

MEDICINSKI**FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA

CRNA GORA

Tel: +382 20 246 651

Fax: +382 20 243 842

url: www.medf.ucg.ac.me

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.medf.ucg.ac.me

E-mail: infomedf@ac.me

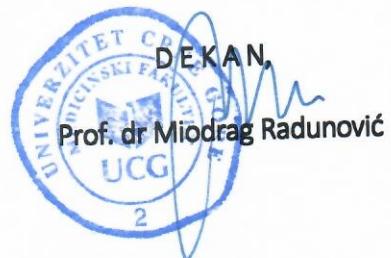
Broj: 270/11-1
Podgorica, 05.09.2020 godine

**UNIVERZITET CRNE GORE
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE
SENATU**

Poštovani,

U prilogu dostavljamo D1 obrazac (ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata) sa propratnom dokumentacijom za kandidata dr pharm Gordana Boljević.

S poštovanjem,



UNIVERZITET CRNE GORE

MEDICINSKI FAKULTET

Broj: 270/11

Podgorica, 04.02.2020. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015. godine Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine, donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr pharm Gordane Boljević, broj: 1809/3 od 20.12.2019.godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „Primjena odabranih tehnika 3D štampe u izradi tableta za personalizovanu terapiju“ i kandidata dr pharm Gordana Boljević.
3. Odluku Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke, i novi obrazac Prijave radnog naziva doktorske teze (obrazacPD) broj: 1809/4 od 20.12.2019. godine, dostavlja se Centru za doktorske studije, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr pharm Gordana Boljević podnijela je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom "Primjena tehnika stereolitografije i selektivnog laserskog sinterovanja u izradi tableta za personalizovanu terapiju," dana 12.09.2019. godine (broj prijave: 1809).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 11.11.2019.godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje dr pharm Gordane Boljević, u sastavu Prof. dr Zorica Potpara, Prof. dr Svetlana Ibrić i prof. dr Jelena Đuriš.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate istraživački program, dana 10.12.2019. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1809/3 od 20.12.2019. godine i predložila izmjenu naslova i to: „Primjena odabranih tehnika 3D štampe u izradi tableta za personalizovanu terapiju,” koju je kandidatkinja prihvatile i dostavila novi obrazac prijave teme broj:1809/4 od 20.12.2019.godine (obrazac PD).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1809/3 od 20.12.2019. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr pharm. Gordana Boljević
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	11/17
Podaci o magistarskom radu	/

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku	Primjena odabranih tehnika 3D štampe u izradi tableta za personalizovanu terapiju
Na engleskom jeziku	Application of selected 3D printing techniques in the manufacture of tablets for personalized therapy
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	04.02.2020.
Naučna oblast doktorske disertacije	Farmaceutska tehnologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet (studijski program Farmacija)	

A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Javna odbrana polaznih istraživanja doktorske disertacije kandidatkinje dr pharm. Gordane Boljević održana je 10.12.2019. godine u maloj Sali Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, sa početkom u 11.00 časova, pred Komisijom u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Potpara, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik Komisije)
2. Prof. dr Svetlana Ibrić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (mentor)
3. Prof. dr Jelena Đuriš, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (član Komisije)

U uvodnom dijelu tridesetominutnog izlaganja kandidatkinja je dala obrazloženje predložene teme i izložila najvažnije do sada ostvarene rezultate u oblasti istraživanja. Nakon toga kandidatkinja je upoznala Komisiju sa planiranim prvcima istraživanja u nastavku rada na disertaciji, definisala hipoteze koje će biti provjerene tokom rada na izradi disertacije, izložila istraživački program, ciljeve i metodologiju rada.

Nakon izlaganja kandidatkinje, članovi Komisije su dali komentare, sugestije za nastavak rada i postavili pitanja na koje je kandidatkinja uspješno odgovorila. Na kraju odbrane Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja uspješno odbranila polazna istraživanja doktorske disertacije.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Savremeni trendovi u razvoju tehnika 3D štampe omogućavaju prilagođavanje terapije individualnim potrebama pacijenta, što predstavlja izazov za formulaciju i proces izrade/proizvodnje takvih preparata. Predložena tema doktorske disertacije pružiće značajan doprinos ovakvim istraživanjima, u smislu odabira odgovarajućih tehnika 3D štampe za različite ljekovite supstance i ekscipijense koji omogućavaju primjenu potrebne doze, kao i željene brzine rastvaranja ljekovite supstance. Istraživanja u oblasti 3D štampe ljekova su izuzetno aktuelna te će predložena tema dati značajan doprinos naučnoj zajednici u boljem razumijevanju i potencijalnoj primjeni odabranih tehnika 3D štampe.

B2. Cilj i hipoteze

Istraživanja u okviru teze biće usmjerena ka četiri cilja:

1. Izrada tableta primjenom odabranih tehnika 3D štampe, sa širokim rasponom doza ljekovite supstance.
2. Ispitivanje pogodnosti njihove primjene u personalizovanoj terapiji.
3. Ispitivanje uticaja procesnih faktora i faktora formulacije na kritične atribute kvaliteta farmaceutskog preparata.
4. Optimizacija sastava formulacije i parametara štampanja, u cilju dobijanja preparata željenih karakteristika.

Na osnovu navedenih ciljeva, kao polazna tačka istraživanja definisane su sledeće hipoteze:

H1: Tehnike 3D štampe poput stereolitografije, selektivnog laserskog sinterovanja i modelovanja fuzionim deponovanjem, se mogu uspješno primijeniti u izradi čvrstih peroralnih oblika dizajniranih u skladu sa potrebama pojedinačnog pacijenta.

H2: Primjenom odabranih tehnika 3D štampe moguće je izraditi preparate različitih oblika i dimenzija koji će sadržati različitu dozu ljekovite supstance u kratkom vremenskom periodu, za razliku od konvencionalnih, komercijalno dostupnih preparata.

H3: Moguće je uspostaviti korelaciju između procesnih faktora, faktora formulacije i osobina izrađenog preparata.

B3. Metode i plan istraživanja

Za izradu printleta biće korišćeni 3D štampači kojima raspolaže Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izbor ljekovitih supstanci biće zasnovan na njihovim biofarmaceutskim karakteristikama, dok će ekscipijensi biti izabrani u skladu sa odgovarajućom tehnikom 3D štampe. Planirano je da se istraživanja obave u dvije faze:

- 1) U prvoj fazi istraživanja biće razmotren sastav formulacije, odnosno biće procijenjen uticaj različitih ekscipijenasa na osobine dobijenih printleta. Dalje, biće ispitana mogućnost izrade printleta različitog oblika i dimenzija, kao i mogućnost inkorporiranja korigensa mirisa i ukusa u printlete, što do sada još nije ispitivano, a što može biti značajan faktor koji će doprijenijeti boljoj komplijansi, prevashodno kod pedijatrijskih pacijenata. Takođe, biće ispitani procesni parametri (brzina štampanja, debljina slojeva, vrijeme ekspozicije prvog sloja, vrijeme ekspozicije ostalih slojeva, broj baznih slojeva, itd.) koji utiču na uspješnost procesa štampanja.
- 2) U drugoj fazi će dobijene printlete biti okarakterisane primjenom sledećih metoda:

- ispitivanje variranja mase i određivanje sadržaja (ujednačnost doziranja);
- određivanje dimenzija i mehaničkih karakteristika printleta;
- polarizaciona i skenirajuća elektronska mikroskopija uzoraka;
- ispitivanje brzine rastvaranja ljekovitih supstanci;
- diferencijalna skenirajuća kalorimetrija;
- difrakcija X-zraka na čvrstom uzorku;
- infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom (FTIR).

B4. Naučni doprinos

Očekuje se da će rezultati istraživanja ove doktorske disertacije omogućiti razvoj formulacije pogodne za izradu tableta odabranim tehnikama 3D štampe za ljekovite supstance različitih biofarmaceutskih karakteristika. Na osnovu razvijenih formulacija biće moguća izrada tablete „na zahtjev“ ljekara, u cilju individualizacije terapije, smanjenja mogućih neželjenih efekata, preveniranja izostanak terapijskog dejstva i poboljšanja komplijanse, što je naročito značajno kod odabralih grupa pacijenata (pedijatrijskih i gerijatrijskih). Na osnovu rezultata dobijenih karakterizacijom printleta biće moguće ustanoviti potencijalne interakcije između ljekovite supstance i ekscipijenasa, čime bi se proširila znanja o postojećim tehnikama 3D štampanja. Takođe, biće sagledan i uticaj navedenih tehnika 3D štampe na brzinu rastvaranja različitih ljekovitih supstanci. Sve navedeno će omogućiti bolje razumijevanje primjena tehnike 3D štampe u izradi ljekova, i doprinijeti razvoju novih pristupa u individualizaciji terapije.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja predložene doktorske disertacije biće obavljena na Katedri za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u okviru saradnje sa Medicinskim fakultetom Univerziteta Crna Gora – studijski program Farmacija.

Svi potrebni materijali i oprema su kandidatu na raspolaganju, te je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu polaznih istraživanja kandidatkinje Gordane Boljević.

Stoga Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobren nastavak rada na doktorskoj disertaciji.

Prijedlog izmjene naslova

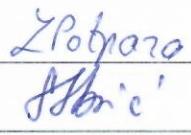
Komisija predlaže da se naslov doktorske disertacije izmjeni iz „Primjena tehnika stereolitografije i selektivnog laserskog sinterovanja u izradi tableta za personalizovanu terapiju“ u: „Primjena odabranih tehnika 3D štampe u izradi tableta za personalizovanu terapiju“. Izmjena se predlaže zbog mogućnosti uključivanja i drugih tehnika 3D štampe (*Fused deposition modelling*, FDM) pored već navedenih, s obzirom da su se u međuvremenu stvorile tehničke mogućnosti za primjenu FDM tehnike na Katedri za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

Planirana odbrana doktorske disertacije

Prvi kvartal 2021. godine

Izdvojeno mišljenje

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 Zorica Potpara Univerzitet Crne Gore, Crna Gora			
Prof. dr Svetlana Ibrić Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, R. Srbija			
Prof. dr Jelena Đuriš Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, R. Srbija			
U Podgorici, (navesti datum)			
MP	 		
2			

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Zorica Potpara Univerzitet Crne Gore, Crna Gora	1. Prokomentarisati da li su u literaturi opisani rezultati kliničkih studija, odnosno <i>in vivo</i> ispitivanja 3D štampnih printleta na ljudima. 2. Ukoliko jesu, šta su pokazala istraživanja?
Prof. dr Svetlana Ibrić Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, R. Srbija	1. Koji 3D štampači su korišćeni u preliminarnim eksperimentalnim istraživanjima? 2. Razmotriti mogućnost primjene tehničke fuzionog deponovanja u 3D štampi printleta.
Prof. dr Jelena Đuriš Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, R. Srbija	1. Razmotriti izbor potencijalnih ljekovitih supstanci za formulaciju i izradu printelta različitim tehnikama 3D štampe. 2. Prokomentarisati izbor ekscipijenasa u odnosu na izbor tehnike 3D štampe printleta.
(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)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr pharm. Gordana Boljević
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	11/17
Ime i prezime roditelja	Budislav i Zdenka Boljević
Datum i mjesto rođenja	27.11.1989. godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Bulevar Vojvode Stanka Radonjića br. 57, Podgorica
Telefon	067/205-645
E-mail	gordana.boljevic@t-com.me; gordana.boljevic@calims.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<ul style="list-style-type: none"> - oktobar 2017. i dalje - Doktorske studije, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Studijski program Farmacija - septembar 2008. – jul 2013. – Farmaceutski fakultet, Podgorica, Univerzitet Crne Gore, srednja ocjena A (9.99) - 2004. – 2008. - Gimnazija Slobodan Škerović, Podgorica, Prirodno-matematički smjer, Diploma „Luča A“
Radno iskustvo	<ul style="list-style-type: none"> - oktobar 2015. – danas – Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore, Sektor za ljekove i medicinska sredstva, Odjeljenje za izdavanje dozvola za stavljanje lijeka u promet - septembar 2013. – danas – Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Podgorica, Saradnik u nastavi na predmetima Farmaceutska tehnologija III i Osnovi industrijske farmacije - avgust 2013. – oktobar 2015. – PZU „Apoteka Petanović“, Podgorica – odgovorni farmaceut
Popis radova	<ul style="list-style-type: none"> - G. Boljević, M. Madžarević, I. Adamov, Z. Potpara, S. Ibrić: The effect of the tablets thickness and the type of photoinitiator on atomoxetine dissolution rate from SLA 3DP tablets. 8th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Cesme, Izmir, Turkey, october 2019. - M. Krkobabić, Đ. Medarević, G. Boljević, Lj. Solomun, S. Ibrić: Mannitol's role in forming pores in printlets produced by stereolithography. Third Congress of Pharmacists of Montenegro, Budva, Montenegro, may 2019. - M. Rolevski, B. Kučević, G. Boljević, S. Mugoša and M. Mikov: Potentially inappropriate medication use in the elderly in Montenegro. 18th Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society (APHAR), Vienna, Austria, september 2012.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Primjena odabranih tehnika 3D štampe u izradi tableta za personalizovanu terapiju

Na engleskom jeziku

Application of selected 3D printing techniques in the manufacture
of tablets for personalized therapy**Obrazloženje teme**

3D štampanje je aditivna tehnologija proizvodnje pomoću koje se objekati formiraju od materijala koji se nanose u slojevima, na osnovu digitalnih modela (1). Odskora, 3D štampanju je pažnju počela da posvećuje i farmaceutska industrija, prvenstveno zbog revolucije koju je ova tehnologija uvela u pogledu personalizovanog doziranja i izrade farmaceutskih oblika specifičnih oblika i dimenzija, što najbolje potvrđuje primjer prvog lijeka proizvedenog pomoću 3D štampača odobrenog od strane američke Agencije za hranu i ljekove (*Food and Drug Administration, FDA*) avgusta 2015. godine (2).

Neke od najčešće korišćenih tehnika 3D štampanja jesu stereolitografija (SLA), selektivno lasersko sinterovanje (SLS) i modelovanje fuzionim deponovanjem (FDM).

SLA je tehnika u kojoj upotreba lasera omogućava očvršćavanje fotopolimerizujućeg rastvora u kome se nalazi ljekovita supstanca. Glavna prednost SLA tehnike je ta što je grijanje minimizirano tokom štampanja, što je čini pogodnjom za proizvodnju ljekova koji sadrže termolabilne ljekovite supstance (3).

Kod SLS tehnike, polazna sirovina je smješta praškova, koja sadrži aktivnu supstancu. Tokom procesa štampanja, snop lasera usmjerava se tako da crta određeni, zadani oblik na površini i sinteruje čestice praška unutar granica predmeta. U poređenju sa drugim 3D tehnikama, SLS proizvodi objekte veće rezolucije zbog veće preciznosti lasera.

FDM tehnika zasniva se na ekstruziji materijala (vlakna polimera koja sadrže ljekovitu supstancu) u tanke slojeve koji očvršćavaju odmah nakon ekstruzije iz mlaznice. Na ovaj način trodimenzionalni objekat se formira u roku od nekoliko minuta. S obzirom da su sirovina za štampu ekstrudirana vlakna polimera, moguće je prije ekstruzije napraviti čvrstu disperziju lijeka i polimera, i na taj način stampati različite farmaceutske oblike sa inkorporiranim ljekovitom supstancom.

Tradicionalno, tablete se industrijski proizvode u jednoj ili nekoliko jačina, koje su se pokazale pogodnim kod većine pacijenata. Međutim, poznato je da na istu dozu lijeka ne reaguju jednakim svim pacijentima, što može biti posljedica razlika u genetskom profilu pacijenta, stanju bolesti, polu, starosnoj dobi, tjelesnoj težini itd. Razumijevanje ovih karakteristika naglašava potrebu za personalizovanom medicinom, koja podrazumijeva prilagođavanje terapije pacijentima u zavisnosti od njihovih individualnih karakteristika i potreba. Stoga su sve češći zahtjevi prema farmaceutskoj industriji za razvoj formulacija „skrojenih“ prema potrebama pojedinačnih pacijenata, a kao jedna od mogućnosti u ostvarenju tog cilja vidi se upravo primjena tehnologije 3D štampanja, na način što će omogućiti proizvodnju malih serija ljekova prilagođenih individualnim karakteristikama i potrebama pacijenata.

Pregled istraživanja

Odobrenje prvog lijeka proizведенog pomoću 3D štampača od strane američke Agencije za hranu i ljekove (*Food and Drug Administration, FDA*) bio je podsticaj brojnim istraživačkim

grupama da se bave ispitivanjem pogodnosti primjene tehnologije 3D štampe u personalizovanoj medicini.

Farmaceutski oblici koji su do sada proizvedeni upotrebom 3D stampača su sledeći (4):

1. Tablete sa trenutnim oslobađanjem ljekovite supstance (5)
2. Orodisperzibilni filmovi (6)
3. Flotirajući sistemi za isporuku ljekova (7)
4. Tablete sa produženim oslobađanjem ljekovite supstance
5. Tablete sa pulsnim oslobađanjem ljekovite supstance (8)
6. Tablete sa dvofaznim načinom oslobađanja ljekovite supstance (9)
7. Višekomponentni čvrsti farmaceutski oblici (10)
8. Orodisperzibilne tablete
9. Gastrorezistentne tablete
10. Tablete sa modifikovanim oslobađanjem koje oslobađaju ljekovitu supstancu kinetikom nultog reda
11. Formulacije zasnovane na nanokapsulama (11)

Oralni čvrsti farmaceutski oblici koji se dobijaju primjenom tehnologije 3D štampanja se nazivaju "printlete" (12).

Wang i saradnici su prvi ispitivali potencijal primjene SLA 3D tehnike u formulaciji tableta sa modifikovanim oslobađanjem, koristeći paracetamol i 4-aminosalicilnu kiselinu kao model aktivne supstance (13). Za pripremu fotoreaktivnog rastvora upotrijebljena je smješa PEGDA i PEG300, koji su pomiješani u odnosima 9:1, 6.5:3.5 i 3.5:6.5 (v/v). PEGDA je korišćen kao fotopolimerizujući monomer, dok je uloga PEG300 bila da modifikuje gustinu povezivanja monomera. Kao fotoinicijator je korišćen difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfin oksid (DPPO). Za izradu printleta korišćen je Form 1+ SLA 3D stampač (Formlabs Inc, USA). Određivanje sadržaja ljekovitih supstanci pokazalo je da nije došlo do njihove degradacije tokom procesa štampanja, što je naročito značajno za 4-aminosalicilnu kiselinu koja je u velikoj mjeri degradirala kada je korišćena druga tehnika 3D štampanja modelovanje fuzionim deponovanjem (eng. *Fused deposition modeling*, FDM) u istraživanju Goyanes i saradnika (14). Navedeni podatak implicira da je SLA 3D tehnika pogodna za dobijanje ljekova koji sadrže termolabilne ljekovite supstance. Dodatno, podaci dobijeni uporednim ispitivanjem brzine rastvaranja ljekovite supstance iz pripremljenih formulacija pokazuju da se variranjem udjela polimera u rastvoru može postići kontrolisano oslobađanje ljekovite supstance, jer se brže oslobađanje ljekovite supstance iz preparata može postići smanjivanjem procenata PEGDA ili povećanjem PEG300, dok veći procenat PEGDA smanjuje brzinu rastvaranja ljekovite supstance iz preparata.

Hidrogelovi su trodimenzionalne, hidrofilne, polimerne mreže sposobne da prime veliku količinu vode ili bioloških fluida. U farmaciji su primjenu našli kao nosači ljekovitih supstanci, koji, u zavisnosti od sastava i osobina, omogućuju postizanje želenog, kontrolisanog profila oslobađanja ljekovite susptance. Martinez i saradnici su ispitali mogućnost primjene SLA 3D tehnike u formulaciji hidrogela lijeka sa kontrolisanim oslobađanjem ljekovite supstance, uz primjenu riboflavina (vitamina B2) i difenil (2,4,6-dimetilbenzoil) fosfin oksida (DPPO) kao fotoinicijatora (15). U ovoj studiji PEGDA je upotrijebljen kao fotopovezujući polimer, dok su za podešavanje gustine hidrogela primjenjeni PEG300 i voda. Kao model aktivna supstanca upotrijebljen je ibuprofen. Variranjem udjela sastojaka, pripremljeno je ukupno 6 formulacija. Karakterizacija pripremljenih formulacija pokazala je da se variranjem odnosa komponenti mogu dobiti hidrogelovi koji omogućavaju postizanje različitih profila oslobađanja ljekovite

supstance, što ukazuje na potencijal primjene SLA tehnike u proizvodnji farmaceutskih hidrogelova.

Martinez i saradnici (16) su po prvi put, primjenom SLA tehnike korišćenjem komercijalnog 3D štampača izradili printletu koja sadrži 6 različitih ljekovitih supstanci (paracetamol, aspirin, naproksen, prednizolon, hloramfenikol i kofein). Proces je izведен na način što je štampanje pauzirano nakon štampanja svakog pojedinačnog sloja, pri čemu je rastvor u kadici mijenjan novom smješom koja je sadržala drugu ljekovitu supstancu. Izrađeno je niz printleta različitog oblika (cilindričnog i prstenastog) i sastava formulacija, koje su pokazale prihvatljive fizičko-hemijske karakteristike i različite profile oslobađanja ljekovitih supstanci. Ovo istraživanje ukazalo je na potencijal SLA tehnike u izradi printleta sa više ljekovitih supstanci, čime se mogu poverenirati medicinske greške i postići bolje pridržavanje propisanoj terapiji.

Prvu studiju čiji je cilj bio je da ispita pogodnost SLS tehnologije za štampanje printleta sproveli su Fina i saradnici (17). Za izradu printleta korišćen je Sintratec SLS 3D štampač (Sintratec Kit, AG, Brugg, Switzerland). Za istraživanje su izabrana dva termoplastična farmaceutska polimera, Kolikoat IR (kopolimer 75% polivinil alkohola (PVA) i 25% polietilen glikola (PEG)) i Eudragit L100-55 (50% metakrilna kiselina i 50% etakrilat kopolimer), prvi sa trenutnim a drugi sa modifikovanim karakteristikama oslobađanja. Svaki polimer istražen je sa tri različita sadržaja paracetamola (5%, 20% i 35%). Ukupno je štampano 6 čvrstih formulacija, a za svaku formulaciju po 10 printleta, gdje tokom štampanja nisu zabilježeni nikakvi dokazi o degradaciji lijeka. Studija je podazala da je SLS još jedna od tehnika 3D štampanja koje se mogu uspješno korisiti za izradu formulacija sa trenutnim i modifikovanim oslobađanjem ljekovite supstance sa farmaceutskim ekscipijensima, a koje se mogu prilagoditi potrebama pojedinačnog pacijenta budući da je moguće postići različito „punjenje“ printlete ljekovitom supstancom, bez njene degradacije.

Isti tim saradnika je pokazao da se SLS 3D štampači mogu uspješno koristiti za dobijanje orodisperzibilnih tableta (ODT) (18). Naime, pripremljenim formulacijama sa po 5% paracetamola kao model ljekovitom supstancom dodato je 3% Candurin Gold Sheen kako bi se poboljšala apsorpcija energije lasera i time olakšao proces štampanja, dok su preostalih 92% formulacije činili hidroksipropilmetylceluloza (HPMC), odnosno Kollidon®. Napravljeno je ukupno 6 formulacija ODT, od čega 3 formulacije sa HMPG, a 3 u kojima je korišćen Kollidon®, pri čemu je štampanje svake vršeno različitom brzinom (100 mm/s, 200 mm/s i 300 mm/s). Ispitivanjem fizičkih, mehaničkih i dissolucionih svojstava pripremljenih formulacija, došlo se do zaključka da se ODT sa Kollidon®-om koje su proizvedene primjenom SLS tehnike pri brzini štampanja od 300 mm/s, raspadaju u roku od svega 4 sekunde u maloj zapremini vode.

Awad i saradnici (19) su primjenom SLS tehnike izradili miniprintlete sfernog oblika prečnika 1 mm i 2 mm, sa svojstvom modifikovanog oslobađanja ljekovite supstance. Kao model supstance korišćeni su paracetamol i ibuprofen, dok su od ekscipijena korišćeni etilceluloza N7 i Kollicoat IR. Takođe je dodato 3% Candurin Gold Sheen kako bi se pojačala apsorpcija energije lasera i time potpomogla printabilnost. Štampane su miniprintlete koje su sadržale, kako pojedinačno ljekovite supstance, tako i njihovu kombinaciju pri čemu su u ovom slučaju supstance bile smještene u dva različita dijela pelete, od kojih je jedan imao svojstva produženog oslobađanja ljekovite supstance (region sa etilcelulozom), a drugi svojstva trenutnog oslobađanja (region sa Kollicoat IR). Za štampanje jedne serije od 100 miniprintleta prečnika 1 mm bilo je potrebno oko 2 minuta, dok je za štampanje serije miniprintleta prečnika 2 mm bilo potrebno približno 2 minuta i 40 sekundi. Ova studija je dodatno ukazala na prednost SLS tehnike u

smislu značajne vremenske uštede za dobijanje farmaceutskih oblika u poređenju sa konvencionalnim proizvodnim procesima u industrijskim uslovima.

Potencijal primjene FDM 3D tehnike u proizvodnji ljekovitih preparata prvi put je ispitana 2014. godine (20). Naime, Goyanes i saradnici su uspješno primijenili FDM 3D tehniku u proizvodnji tableta koje su sadržale fluorescein kao aktivnu komponentu, i ujedno pokazali da profil oslobađanja ljekovite supstance iz preparata može biti modifikovan pažljivim odabirom parametara procesa izrade, tj. štampanja. U pomenutom istraživanju ljekovita supstanca je inkorporirana u vlakno polimera putem pasivne difuzije iz rastvora.

Takođe, Goyanes i saradnici su primijenom FDM 3D tehnike izradili tablete sa modifikovanim oslobađanjem, koje su sadržale paracetamol kao model aktivnu supstancu (5% i 50%), hidroksipropilmetylcelulozu acetat sukcinat (HPMCAS) kao gastrorezistentni polimer, metilparaben kao plastifikator i magnezijum stearat kao lubrikans (21). Ispitani su i profili oslobađanja ljekovite supstance u biorelevantnom medijumu. Pripremljeno je ukupno 6 formulacija, uz variranje temperature ekstruzije (80°C i 110°C), različite unutrašnje strukture (20%-100% punjenja). X-ray micro CT je upotrijebljena kako bi se vizuelizovala unutrašnja struktura štampanih tableta različitog procenta punjenja, odnosno različitih gustina i stepena poroziteta. Matriks tablete su uspješno proizvedene metodom FDM, uz minimalnu degradaciju aktivne supstance; dodatno, ispitivanje disolucionih profila ukazalo je da su isti zavisni od poroziteta, samim tim od procenta punjenja, što je ukazalo na mogućnost primjene ove tehnike za pripremu formulacija koje ne samo da sadrže dozu ljekovite supstance prilagođenu pojedinačnom pacijentu, već je i profil oslobađanja ljekovite supstance moguće prilagoditi zavisno od individualnih karakteristika pacijenta.

U drugom istraživanju, primjenom FDM 3D tehnike dobijene su tablete budesonida u kojima je kao polimer za proizvodnju tabletног jezgra korišćen polivinil alkohol (PVA), nakon čega je jezgro obloženo fluid bed tehnologijom pomoću Eudragit L100 (22). Ispitane su performanse 3D štampane formulacije obložene filmom koji pokazuje pH zavisnu rastvorljivost, i upoređene *in vitro* sa dvije komercijalno dostupne pH zavisne formulacije budesonida (Cortiment® 9 mg i Entocort® CR 3 mg). Rezultati komparativnog ispitivanja brzine oslobađanja budesonida su pokazali da proizvod dobijen kombinovanjem FDM 3D tehnike, ekstruzije topljenjem i fluid bed tehnologije ima potencijal za liječenje inflamatorne bolesti crijeva.

Khaled i saradnici su pokazali da se FDM tehnika može primijeniti za formulaciju preparata koji sadrže više ljekovitih supstanci (tzv. „polypill“), sa precizno definisanim i kontrolisanim profilom oslobađanja ljekovitih supstanci (23), pri čemu je proces ekstruzije vršen na sobnoj temperaturi. Naime, pripremljena formulacija ja sadržala 3 aktivne supstance u različitim slojevima: kaptopril, koji se oslobađa mehanizmom osmoze, dok se nifedipin i glipizid oslobađaju mehanizmom difuzije kroz slojeve hidrofilnog matriksa napravljenog od HPMC.

Primjenom FDM 3D tehnike Muwaffak i saradnici su formulisali obloge za rane sa jonomi metalja (srebro, bakar i cink) koji su inkorporirani u vlakno polikarpolaktona (PCL) (24). Obloge su štampane tako da budu u obliku nosa i uha, s obzirom da se radi o djelovima tijela kojima se, zbog brojnih ispupčenja i neravnina, konvencionalne komprese i flasteri ne mogu u potpunosti prilagoditi, što daje značajnu prednost 3D štampanim oblogama za primjenu na anatomske kompleksnim površinama. Na ovaj način postiže se veći komfor za pacijenta i bolja komplijansa. Dodatno, pokazalo se da joni metala poboljšavaju osobine PCL prilikom štampanja, s obzirom da su u studiji Goyanes i saradnici (25) proizveli flastere protiv akni u formi ravnog diska sa

salicilnom kiselinom, ali ne i kompleksne oblike koji mogu anatomski da se prilagode različitim djelovima tijela. Ispitivanje antibakterijskog dejstva dobijenih obloga pokazalo je da Ag-PCL i Cu-PCL obloge imaju efikasniji baktericidni efekat na S. aureus koja je veoma čest uzročnik kožnih infekcija. Dakle, rezultati ove studije ukazali su na mogućnost primjene FDM 3D tehnike za dobijanje obloga za rane koje mogu biti prilagođene pacijentima u odnosu na oblik, veličinu i antimikrobni agens koji je uzročnik infekcije.

Literaturni podaci ukazuju na nesporan potencijal različitih tehnika 3D štampe u izradi farmaceutskih oblika za peroralnu primjenu, uz značajnu uštedu resursa i vremena. U poređenju sa tradicionalnim procesima proizvodnje ljekova, 3D štampanje olakšava primjenu koncepta personalizovane terapije, prvenstveno jer je modifikacija digitalnog dizajna lakša od modifikacije proizvodne opreme. Takođe, automatsko 3D štampanje u malim serijama može imati zanemarljive operativne troškove. Štampanjem je moguće proizvesti više malih, individualizovanih serija koje su ekonomski prihvatljive. Ovaj način proizvodnje takođe može omogućiti izradu personalizovanih doza ljekova, implanata kao i proizvoda koji su dizajnirani da poboljšaju komplijansu. Personalizovanim doziranjem se prilagođava bioraspoloživa količina lijeka u organizmu u zavisnosti od mase i metabolizma pacijenta. Jedan oblik „medicine usmjerene na pacijenta“ jeste štampanje ljekova sa više ljekovitih supstanci, kako bi se u jednoj tabletu kombinovali svi ljekovi koje pacijent koristi. Poboljšanje komplijanse kod pedijatrijske i gerijatrijske populacije može se postići promjenom boje, ukusa ili oblika čvrstih farmaceutskih preparata, što primjena 3D štampe omogućava (26).

Sa druge strane, pregled literature ukazuje i na činjenicu da još uvijek nisu dovoljno ispitani svi aspekti i mogućnosti primjene tehnika 3D štampe, kao i da postoji potreba za daljim istraživanjima i modifikacijom kako formulacionih tako i parametara procesa štampanja, kako bi se izradio proizvod unaprijed definisanih osobina i karakteristika. S obzirom na nesporne prednosti ove tehnologije, dalja ispitivanja otvorice značajne mogućnosti za njenu primjenu u budućnosti.

Cilj i hipoteze

Istraživanja u okviru teze biće usmjerena ka četiri cilja:

1. Izrada tableta primjenom odabranih tehnika 3D štampe, sa širokim rasponom doza ljekovite supstance.
2. Ispitivanje pogodnosti njihove primjene u personalizovanoj terapiji.
3. Ispitivanje uticaja procesnih faktora i faktora formulacije na kritične atribute kvaliteta farmaceutskog preparata.
4. Optimizacija sastava formulacije i parametara štampanja, u cilju dobijanja preparata željenih karakteristika.

Na osnovu navedenih ciljeva, kao polazna tačka istraživanja definisane su sledeće hipoteze:
H1: Tehnike 3D štampe poput stereolitografije, selektivnog laserskog sinterovanja i modelovanja fuzionim deponovanjem, se mogu uspješno primijeniti u izradi čvrstih peroralnih oblika dizajniranih u skladu sa potrebama pojedinačnog pacijenta.

H2: Primjenom odabranih tehnika 3D štampe moguće je izraditi preparate različitih oblika i dimenzija koji će sadržati različitu dozu ljekovite supstance u kratkom vremenskom periodu, za razliku od konvencionalnih, komercijalno dostupnih preparata.

H3: Moguće je uspostaviti korelaciju između procesnih faktora, faktora formulacije i osobina izrađenog preparata.

Materijali, metode i plan istraživanja

Kao model ljekovite supstance u istraživanju će biti upotrijebljene neke od supstanci koje se koriste u širokom rasponu doza, kako bi se ispitala mogućnost izrade printleta sa različitim količinama ljekovite supstance, i samim tim prilagođavanje doziranja individualnim potrebama pacijenata. Takođe, istraživanje će biti sprovedeno sa ljekovitim supstancama različitih biofarmaceutskih karakteristika.

Za izradu printleta biće korišćeni komercijalno dostupni štampači kojima raspolaže Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U prvom dijelu istraživanja biće razmotren sastav formulacije, odnosno biće procijenjen uticaj različitih ekscipijena na osobine dobijenih printleta. Dalje, biće ispitana mogućnost izrade printleta različitog oblika i dimenzija, kao i mogućnost inkorporiranja korigensa mirisa i ukusa u printlete, što do sada još nije ispitivano, a što može biti značajan faktor koji će doprijenijeti boljoj komplijansi, prevashodno kod pedijatrijskih pacijenata. Takođe, biće ispitani procesni parametri (debljina slojeva, vrijeme ekspozicije, vrijeme ekspozicije prvog sloja, broj baznih slojeva) koji utiču na uspješnost procesa štampanja.

Na osnovu rezultata preliminarnih eksperimenata, biće podešeni formulacioni, kao i parametri procesa, što će poslužiti da se u drugoj fazi istraživanja optimizuju formulacije i proces štampanja, a na osnovu sledećih ispitivanja:

- Masa printleta će biti mjerena na analitičkoj vagi
- Dimenzijs (prečnik i debljina) će biti mjerene pomoću digitalnog nonijusa (Vogel, Germany)
- Morfologija printleta biće ispitana korišćenjem polarizacionog i skenirajućeg elektronskog mikroskopa
- Sadržaj ljekovite supstance u printletama biće određivan spektrofotometrijski. Printlete će biti izmjerene i pulverizovane u tarioniku pomoću pistila, i potom razblažene sa koncentrovanim etanolom. Nakon miješanja na ultrazvučnom kupatilu i hlađenja, rastvori će biti filtrirani, od čega će po 1 ml rastvora biti razblažen vodom do ukupne zapremine od 10 ml. Količina ljekovite supstance u rastvoru biće određena na UV-Vis spektrofotometru (Evolution 300, Thermo Fisher Scientific, Cambridge, UK)
- Profili brzine rastvaranja ljekovite supstance iz printleta biće određivani na aparaturi sa protočnom čelijom (CE7 smart, Sotax, Switzerland). Sistem će biti zatvoren, sa brzinom protoka od 8 ml/min, a kao medijum će biti korištena destilovana voda temperature 37 ± 0.5 . Koncentracija ljekovite supstance u uzorku će se određivati spektrofotometrijski, tako što će se iz izmjerениh vrijednosti apsorbancije, koncentracija računati na osnovu jednačine kalibracione krive. Rezultati će biti izraženi kao procenat rastvorene ljekovite supstance u određenom vremenu u odnosu na deklarisani sadržaj u ispitivanim uzorcima
- Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (eng. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je metoda koja će biti korišćena za karakterizaciju čvrstog stanja tj. identifikaciju kristalnog i/ili amorfognog stanja ljekovite supstance, zatim za detekciju polimorfnih prelaza nastalih u toku izrade printleta, kao i prisustva interakcija ljekovite supstance sa ekscipijensima. DSC analiza će biti rađena na diferencirajućem skenirajućem kalorimetru Mettler Toledo DSC 1, STARe System (Mettler Toledo GmbH Analytical, Giessen, Germany). Uzorak će biti postavljen u aluminijumsku zatvorenu tacnu sa perforacijom koja će se postepeno

zagrijavati u temperaturnom intervalu od 25°C – 200°C pri brzini zagrijavanja od 10°C/min, uz upotrebu azota kao rashladnog gasa pri brzini protoka od 50 ml u minuti. Vrijednosti temperature i energije će biti kalibrirane primjenom indijum standarda, dok će prazna aluminijumska posuda biti korišćena kao referentna

- Difrakcija X-zraka na prašku (eng. *X-ray Powder Diffractometry*, XRPD) će biti primijenjena kao tehnika koja sa visokom pouzdanošću omogućava utvrdjivanje fizičkog stanja ljekovite supstance pod ambijentalnim uslovima, čime se izbjegava potencijalna promjena fizičkog stanja ljekovite supstance pod uticajem povišene temperature, kao u slučaju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije. Uzorci čiste ljekovite supstance i štampanih diskova će biti analizirani uz korišćenje Cu-K α izvora zračenja ($\lambda=1,5418\text{ \AA}$) sa nikl filterom, snimani u opsegu 2 θ uglova od 4 do 45°, sa veličinom koraka od 0,02° i vremenom zadržavanja od 5 s po koraku, pri naponu od 40 kV i jačini struje od 20 mA
- Furijeova Transformaciona Infracrvena spektroskopija (eng. *Fourier Transform Infrared spectroscopy*, FT-IR) će biti korišćena za spekroskopsku karakterizaciju sa ciljem uočavanja potencijalnih promjena kristalnog oblika i interakcija između ljekovite supstance i ekscipijenasa.

Očekivani naučni doprinos

Očekuje se da će po prvi put, primjenom odabralih tehnika 3D štampe, biti izrađene printlete sa ljekovitim supstancama za koje do sada u literaturi nije opisano da su ušle u sastav formulacija dobijenih primjenom tehnologije 3D štampanja, kao i da će biti moguće utvrditi formulaciju i postupak da se izrade tablete „na zahtjev“ ljekara, odnosno da se na taj način individualizuje terapija, smanje neželjeni efekti, prevenira izostanak terapijskog dejstva i poboljša komplijansa, što je naročito značajno kod pedijatrijskih i gerijatrijskih pacijenata. Time bi se moglo ukazati da postoji potencijal da se napravi zaokret od industrijske proizvodnje velikih serija ljekova, ka proizvodnji krajnje personalizovanih doznih oblika, zavisno od osobina i potreba svakog pojedinačnog pacijenta. Dodatno, primjenom tehnologije 3D štampanja bi se mogao ubrzati razvoj ljekova. Očekuje se da će 3D štampanje rapidno napredovati u decenijama koje dolaze, a doprinos tom progresu mogao bi da dâ i ovaj rad.

Spisak objavljenih radova kandidata

- G. Boljević, M. Madžarević, I. Adamov, Z. Potpara, S. Ibrić: The effect of the tablets thickness and the type of photoinitiator on atomoxetine dissolution rate from SLA 3DP tablets. 8th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Cesme, Izmir, Turkey, october 2019.
- M. Krkobabić, Đ. Medarević, G. Boljević, Lj. Solomun, S. Ibrić: Mannitol's role in forming pores in printlets produced by stereolithography. Third Congress of Pharmacists of Montenegro. maj 2019.
- Marta Rolevski, Berina Kučević, Gordana Boljević, Snežana Mugoša and Momir Mikov: Potentially inappropriate medication use in the elderly in Montenegro. 18th Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society (APHAR), Vienna, Austria. septembar 2012.

Popis literature

1. Alomari, M., Mohamed, F.H., Basit, A.W., Gaisford, S. (2015) Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine. Int. J. Pharm. 494, 568–577.

2. United States Food and Drug Administration, Highlights of Prescribing Information — Spiram, 2015 Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207958s000lbl.pdf.
3. Chia, H. N., & Wu, B. M. (2015) Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of biological engineering*, 9(1), 4.
4. Khatri, P., Shah, M. K., & Vora, N. (2018) Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.
5. Okwuosa, T. C., Stefaniak, D., Arafat, B., Isreb, A., Wan, K. W., & Alhnan, M. A. (2016) A lower temperature FDM 3D printing for the manufacture of patient-specific immediate release tablets. *Pharmaceutical research*, 33(11), 2704-2712.
6. Jamróz, W., Kurek, M., Lyszczarz, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalcuk, J., Syrek, K., & Jachowicz, R. (2017) 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *International journal of pharmaceutics*, 533(2), 413-420.
7. Chai, X., Chai, H., Wang, X., Yang, J., Li, J., Zhao, Y., Xiang, X. (2017) Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. *Scientific reports*, 7(1), 2829.
8. Melocchi, A., Parietti, F., Loreti, G., Maroni, A., Gazzaniga, A., Zema, L. (2015) 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 30(2), 360-367.
9. Maroni, A., Melocchi, A., Parietti, F., Foppoli, A., Zema, L., Gazzaniga, A. (2017) 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 268, 10-18.
10. Khaled, S.A., Burley, J.C., Alexander, M.R., Yang, J., Roberts, C.J. (2015) 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*. 494(2), 643-650.
11. Beck, R.C.R., Chaves, P.S., Goyanes, A., Vukosavljevic, B., Buanz, A., Windbergs, M., Basit, A.W., Gaisford, S. (2017) 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 528(1-2), 268-279.
12. Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018) 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. *Trends in pharmacological sciences*.
13. Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W. (2016) Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int. J. Pharm.* 503, 207–212.
14. Goyanes, A., Buanz, A.B., Basit, A.W., Gaisford, S. (2014) Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int. J. Pharm.* 476, 88–92.
15. Martinez, P.A., Goyanes, A., Basit, A.W., Gaisford, S. (2017) Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *Int. J. Pharm.* 532, 313–317.
16. Martinez, P.A., Xu, X., Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Telford, R., Basit, A.W., Gaisford, S. J. (2019) 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics*. 11, 274.
17. Fina, F., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2017) Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International journal of pharmaceutics*, 529(1-2), 285-293.
18. Fina, F., Madla, C.A., Goyanes, A., Zhang, J., Gaisford, S., Basit, A.W. (2018) Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 541, 101–107.

19. Awad, A., Fina, F., Trenfield, S.J., Patel, P., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A.W. (2019) 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. *Pharmaceutics.* 11, 148.
20. 16. Goyanes, A., Buanz, A., B.M., Hatton, G., Gaisford, S., Basit, A.W., 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Int. J. Pharm.* 89 (2015) 157–162.
21. Goyanes, A., Fina, F., Martorana, A., Sedough, D., Gaisford, S., Basit, A.W., Development of modified release 3D printed tablets with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *Int. J. Pharm.* 527 (2017) 21–30.
22. Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G.B., Wang, J., Buanz, A., Gaisford, S., Basit, A., Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *Int. J. Pharm.* 496 (2015) 414–420.
23. Khaled, Shaban A., Burley, Jonathan C., Alexander, Morgan R., Yang, Jing, Roberts, Clive J., 3D Printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int. J. Pharm.* 494 (2015) 643-650.
24. Muwafakk, Z., Goyanes, A., Clark, V., Basit, A.W., Hilton, S., Gaisford, S., Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressing. *Int. J. Pharm.* 527 (2017) 161–170.
25. Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A.W., Gaisford, S., 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *J. Control. Release* 234 (2016) 41–48.
26. Preis, M., Öblom, H. 3D-printed drugs for children - are we ready yet? (2017) AAPS PharmSciTech, 18(2), 303-308.

**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>Ibrić</i>
Drugi mentor	/	<i>Gordana Boljević</i>
Doktorand	Gordana Boljević	<i>Gordana Boljević</i>

IZJAVA

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

U Podgorici,
16.12.2019.

Ime i prezime doktoranda

Gordana Boljević

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Primljeno:		18.11.2019	
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	180912		

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 11.11.2019. godine, donio je sljedeću

O D L U K U

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje Gordane Boljević, u sastavu:

1. Dr Zorica Potpara, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Svetlana Ibrić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Dr Jelena Đuriš, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03- 3413 | 0

Podgorica, 11.11.2019. godine



PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Boljević Budislav Gordana, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Boljević Budislav Gordana**, rođena 27-11-1989 godine u mjestu Podgorica, opština Podgorica, Republika Crna Gora, upisana je studijske 2017/2018 godine, u I godinu studija, kao student koji se samofinansira na doktorske akademske studije, studijski program FARMACIJA, koji realizuje MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica Univerziteta Crne Gore u trajanju od 3 (tri) godine sa obimom 180 ECTS kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELJSKE BIOLOGIJE	"A"	(odličan)	5.00
5.	2	OSNOVI MOLEKULARNE GENETIKE	"A"	(odličan)	5.00

Zaključno sa rednim brojem 5.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita "A" (10.00)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita 40.00 ili 66.67%
- indeks uspjeha 6.67.

Uvjerenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (djecji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

Broj:
Podgorica, 05.02.2020 godine



SEKRETAR,
BR. Radulović