pomoću programa Ultimaker Cura 4.13.1 (program „sjekač“ .STL dokumenta) biće podešeni sljedeći parametri i generisan gcode:

- Visina sloja (eng. *Layer Height*)
- Gornja/Donja debljina (eng. *Top/Bottom Thickness*)
- Godnji/Donji slojevi (eng. *Top/Bottom Layers*)
- Gustina ispunjavanja (eng. *Infill Density*)
- Šablon štampanja (eng. *Infill Pattern*)
- Brzina štampanja (eng. *Print Speed*)
- Brzina kretanja nozle (eng. *Travel Speed*)
- Brzina štampanja prvog sloja (eng. *Initial Layer Speed*)
- Brzina fena štampača (eng. *Fan Speed*)
- Tip adhezije na ploči štampača (eng. *Build Plate Adhesion Type*)
- Koristiti adaptivne slojeve (eng. *Use Addaptive Layers*)

Visinu, debljinu i broj gornjeg/donjeg sloja, program sam preračunava na osnovu zadatog dizajna (oblik i dimenzije) kao i promjera otvora odabrane nozle.

Vrijednosti parametara Gustina ispunjavanja (eng. *Infill Density*) i Šablon štampanja (eng. *Infill Pattern*) su na osnovu iskustava korisnika štampača Ultimaker na internetu od velikog značaja. Vrijednosti brzine štampanja i brzine kretanja nozle su zastupljene u većini radova o 3D štampi polučvrstom ekstruzijom. Brzina štampanja prvog sloja će biti postavljena u manjoj vrijednosti od brzine štampanja ostalih slojeva kako bi se osigurala ujednačenost prvog sloja koji je noseći, i time omogućila čvrsta struktura željenog oblika.

Brzina fena štampača (eng. *Fan Speed*) će biti podešena na najveću moguću vrijednost kako bi se odštampali slojevi što brže sušili i time se omogućila bolja adhezija svakog sljedećeg sloja.

Parametri „Tip adhezije na ploči štampača“ (eng. *Build Plate Adhesion Type*) i „Koristiti adaptivne slojeve“ (eng. *Use Addaptive Layers*) će biti isključeni, na osnovu iskustava korisnika štampača Ultimaker na internetu.

Dobijene tablete će biti ispitane u pogledu: izgleda, dimenzija, mehaničkih karakterisitka, raspadljivosti i brzine rastvaranja ljekovite supstance iz tableta.

Pored pomenutog dizajna, biće ispitana mogućnost štampanja printleta ovalnog oblika i oblika trougla, uz smanjenje dimenzija. Takođe, biće ispitan uticaj promjene dizajna na proces štampanja, kao i da li je i koje parametre potrebno izmijeniti u odnosu na prvobitno postavljene. Dalje, biće odštampane printlete sa različitim udjelom aktivne supstance koje bi na osnovu dobijene mase printleta i rezultata određivanja sadržaja aktivne supstance iznosile 10mg, 15mg, 20mg, 75mg i 100mg.

Komercijalno su dostupni lijekovi INN losartan (ljekovita supstanca losartan u obliku kalijumove ili natrijume soli) u dozama od 50mg i 100mg (Lorista, proizvođač Krka, Slovenija; Lotar, proizvođač Alkaloid, Severna Makedonija). Istraživanjem će biti ispitana mogućnost proizvodnje manjih doza koje bi bile podesne za pedijatrijsku populaciju ili njihovim kombinovanjem se mogle dobiti doze između 10 i 100mg.

Početna ispitivanja printleta oblika zaobljenog pravougaonika

Izmjerena je masa svih šest printleta na analitičkoj vagi:

m ₁	0.7353g
m ₂	0.6663g
m ₃	0.7274g
m ₄	0.5975g
m ₅	0.6334g
m ₆	0.6848g
Sr. Vrij.	0.674117
Odstupanje	0.053452

Dobijene su printlete približno iste mase, iz čega se može zaključiti da je štampanje probne formulacije dovoljno precizno za dalji nastavak istraživanja, prema zadatom planu.

Tri printlete približne mase će biti upotrijebljene za test određivanja sadržaja aktivne supstance, a tri preostale za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance (eng. *dissolution test*).

Određivanje sadržaja aktivne supstance

Tablete će biti rastvarane pojedinačno u hemijskoj čaši sa 40ml prečišćene vode zagrijane na temperaturi od 30°C, na magnetnoj mješalici. Nakon potpunog rastvaranja, sadržaj će biti filtriran u normalni sud od 100ml i dopunjen do crte prečišćenom vodom. Za dobijanje uzoraka će biti urađeno razblaživanje dobijenih rastvora 1:100

Sadržaj, odnosno količina aktivne supstance u rastvoru, će biti određen spektrofotometrijskom analitičkom metodom, na UV-Vis spektrofotometru Evolution 300, Thermo Fisher Scientific, Cambridge, UK, kojim raspolaže Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na talasnoj dužini 250nm (na kojoj se detektuje aktivna supstanca losartan kalijum).

Ispitivanje brzine rastvaranja (oslobađanja) ljekovite supstance iz tableta (engl. *dissolution test*)

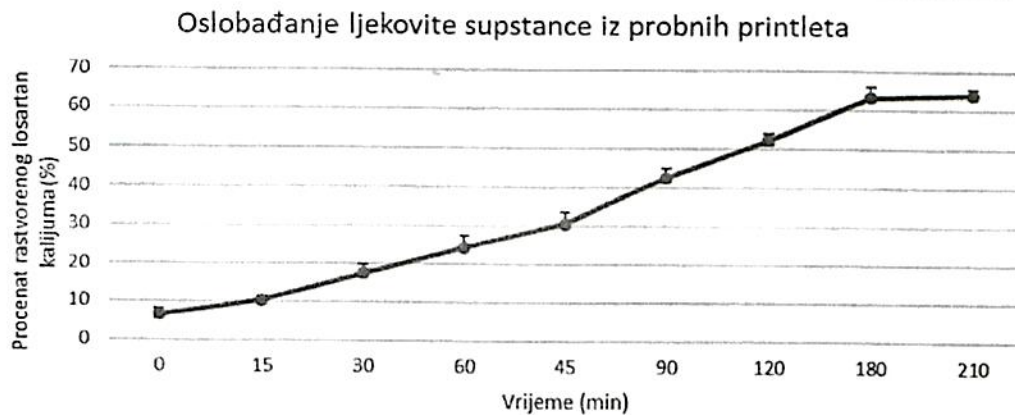
Za ispitivanje brzine rastvaranja aktivne supstance iz printleta biće korišćen aparat ERWEKA GmbH Germany, Dissolution Tester Erweka DT 600, sa rotirajućim lopaticama, kojim raspolaže Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Zapremina medijuma (prečišćena voda) će biti 500ml, temperatura medijuma 37°C, brzina obrtaja 100 o/min. Uzorci od 4ml biće uzimani na 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 i 210 minuta, bez nadoknade medijuma.

Određivanje kinetike oslobađanja ljekovite supstance iz tableta

Dobijeni profili brzine oslobađanja ljekovite supstance biće uklapani u matematičke modele nultog, prvog reda, Higuchi-jev kinetički model oslobađanja i Krossmayer-Peppas-ov model oslobađanja. Na osnovu dobijenih kinetičkih parametara biće definisan primarni mehanizam oslobađanja ljekovite supstance (difuzija, erozija ili kombinacija difuzije i erozije).

Urađeno je preliminarno ispitivanje oslobađanja aktivne supstance sa dobijenim probnim printletama u cilju posmatranja toka samog ispitivanja i dobijanja primarnih zaključaka važnih za dalji tok istraživanja.

Profil oslobađanja probnih printleta je prikazan na sljedećem grafiku:



Slika 1. Profil oslobađanja printleta dobijenih iz probne formulacije (podaci iz preliminarnih istraživanja)

Primijećeno je kontinuirano oslobađanje aktivne supstance iz dobijenih farmaceutskih oblika.

Plan daljeg istraživanja

Potrebno je poređenjem rezultata ispitivanja više serija printleta (različitih oblika i dimenzija) utvrditi sadržaj aktivne supstance i objasniti eventualna odstupanja. Biće definisan profil oslobađanja ljekovite supstance iz dobijenih printleta, i ispitan uticaj odabira polimera na oslobađanje aktivne supstance iz farmaceutskog oblika, kao i uticaj procesnih parametara. Planirano je štampanje više različitih oblika i dimenzija, sa različitim rasponom doza. Takođe, biće urađeno poređenje oblika dobijenog postupkom 3D štampe sa komercijalno dostupnim/originalnim lijekom (INN losartan), u pogledu karakteristika kvaliteta gotovog lijeka, kao što su sadržaj, raspadljivost, čvrstina, friabilnost i brzina oslobađanja aktivne supstance.

Očekivani naučni doprinos

Nakon dobijenih rezultata iz ovog istraživanja očekuje se po prvi put u svijetu proizvodnja čvrstog farmaceutskog oblika za peroralnu primjenu sa aktivnom supstancom losartan kalijum, tehnologijom polučvrste ekstruzije na 3D štampaču Ultimaker 2+, u jačinama (dozama ljekovite supstance) koje nisu komercijalno dostupne konvencionalnim načinima proizvodnje u farmaceutskoj industriji. Time bi bila omogućena proizvodnja manjih serija, na zahtjev ljekara, za ciljanog pacijenta, uključujući pedijatrijsku populaciju. Štampanjem različitih oblika, finih detalja omogućila bi se bolja komplijansa, a dobijanjem različitih profila oslobađanja stvara se mogućnost izrade tzv. polipilula ili politableta kombinacijom slojeva sa trenutnim i produženim oslobađanjem. Uz mogućnost štampanja višeslojnih printleta, stvara se mogućnost kombinovanja više ljekovitih supstanci. Poznata je kombinacija losartana sa hidrohloriazidom (Lorista H, proizvođač Krka, Slovenija). Mogućnosti za upotrebu tehnologije polučvrste ekstruzije na 3D štampaču su brojne, a ovo istraživanje može dati doprinos njihovom ostvarivanju.

Spisak objavljenih radova kandidata

1. Goločorbin Kon S, Vojinović A, Lalić-Popović M, Pavlović N, Mikov M. Lekovi „Siročići”. Med Pregl 2013; LXVI (9-10): 373-378.

2. Šoškić M, Vojinović A, Mugoša S, Mikov M.. Hospital use of drugs in Urology Clinic of Clinical Center of Montenegro. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* © 2011 Nordic Pharmacological Society: P283: 148.
3. Vojinović A, Goločorbin Kon S. Poznavanje i upotreba kozmetičkih i dermokozmetičkih preparata kod stanovnika u Crnoj Gori. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore "Farmacija: juče, danas, sutra". Budva, 12-15. maj 2011.
4. Vojinović A, Šoškić M, Šarkinović E, Potpara Z. Akne: prevalenca i faktori nastanka. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore "Farmacija: juče, danas, sutra". Budva, 12-15. maj 2011. prva nagrada za poster prezentaciju.
5. Vojinović A, Šoškić M, Šarkinović E, Karadžić J, Jovanović Đurašković M, Mugoša S. The structure of drugs in home pharmacies. 2010 FIP Congress in Lisbon (Portugal); Pharmacoepidemiology/Pharmacoeconomics Posters.

Popis literature

1. Babic N. Klinička farmakogenomika i koncept personalizovane medicine. *Journal of Medical Biochemistry*. 2012;31(4):281-286.
2. Srail JS, Badman C, Krumme M, Futran M, Johnston C. Future supply enabled by continuous opportunities and challenges. *J Pharm Sci*. 2015 Mar;104(3):840-849.
3. Mwema FM, Akinlabi ET. Basics of Fused Deposition Modelling (FDM). *Fused Deposition Modeling*. 2020 May;30:1-15.
4. Basit AW, Gaisford S. *3D Printing of Pharmaceuticals*, Springer, 2018.
5. ASTM, Standard terminology for additive manufacturing technologies, 2012.
6. Cooper K, *Rapid Prototyping Technology: Selection and Application*, CRC Press, 2011.
7. Gokhare VG, Raut DN, Shinde DK, A Review paper on 3D-Printing Aspects and Various Processes Used in the 3D-Printing. *International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT)*. 2017 June;6(06):2278-0181.
8. Pirjan A, Petroșanu DM. The impact of 3d printing technology on the society and economy. *Romanian Economic Business Review, Romanian-American University*. 2013 Dec;7(2):360-370.
9. Sames W, Frederick A, Pannala S, Dehoff RR, Babu SS. The metallurgy and processing science of metal additive manufacturing. 2016 June;61(5):315-360.
10. Dunn WH, FDA Center for drug evaluation and research. Summary Review application number 207958Orig1s000: 2015 July (citirano 30.05.2023.). Dostupno na https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000SumR.pdf.
11. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Roberts CJ. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014 Jan;461(1):105-11.
12. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015 Oct;494(2):643-50.
13. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015 Nov;217:308-14.
14. Li Q, Guan X, Cui M, Zhu Z, Chen K, Wen H, et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018 Jan;535(1-2):325-32.
15. Sjöholm E, Sandler N. Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019 June; 564:117-123, ISSN 0378-5173
16. Conceicao J, Farto-Vaamonde X, Goyanes A, Adeoye O, Concheiro A, Cabral-Marques H, Sousa Lobo JM, Alvarez-Lorenzo C. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin-based fast

- dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing. Carbohydrate Polymers. 2019 Oct;221:55-62, ISSN 0144-8617.
17. Khaled SA, Alexander MR, Wildman RD, Wallace MJ, Sharpe S, Yoo J, Roberts CJ. 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. International Journal of Pharmaceutics. 2018 Mar;538(1-2):223-230, ISSN 0378-5173.
18. Cheng Y, Qin H, Acevedo NC, Jiang X, Shi X. 3D printing of extended-release tablets of theophylline using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) hydrogels. International Journal of Pharmaceutics. 2020 Dec;591:119983.
19. Cui M, Li Y, Wang S, Chai Y, Lou J, Chen F, Li Q, Pan W, Ding P. Exploration and Preparation of a Dose-Flexible Regulation System for Levetiracetam Tablets via Novel Semi-Solid Extrusion Three-Dimensional Printing. J Pharm Sci. 2019 Feb;108(2):977-986.
20. European Pharmacopoeia, 11th Ed., 2022. Strasbourg: Council of Europe. 11, 3260-3262.
21. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J. Optimization of semisolid extrusion (pressure-assisted microsyringe)-based 3D printing process for advanced drug delivery application. Annals of 3D Printed Medicine. 2021;2:100008
22. Zhang B, Teoh XY, Belton P, Gleadall A, Bibb R, Sheng Q. The development of hypromellose based semisolid 3D printing inks for drug delivery. Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine Trans. 2021 Sept;3(1):Article ID 541'
23. Panraksa P, Udomsom S, Rachtanapun P, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. Hydroxypropyl Methylcellulose E15: A Hydrophilic Polymer for Fabrication of Orodispersible Film Using Syringe Extrusion 3D Printer. Polymers. 2020 Nov; 12(11):2666.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	prof. dr Svetlana Ibrić	<i>S. Ibrić</i>
Drugi mentor	/	/
Doktorand	Aleksandra Ljumović	<i>Aleksandra Ljumović</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,

Ime i prezime doktoranda

Aleksandra Ljumović