

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ**

**НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ**

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Јелене Мудрић

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 1.2.2024. године, Одлуком број 163/2 именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата маг. фарм. Јелене Мудрић, под насловом:

**„Развој чврстих фармацеутских облика на бази гастроретентивних флотирајућих носача са инкапсулираним екстрактом корена линцуре (*Gentiana lutea* L., *Gentianaceae*)“**

**Комисија у саставу:**

- 1. Др сц. Светлана Ибрић, редовни професор**  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- 2. Др сц. Љиљана Ђекић, редовни професор**  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- 3. Др сц. Бојана Видовић, ванредни професор**  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- 4. Др сц. Теодора Јанковић, научни саветник**  
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“
- 5. Др сц. Нада Ћујић Николић, виши научни сарадник**  
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“

прегледала је приложену докторску дисертацију и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи извештај.

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација маг. фарм. Јелене Мудрић, под називом: „Развој чврстих фармацеутских облика на бази гастроретентивних флотирајућих носача са инкапсулираним екстрактом корена линцуре (*Gentiana lutea* L., *Gentianaceae*)“, написана је на 137 страна стандардног формата (проред 1; фонт *Times New Roman* - 12) и подељена је у следећих шест целина 1. Увод, 2. Циљ рада, 3. Експериментални део, 4. Резултати и дискусија, 5. Закључак, 6. Литература. Докторска дисертација укључује сажетак на српском и енглеском језику и садржај докторског рада, биографију кандидата, као и потписане изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и садржи 60 слика, 32 табеле и 238 литературних навода.

**Увод** докторске дисертације садржи информације значајне за предмет проучавања докторске дисертације. У првом делу представљен је род *Gentiana*, описана је врста *Gentiana lutea* и приказан је хемијски састав корена ове биљне врсте, као и његове биолошке активности и употреба. Поред тога, описане су и биофармацеутске карактеристике секоиридоида генциопикрозида, доминантог биоактивног једињења у корену линцуре. У другом делу је разматрана примена концепта дизајна квалитета (енгл. *quality by design*, QbD) у фази развоја фармацеутског производа са екстрактом корена линцуре. У трећем делу увода је детаљно објашњен процес екстракције биоактивних једињења из биљних сировина са посебним освртом на примену експерименталног дизајна и вештачких неуронских мрежа у оптимизацији процеса екстракције. Четврти део увода бави се гастроретентивним терапијским системима, при чему је фокус био на разумевању физиолошких карактеристика желуца, примени различитих формулационих приступа и карактеризацији гастроретентивних система. Након тога, у петом поглављу увода дата је дефиниција микроинкапсулације и представљене су најчешће коришћене методе микроинкапсулације. У шестом поглављу разматране су вишеструке емулзије, њихова структура, типови нестабилности, као и формулациони и процесни параметри од значаја при развоју двоструких емулзија и њиховом превођењу у чврсто стање, што је посебно важно при формулацији чврстих фармацеутских облика, као што су капсуле и таблете.

**Циљ** је јасно дефинисан у виду општег и специфичних циљева. Општи циљ докторске дисертације обухвата развој гастроретентивних капсула и таблета са инкапсулираним екстрактом корена линцуре. Први специфични циљ подразумевао је оптимизацију процеса екстракције корена линцуре, како би се постигао што виши принос доминантног секоиридоидног једињења (генциопикрозида), као и

изогентизина, карактеристичног представника из групе ксантона и укупних полифенола. У оквиру друге фазе специфични циљ је био формулисати гастроретентивне флотирајуће носаче са инкапсулираним екстрактом корена линцуре, методом која може да обезбеди висок принос чврстог производа, као и високу ефикасност инкапсулације и модификовано ослобађање генциопикрозида. Трећи специфични циљ је био развити таблете и капсуле са гастроретентивним својствима у које је инкорпориран прашак са инкапсулираним екстрактом корена линцуре, коришћењем концепта дизајнирања квалитета.

**Експериментални део** је подељен у три фазе истраживања. У оквиру прве фазе су наведени биљни материјал и реагенси коришћени приликом екстракције корена линцуре. Потом је представљен поступак екстракције и детаљно су описани дизајн експеримената и статистичка анализа, примењени у фази скрининга и оптимизације екстракције. Такође, описана је метода на основу које је одређен садржај укупних полифенола у екстрактима, као и метода према којој је изведена квантитативна анализа садржаја генциопикрозида и изогентизина. У оквиру друге фазе наведене су помоћне супстанце коришћене приликом израде чврстих липидних микрочестица, као и начин припреме екстракта линцуре поступком перколације. Потом је описан поступак израде двоструких емулзија, као и начин њиховог сушења. Карактеризација двоструких емулзија је изведена применом оптичке микроскопије, испитивањем електричне проводљивости и физичке стабилности. Морфологија прашкова је испитана коришћењем светлосне електронске микроскопије. Описана је метода којом је извршено одређивање приноса добијеног прашка, као и начин одређивања ефикасности инкапсулације генциопикрозида. Проточност добијеног прашка одређена је израчунавањем *Carr*-овог индекса и *Hausner*-овог односа. Таблетабилна својства прашка су процењена одређивањем затезне чврстине, стреса при одвајању таблете од матрице и ејекционог стреса. Коришћењем анализатора текстуре испитана су мукоадхезивна својства таблета. Брзина ослобађања генциопикрозида из таблета и прашка испитана је коришћењем апаратуре са проточном хелијом према тачно дефинисаној методи, док је анализом добијених профила брзине ослобађања генциопикрозида процењена кинетика ослобађања. Такође, описана је метода на основу које је испитана дисперзибилност узорка током *in vitro* испитивања брзине ослобађања генциопикрозида. У оквиру треће фазе експерименталног дела наведени су материјали коришћени приликом израде таблета и капсула, као и реагенси и стандарди, који су коришћени у оквиру ове фазе испитивања. Описан је поступак којим је извршена процена ризика. Такође, наведени су услови при којима је изведена диференцијална скенирајућа калориметрија и инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом. Садржај влаге је одређен гравиметријском методом. Антиоксидативни композитни индекс је израчунат на основу резултата добијених извођењем теста инхибиције

обезбојавања бета каротена, теста неутралисања DPPH (енгл. *2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) радикала и FRAP (енгл. *Ferric Reducing Antioxidant Power*) теста. У овом делу описана је метода на основу које је процењена способност флотирања таблета и капсула, као и фриабилност таблета и варирање масе капсула. Такође, објашњен је поступак на основу кога је изведено *in vitro* испитивање дигестије.

**Резултати и дискусија** докторске дисертације су прегледно груписани у три главне целине, које прате претходно описане фазе експерименталног рада и садрже 60 слика и 32 табеле. У овом поглављу су на свеобухватан и јасан начин текстуално и графички приказани оригинални резултати, а дискусија је обухватила анализу и разматрање добијених резултата са критичким освртом на резултате сличних истраживања.

Поглавље **Закључак** докторске дисертације садржи сажето приказане најважније закључке проистекле из резултата истраживања, а који су у складу са претходно постављеним циљевима. Организовани су према фазама истраживања и на крају је наведен и општи закључак истраживања.

У оквиру поглавља **Литература** наведено је 238 референци.

Поглавље **Биографија** садржи кратку биографију кандидата.

## 2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У оквиру ове докторске дисертације оптимизован је процес екстракције секоиридоида генциопикрозида, ксантона изогентизина и укупних полифенола из корена линцуре. Поред тога, развијена је метода којом се могу добити гастроретентивни носачи у које је могуће инкапсулирати водени екстракт корена линцуре. Такође, добијене су таблете и капсуле са гастроретентивним својствима са инкапсулираним екстрактом корена линцуре применом концепта дизајнирања квалитета.

Резултати добијени у оквиру скрининг фазе првог дела истраживања су показали да су температура, трајање екстракције, однос дрога/растварач и концентрација етанола кључни параметри који утичу на екстракцију биоактивних једињења из корена линцуре. Утицај наведених фактора је даље испитан у фази оптимизације, коришћењем централног композитног дизајна, док су резултати анализирани применом методологије површине одговора и вештачких неуронских мрежа. Резултати добијени коришћењем методологије површине одговора указали су да је висок садржај генциопикрозида, изогентизина и фенолних једињења могуће екстраховати коришћењем етанола концентрације 49 % (в/в) при температури од 65 °С, када је однос дрога/растварач 1:40, а трајање екстракције износи

129 минута. Адекватност модела потврђена је извођењем екстракције под оптималним условима, при чему је утврђено да постоји слагање између предвиђених и експериментално добијених вредности испитиваних одговора. Поређењем средње вредности квадратне грешке и коефицијента детерминације закључено је да модел добијен применом вештачких неуронских мрежа са већом прецизношћу врши предвиђање екстрахованог садржаја генциопикрозида, изогентизина и укупних полифенола из корена линцуре у односу на моделе развијене коришћењем методологије површине одговора.

У оквиру друге фазе истраживања развијен је гастроретентивни носач у који је инкапулиран екстракт корена линцуре методом која је подразумевала лиофилизацију двоструких (вода/уље/вода - В/У/В) емулзија са чврстим липидима ниске густине. Формулисана двострука емулзија су у свом саставу имале Gelucire® 43/01 или 39/01 као чврст липид, полиглицерол полирицинолеат као липофилни емулгатор, лецитин као хидрофилни емулгатор и натријум-алгинат са или без додатка Sylsya® 350 (силицијум-диоксид). Прашкови добијени сушењем В/У/В емулзија окарактерисани су веома високим приносом (изнад 90 %) и ефикасношћу инкапулације генциопикрозида (маркер једињења) изнад 95 %. Микрографије прашкова и резултати живине порозиметрије су указали да су формулисана чврсте липидне микрочестице са макропорозном структуром. Последице, формулисани прашкови су плутали одмах након контакта са медијумом. С друге стране, суви екстракт линцуре је био прашак непорозне структуре, који се брзо растварао у истом медијуму. Према класификацији Европске фармакопеје 11.0 проточност прашкова окарактерисана је као просечна до одлична, док је суви екстракт линцуре показао лошије особине, на основу чега се може закључити да је развијени поступак инкапулације допринео побољшању проточности екстракта корена линцуре. Такође, испитана су таблетабилна својства прашкова и показано је да додавање лубриканаса и антиадхезива није неопходно, а формулација која је у свом саставу имала Gelucire® 43/01 и Sylsya® 350 имала је адекватна таблетабилна својства. Све таблете припремљене директном компресијом формулисаног прашка са екстрактом корена линцуре показале су мукоадхезивна својства. Резултати *in vitro* испитивања брзине ослобађања генциопикрозида из формулисаних таблета и прашкова указали су да је постигнуто бифазно ослобађање. Интересантно је да су резултати овог теста показали да је постигнуто спорије ослобађање генциопикрозида из прашкова него из таблета истог састава, што имплицира да је приликом компресије формулисаних липидних прашкова дошло до „миграције“ инкапулираног екстракта на површину честице, чиме је омогућено брже ослобађање генциопикрозида из таблета него из прашка. Поред тога, уочено је постојање наноасоцијата у медијуму узоркованом током *in vitro* испитивања брзине ослобађања, што би могло да буде од значаја са аспекта повећања апсорпције биоактивних једињења *in vivo*. Уочено је да су таблете флотирале, али је време потребно за отпочињање флотације код свих испитиваних формулација било дуже од 15 минута.

Формулација са Gelucire®-ом 43/01 као чврстим липидом и Syllysia®-ом 350 одабрана је као оптимална, с обзиром да је окарактерисана високом ефикасношћу инкапсулације, као и највећом порозношћу и најнижом насипном густини међу испитиваним формулацијама. Проточност ове формулације је била добра, док су затезна чврстина, ејекциони стрес и стрес при одвајање од матрице били адекватни са аспекта развоја таблета које се могу израђивати директном компресијом. Поред тога, мукоадхезивна својства таблета као и бифазно ослобађање генциопикрозида и присуство наноасоцијата у киселом медијуму указују да су формулисани одговарајући гастроретентивни носачи за испоруку екстракта корена линцуре.

У оквиру треће фазе формулисане су таблете и капсуле са гастроретентивним својствима у које су инкорпорирани прашкови са инкапсулираним екстрактом корена линцуре, коришћењем концепта дизајнирања квалитета. Прво је дефинисан циљани профил квалитета производа, а потом су као критични атрибути квалитета идентификовани вискозитет емулзија, ефикасност инкапсулације генциопикрозида, ефикасност инкапсулације генциопикрозида након 18 месеци складиштења и садржај влаге. Поред тога, критични атрибути квалитета таблета били су време одлагања ( $t_{lag}$ ), брзина ослобађања генциопикрозида, мукоадхезивност и дисперзibilност, док су критични атрибути квалитета капсула били брзина ослобађања генциопикрозида и дисперзibilност. Потом је на основу дијаграма рибље кости и матрице процене ризика закључено да су концентрација трехалозе и време хомогенизације В/У емулзије критични атрибути материјала и параметри процеса. Како је у претходној фази истраживања формулација са Gelucire®-ом 43/01 и Syllysia®-ом 350 окарактерисана као оптимална, утицај критичних атрибута материјала (садржаја трехалозе) и критичних процесних параметара (времена хомогенизације) испитан је посматрајући њихове утицаје на критичне атрибуте квалитета ове формулације. Концентрација трехалозе у В/У/В емулзијама (7,88 % и 3,94 %) и време хомогенизације (3 мин и 6 мин) В/У емулзија варирану су на два нивоа.

Добијени резултати су указали да је повећање концентрације трехалозе утицало на повећање вискозитета двоструких емулзија, што се одразило и на пораст садржаја влаге у прашковима добијеним након сушења двоструких емулзија. Поред тога, са повећањем концентрације трехалозе расла је и ефикасност инкапсулације генциопикрозида. Дуже време хомогенизације је допринело очувању стабилности генциопикрозида у формулисаним прашковима током 18 месеци складиштења. Ослобађање генциопикрозида је било бифазно, а примећено је да је ослобађање генциопикрозида из таблета било спорије када је хомогенизација трајала дуже. Поред тога, генциопикрозид се спорије ослобађао из таблета које су у свом саставу имале мањи удео трехалозе тј. већи удео чврстог липида. Са друге стране, примећено је да је концентрација трехалозе имала негативан ефекат на брзину ослобађања генциопикрозида из таблета у току првих 45 минута. Интересантно је да код тврдих капсула које су у свом саставу имале већи удео трехалозе и мањи удео липида није уочена фаза наглог ослобађања (енгл. *burst release*). Поред тога, уочен је значајан негативан

утицај времена хомогенизације на величину капи дисперзија формираних након 15 минута испитивања брзине ослобађање генциопикрозида из капсула, као и позитиван утицај времена хомогенизације на индекс полидисперзности, што значи да је при дужем трајању хомогенизације дошло до смањења величине капи и последичног смањења хомогености формираних дисперзија.

Одабрана формулација таблета је у свом саставу имале гастроретентивни носач, који је добијен лиофилизацијом В/У/В емулзије са 3,94 % трехалозе, при чему је В/У емулзија хомогенизована 6 минута. Добијени прашак се одликовао високим приносом (92,31 %) и ефикасношћу инкапсулације генциопикрозида (95,13 %), као и добром проточношћу и адекватном стабилношћу. Таблете су садржале 92,5 % добијеног прашка и натријум-бикарбонат, који је било неопходно додати како би време одлагања било краће од 5 минута. Тако формулисане таблете су флотирале дуже од 6 сати, при чему је показано да поседују и мукоадхезивна својства. Код таблета је уочен бифазни профил ослобађања генциопикрозида, а након 6 сати је ослобођено 67,95 % генциопикрозида. На основу теста *in vitro* дигестије установљено је да таблете подлежу утицају интестиналних ензима, док ензими гастричне фазе нису утицали на брзину ослобађања генциопикрозида. Међутим, како је утицај гастричне липазе примећен код прашка истог састава, закључено је да је физичка баријера у случају таблета онемогућила активност желудачних ензима.

Одабране капсуле су садржале прашак добијен лиофилизацијом В/У/В са 7,88 % трехалозе, при чему је В/У емулзија хомогенизована 3 минута. Прашак је окарактерисан високим приносом (92,64 %) и задовољавајућом ефикасношћу инкапсулације генциопикрозида (97,34 %), као и добром проточношћу и адекватном стабилношћу. Капсуле су флотирале одмах након контакта са медијумом и флотација је трајала дуже од 6 сати. Ослобађање генциопикрозида је било продужено и након 6 сати је ослобађена целокупна количина инкапсулираног генциопикрозида. Интересантно је да је приликом *in vitro* испитивања брзине ослобађања већ након 15 минута формирана дисперзија наноасоцијата, која је била присутна и након 6 сати, при чему је индекс полидисперзности био мањи од 0,250. Резултати добијени током *in vitro* дигестије капсула указују да је присутна желатинска капсула ометала активност како желудачних, тако и интестиналних ензима у присуству одабране формулације капсула, при условима под којим је спроведено испитивање.

### **3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ**

С обзиром да се екстракт корена линцуре користи у фармацеутској, прехранбеној и козметичкој индустрији интензивно се спроводе истраживања која су фокусирана на оптимизацију екстракције биоактивних једињења из ове биљне дроге. Биоактивна једињења из корена линцуре су до сада екстрахована применом конвенционалних техника (1–3) и

савременим методама, као што је екстракција потпомогнута ултразвуком (4–6). Иако је показано да екстракција потпомогнута ултразвуком може значајно да скрати трајање процеса, конвенционалне технике екстракције су широко коришћене јер су сигурне, доступне и јефтине. Познато је да на процес екстракције може да утиче велики број фактора, те скрининг представља важну фазу која није разматрана у претходним студијама са фокусом на оптимизацији екстракције корена линцуре (6,7). Резултати добијени у фази скрининга су показали да на екстракцију генциопикрозида, изогентизина и укупних полифенола из корена линцуре доминантно утичу следећи фактори: однос дрога/растварач, концентрација етанола, температура и трајање екстракције. Утицаји мешања и претретмана микроталасима били су занемарљиви, а како су у питању били енергетски захтевни процеси њихов утицај није даље испитиван. Такође, показано је да су веће количине генциопикрозида, изогентизина и полифенола екстраховане из ситније (<0,75 mm) него из крупније фракције (>2 mm) корена линцуре. Међутим, како је примећено да коришћење ситније фракције може изазвати техничке проблеме, у даљим фазама истраживања коришћена је фракција величине од 0,75 до 2 mm. У оквиру фазе оптимизације применом конвенционалне методе екстракције (5,59-20,34 mg/g дроге) из корена линцуре екстраховане су упоредиве количине генциопикрозида као у студији спроведеној коришћењем ултразвучне екстракције (18,47-22,92 mg/g дроге) (6). Резултати показују да је садржај изогентизина био у распону од 1,24 до 9,82 mg/g дроге, што је било између 2 и 8 пута више у поређењу са претходно објављеним резултатима (4,8,9). Садржај укупних полифенола екстрахованих из корена линцуре био је у опсегу од 6,20 до 21,49 милиграма еквивалената галне киселине по граму дроге (mg GAE/g дроге), а највећи садржај укупних полифенола је екстрахован коришћењем 40 % (в/в) етанола током 94 минута на 80 °C, док је однос дрога/растварач био 1:30. Ранија истраживања показују да је 50 % (в/в) етанолом из корена линцуре екстраховано 12,03 mg GAE/g дроге (10), док је у случају ултразвучне екстракције принос полифенолних једињења био у опсегу од 18,0 до 38,3 mg GAE/g дроге (6). На основу функције пожељних одговора (енгл. *desirability*) закључено је да се екстракцијом на температури од 65 °C током 129,08 минута, коришћењем 49,33 % (в/в) етанола као растварача, при односу дрога/растварач 1:40 могу истовремено добити високи приноси генциопикрозида ( $18,03 \pm 2,78$  mg/g дроге), изогентизина ( $8,15 \pm 1,23$  mg/g дроге) и полифенола ( $17,46 \pm 2,45$  mg GAE/g дроге). Исти одговори су оптимизовани при ултразвучној екстракцији корена линцуре и показано је да су при оптималним условима екстраховане упоредиве количине испитиваних једињења (6). Способност предвиђања модела добијених коришћењем вештачких неуронских мрежа је била супериорнија у односу на моделе добијене коришћењем методологије површине одговора, што је у складу са резултатима ранијих истраживања у којима су упоређивана ова два приступа на примеру екстракције биоактивних једињења из различитих биљних сировина (11,12). Раније је утицај трајања екстракције, температуре и врсте растварача на екстракцију генциопикрозида из корена линцуре применом конвенционалне технике екстракције испитан применом униваријантног приступа (7). Међутим, резултати добијени у оквиру



докторске дисертације указали су на ограниченост претходно коришћеног униваријантног приступа, јер на тај начин није било могуће проценити утицаје квадратних ефеката и интеракција између фактора.

Претходна истраживања су показала да екстракт корена линцуре садржи бројна биоактивна једињења, при чему су секоиридоиди најзаступљенији. С обзиром да су једињења из ове групе нестабилна (3), постоји потреба за инкапсулацијом екстракта корена линцуре, како би се сачувала његова активност. Поред тога, генциопикрозид као доминантно секоиридоидно једињење има кратко полувреме елиминације и ниску биолошку расположивост, те је у претходним студијама закључено да постоји потреба за формулисањем производа који ће омогућити продужено ослобађање генциопикрозида (13). Такође, имајући у виду да је у питању једињење класе 3 биофармацеутског система класификације, које се добро раствара у води, али је његова ресорпција угрожена услед ниске пермеабилности, инкорпорирањем екстракта у чврсте липидне микрочестице може утицати на побољшање његове пермеабилности. Имајући у виду да је генциопикрозид стабилан у горњим деловима гастроинтестиналног тракта, а да екстракт корена линцуре делује и локално у желуцу било је потребно развити липидне гастроретентивне носаче у које се може инкапсулирати хидрофилни екстракт корена линцуре, како би се унапредила ефикасност овог екстракта и смањила потреба за честом применом.

Литературни подаци показују да су генциопикрозид и олеанолна киселина инкорпорирани у наноструктуриране липидне носаче, при чему је укупна ефикасност инкапсулације износила 48,34 % (14). Такође, генциопикрозид је инкапсулиран у полимерне наносфере и нановлакна, а ефикасност инкапсулације је износила је 55,78-87,99 % и 85,52 %, наведеним редоследом (15,16). У студији изведеној на 30 здравих испитаника, примењен је микроинкапсулирани екстракт корена линцуре, који је био обложен етил-целулозом са циљем да се маскира горчина екстракта у устима и да се испита утицај тако припремљеног екстракта на унос хране (17). Иако су у оквиру досадашњих истраживања разматране микро/наночестице у које је инкапсулиран генциопикрозид, нема података о фармацеутско-технолошким и физичко-хемијским особинама система у које је инкапсулиран екстракт корена линцуре, а познато је да је биорасположивост генциопикрозида два пута већа када се примењује екстракт корена линцуре него изоловано једињење (18).

Из наведених разлога развијени су липидни гастроретентивни носачи са инкапсулираним екстрактом корена линцуре. Носач је добијен применом поступка развијеног у оквиру ове дисертације, који је укључивао превођење вишеструких емулзија са чврстим липидом у прашак поступком лиофилизације. Раније су хидрофилне активне супстанце инкапсулиране у липидне микрочестице методом која је подразумевала дисперговање вишеструких емулзија топљењем и наконатно урањање у хладну воду и филтрирање тако формиране суспензије (19). Поред тога, сличном методом као у претходно описаном истраживању припремљене су чврсте липидне наночестице са хидрофилном активном супстанцом, али је ефикасност инкапсулације била нижа него код раније

описаних микрочестица (20). Кључне разлике у односу на претходно коришћене методе инкапсулације, која су омогућиле добијање гастроретентивних липидних носача са високом ефикасношћу инкапсулације хидрофилне активне компоненте у високом приносу развијеном методом, подразумевале су коришћење липида ниске густине (Gelucire® 43/01 или 39/01), избор адекватних емулгатора, који су омогућили формулисање стабилних вишеструких емулзија и избор лиофилизације као процеса који је омогућио отклањање воде из вишеструких емулзија, тј. превођење течних колоидних система у чврсто стање без примене термичког стреса, што је било важно како би се сачувала нестабилна секоиридоидна једињења.

На основу спроведених формулационих истраживања изведених у циљу формулисања стабилних В/У/В емулзија, међупроизвода формираних приликом добијања гастроретентивних носача, закључено је да полиглицерол полирицинолат представља адекватан В/У емулгатор, а лецитин одговарајући У/В емулгатор. Овај резултат је био у складу са резултатима добијеним у претходној студији, јер је примећено да комбинација ова два емулгатора може да омогући високу ефикасност инкапсулације и стабилност двоструких емулзија, због комплементарних реолошких својстава (21). Наведени чврсти липиди су коришћени као компоненте масне фазе, јер је у претходним студијама показано да се због ниске густине и липофилног карактера могу успешно примењивати при формулацији гастроретентивних носача (22,23). Добијени резултати указују да се спорије ослобађање генциопикрозида постиже из таблета са Gelucire®-ом 43/01 него из таблета са Gelucire®-ом 39/01. Исти утицај је уочен у случају гранула са тенофовиром, јер је спорије ослобађање постигнуто када је као чврсти липид коришћен Gelucire® 43/01 него Gelucire® 39/01 (24). Додатак силицијум диоксида (1 %) повољно је утицао на ефикасност инкапсулације генциопикрозида, као и на чврстину таблета са Gelucire®-ом 43/01. Такође, раније је уочен позитиван утицај колоидног силицијум диоксида (Aerosil® 200) на чврстину таблета у случају физичких смеша Eudragita® RS и Eudragita® RL са пропранололом, као активном супстанцом (25).

Резултати добијени у оквиру треће фазе истраживања су показали да формулисане двоструке емулзије карактерише нењутновско (псеудопластично) протицање и тиксотропно понашање. Раније је примећено да се овај тип реолошког понашања среће код двоструких емулзија које у спољашњој воденој фази имају хидросолубилне тиксотропне полимере, као што је натријум-алгинат, који је био присутан у спољашњој и унутрашњој фази формулисаних емулзија (26). Такође, показано је да су У/В емулзије са трехалозом у концентрацији од 6 до 26 % биле нењутновске течности псеудопластичних особина, што је било у сагласности са резултатима добијеним у оквиру докторске дисертације. Емулзија са мањим уделом трехалозе окарактерисне су нижим вискозитетом, а прашкови добијени из емулзија са нижим садржајем трехалозе имали су мањи садржај влаге, што је у складу са претходним резултатима, с обзиром да је примећено да се мање вискозне емулзије боље суше (27). Поред тога, раније је показано да је са порастом вискозитета емулзија растао и

садржај влаге у прашковима добијеним сушењем распршивањем (28). Како би добили гастроретентивне таблете пожељних карактеристика у осушени прашак је додат натријум-бикарбонат (7,5 %), али је примећено да када је присутан већи садржај натријум-бикарбоната (>10 %) долази до лепљења између клипа и таблета. У оквиру претходних истраживања је закључено да додатак натријум-бикарбоната може неповољно утицати на механичке карактеристике гастроретентивних таблета (29). Поред тога, спорије ослобађање генциопикрозида постигнуто је у случају таблета са натријум-бикарбонатом него у случају таблета без њега. Исти утицај натријум-бикарбоната примећен је раније у случају високо растворљивих активних једињења и сматра се да до споријег ослобађања из формулација са натријум-бикарбонатом долази услед формирања угљен-диоксида који бива заробљен у слоју гела, чиме се омета дифузија активних једињења из матрикса (29). Резултати добијени у оквиру докторске дисертације показали су да је постигнуто бифазно ослобађање генциопикрозида из таблета, при чему је повећање садржаја трехалозе утицало на брже ослобађање генциопикрозида из таблета након 6 сати, што је било у складу са претходним сазнањима, јер је примећено да се левоноргестрел брже ослобађао из формулација са већим садржајем трехалозе (30). Разматрајући наведене резултате треба узети у обзир и да је садржај липидних компоненти у таблетама са мањим садржајем трехалозе био већи, што је такође могло да утиче на добијене резултате. С обзиром да је раније показано да се брзина ослобађања биоактивних једињења смањује са повећањем садржаја липида, услед повећања дебљине липидног матрикса у чврстим липидним микрочестицама (31). Интересантно је да фаза наглог ослобађање није уочена код капсула које су у свом саставу имале већи удео трехалозе и мањи удео липидних компоненти, што се доводи у везу са већом отпорношћу ових формулација на механички стрес. Овај резултат је у сагласности са претходним сазнањима, с обзиром да је показано да компресибилност и компактибилност прашкова добијених сушењем распршивањем У/В емулзија опада са порастом удела липида (32), што наводи на претпоставку да фаза брзог ослобађања генциопикрозида није уочена код капсула које су садржале мањи удео липида, јер није дошло до „миграције“ генциопикрозида на површину честица услед деловања механичког стреса. Поред тога, вредности индекса полидисперзности дисперзија насталих током *in vitro* испитивања брзине ослобађања генциопикрозида из капсула биле су значајно мање у односу на таблете које су у свом саставу имале прашак који је улазио у састав формулисане капсуле (92,5 %) и натријум-бикарбонат (7,5 %). На основу приказаних резултата може се претпоставити да је до пораста вредности индекса полидисперзности код таблета дошло услед утицаја силе компресије. Такође, раније је примећено да је у случају само-микроемулгујућих система, сила примењена током процеса таблетирања утицала на повећање величине диспергованих капи, а самим тим и на индекс полидисперзности (33). Иако су претходна истраживања показала да се 10-30 % липолизе триглицерида врши под утицајем гастричне липазе (34), овај корак се често изоставља приликом испитивања липидних формулација. Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације указују да гастрични ензими, тј. липаза може утицати на брзину ослобађања активних једињења из липидних гастроретентивних формулација.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Niiho Y, Yamazaki T, Nakajima Y, Yamamoto T, Ando H, Hirai Y, et al. Gastroprotective effects of bitter principles isolated from Gentian root and Swertia herb on experimentally-induced gastric lesions in rats. *J Nat Med* [Internet]. 2006 Jan 11;60(1):82–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11418-005-0014-2>
2. Szucs Z, Dános B, Nyiredy S. Comparative analysis of the underground parts of Gentiana species by HPLC with diode-array and mass spectrometric detection. *Chromatographia* [Internet]. 2002 Jan;56(1):S19–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02494108>
3. Aberham A, Pieri V, Croom EM, Ellmerer E, Stuppner H. Analysis of iridoids, secoiridoids and xanthenes in *Centaureum erythraea*, *Frasera caroliniensis* and *Gentiana lutea* using LC–MS and RP-HPLC. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2011 Feb;54(3):517–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708510005649>
4. Čitová I, Ganzera M, Stuppner H, Solich P. Determination of gentisin, isogentisin, and amarogentin in *Gentiana lutea* L. by capillary electrophoresis. *J Sep Sci* [Internet]. 2008 Jan 10;31(1):195–200. Available from: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jssc.200700325>
5. Mustafa AM, Caprioli G, Dikmen M, Kaya E, Maggi F, Sagratini G, et al. Evaluation of neuritogenic activity of cultivated, wild and commercial roots of *Gentiana lutea* L. *J Funct Foods* [Internet]. 2015 Dec;19:164–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615004351>
6. Živković J, Janković T, Menković N, Šavikin K. Optimization of ultrasound-assisted extraction of isogentisin, gentiopicroside and total polyphenols from gentian root using response-surface methodology. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2019 Nov;139:111567. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669019305783>
7. Ariño A, Arberas I, Leiton MJ, de Renobales M, Dominguez JB. The extraction of yellow gentian root (*Gentiana lutea* L.). *Zeitschrift für Leb und -forsch A* [Internet]. 1997 Sep 26;205(4):295–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002170050168>
8. Aberham A, Schwaiger S, Stuppner H, Ganzera M. Quantitative analysis of iridoids, secoiridoids, xanthenes and xanthone glycosides in *Gentiana lutea* L. roots by RP-HPLC and LC–MS. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2007 Nov;45(3):437–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708507003913>
9. Mustafa AM, Caprioli G, Ricciutelli M, Maggi F, Marín R, Vittori S, et al. Comparative HPLC/ESI-MS and HPLC/DAD study of different populations of cultivated, wild and commercial *Gentiana lutea* L. *Food Chem* [Internet]. 2015 May;174:426–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814614018184>
10. Azman NAM, Gordon MH, Skowrya M, Segovia F, Almajano MP. Use of lyophilised and

- powdered *Gentiana lutea* root in fresh beef patties stored under different atmospheres. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2015 Jul 15;95(9):1804–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6878>
11. Simić VM, Rajković KM, Stojičević SS, Veličković DT, Nikolić NČ, Lazić ML, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of total polyphenolic compounds from chokeberries by response surface methodology and artificial neural network. *Sep Purif Technol* [Internet]. 2016 Feb;160:89–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383586616300193>
  12. Pilkington JL, Preston C, Gomes RL. Comparison of response surface methodology (RSM) and artificial neural networks (ANN) towards efficient extraction of artemisinin from *Artemisia annua*. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2014 Jul;58:15–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669014001502>
  13. Wang CH, Wang ZT, Annie Bligh WW, White KN, White CJB. Pharmacokinetics and tissue distribution of Gentiopicroside following oral and intravenous administration in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2004 Sep;29(3):199–203. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03190598>
  14. Zhang K, Lv, Li, Feng, Li, Liu, et al. Preparation, characterization, and in vivo pharmacokinetics of nanostructured lipid carriers loaded with oleanolic acid and gentiopicrin. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2013 Aug;3227. Available from: <http://www.dovepress.com/preparation-characterization-and-in-vivo-pharmacokinetics-of-nanostruc-peer-reviewed-article-IJN>
  15. Almukainzi M, A El-Masry T, A Negm W, Elekhawy E, Saleh A, E Sayed A, et al. Gentiopicroside PLGA Nanospheres: Fabrication, in vitro Characterization, Antimicrobial Action, and in vivo Effect for Enhancing Wound Healing in Diabetic Rats. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2022 Mar;Volume 17:1203–25. Available from: <https://www.dovepress.com/gentiopicroside-plga-nanospheres-fabrication-in-vitro-characterization-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
  16. Almukainzi M, El-Masry TA, Negm WA, Elekhawy E, Saleh A, Sayed AE, et al. Co-delivery of gentiopicroside and thymoquinone using electrospun m-PEG/PVP nanofibers: In-vitro and In vivo studies for antibacterial wound dressing in diabetic rats. *Int J Pharm* [Internet]. 2022 Sep;625:122106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517322006603>
  17. Mennella I, Fogliano V, Ferracane R, Arlorio M, Pattarino F, Vitaglione P. Microencapsulated bitter compounds (from *Gentiana lutea*) reduce daily energy intakes in humans. *Br J Nutr* [Internet]. 2016 Nov 28;116(10):1841–50. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114516003858/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114516003858/type/journal_article)
  18. Wang C hong, Cheng X mei, Bligh SWA, White KN, Branford-White CJ, Wang Z tao. Pharmacokinetics and bioavailability of gentiopicroside from decoctions of *Gentiana* and *Longdan Xiegan Tang* after oral administration in rats—Comparison with gentiopicroside alone. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2007 Sep;44(5):1113–7. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708507002555>

19. Bodmeier R, Wang J, Bhagwatwar H. Process and formulation variables in the preparation of wax microparticles by a melt dispersion technique. II. W/O/W multiple emulsion technique for water-soluble drugs. *J Microencapsul.* 1992;9(1):99–107.
20. Becker Peres L, Becker Peres L, de Araújo PHH, Sayer C. Solid lipid nanoparticles for encapsulation of hydrophilic drugs by an organic solvent free double emulsion technique. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2016 Apr;140:317–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776515303829>
21. Artiga-Artigas M, Molet-Rodríguez A, Salvia-Trujillo L, Martín-Belloso O. Formation of Double (W1/O/W2) Emulsions as Carriers of Hydrophilic and Lipophilic Active Compounds. *Food Bioprocess Technol* [Internet]. 2019 Mar 14;12(3):422–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11947-018-2221-3>
22. Chauhan B, Shimpi S, Mahadik KR, Paradkar A. Preparation and evaluation of floating risedronate sodium Gelucire® 39/01 matrices. *Acta Pharm.* 2004;54(3):205–14.
23. Irshad S, Khan IU, Khalid SH, Asghar S, Irfan M, Khalid I, et al. Probing the effect of various lipids and polymer blends on clopidogrel encapsulated floating microcarriers. *DARU J Pharm Sci* [Internet]. 2019 Dec 21;27(2):571–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40199-019-00285-0>
24. Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Ruiz-Caro R, Peña J, Veiga MD. Tenofovir Hot-Melt Granulation using Gelucire® to Develop Sustained-Release Vaginal Systems for Weekly Protection against Sexual Transmission of HIV. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 Mar 20;11(3):137. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/3/137>
25. Sadeghi F, Mosafa F, Afrasiabi GH. Effect of particle size, compaction force and presence of Aerosil 200 on the properties of matrices prepared from physical mixture of propranolol hydrochloride and eudragit RS or RL. 2007;
26. Kanouni M, Rosano H., Naouli N. Preparation of a stable double emulsion (W1/O/W2): role of the interfacial films on the stability of the system. *Adv Colloid Interface Sci* [Internet]. 2002 Dec;99(3):229–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001868602000799>
27. Lamba H, Sathish K, Sabikhi L. Double Emulsions: Emerging Delivery System for Plant Bioactives. *Food Bioprocess Technol* [Internet]. 2015 Apr 15;8(4):709–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11947-014-1468-6>
28. Bhandari BR, Dumoulin ED, Richard HMJ, Noleau I, Lebert AM. Flavor encapsulation by spray drying: application to citral and linalyl acetate. *J Food Sci.* 1992;57(1):217–21.
29. Thapa P, Jeong S. Effects of Formulation and Process Variables on Gastroretentive Floating Tablets with A High-Dose Soluble Drug and Experimental Design Approach. *Pharmaceutics* [Internet]. 2018 Sep 17;10(3):161. Available from:

<http://www.mdpi.com/1999-4923/10/3/161>

30. Zhao X, Zhang S, Yang G, Zhou Z, Gao Y. Exploring Trehalose on the Release of Levonorgestrel from Implantable PLGA Microneedles. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2020 Jan 1;12(1):59. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/1/59>
31. Sulistiawati, Saka Dwipayanti K, Azhar M, Rahman L, Pakki E, Himawan A, et al. Enhanced skin localization of metronidazole using solid lipid microparticles incorporated into polymeric hydrogels for potential improved of rosacea treatment: An ex vivo proof of concept investigation. *Int J Pharm* [Internet]. 2022 Nov;628:122327. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517322008821>
32. Hansen T, Holm P, Schultz K. Process characteristics and compaction of spray-dried emulsions containing a drug dissolved in lipid. *Int J Pharm* [Internet]. 2004 Dec;287(1–2):55–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517304005137>
33. Čerpnjak K, Pobirk AZ, Vrečer F, Gašperlin M. Tablets and minitablets prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen. *Int J Pharm* [Internet]. 2015 Nov;495(1):336–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315301964>
34. Butler J, Hens B, Vertzoni M, Brouwers J, Berben P, Dressman J, et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: Recent progress from partnership through the IMI OrBiTo collaboration. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2019 Mar;136:70–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641118311913>

#### 4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

##### Радови објављени у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

**Mudrić, J.**, Šavikin, K., Đekić, Lj., Pavlović, S., Kurćubić, I., Ibrić, S., Đuriš, J. (2021). Development of lipid-based gastroretentive delivery system for gentian extract by double emulsion–melt dispersion technique. *Pharmaceutics*, 13(12), 2095. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122095> (IF 7,227 30/279)

**Mudrić, J.**, Janković, T., Šavikin, K., Bigović, D., Đukić-Ćosić, D., Ibrić, S., Đuriš, J. (2020). Optimization and modelling of gentiopicroside, isogentisin and total phenolics extraction from *Gentiana lutea* L. roots. *Industrial Crops and Products*, 155, 112767. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112767> (IF 5,749 6/91)

##### Радови објављени у националном часопису међународног значаја (M24):

**Mudrić, J.**, Šavikin, K., Ibrić, S., & Đuriš, J. (2019). Double emulsions (W/O/W emulsions): Encapsulation of plant bioactives. *Lekovite sirovine*, (39), 76-83. <http://dx.doi.org/10.5937/leksir1838062M>

**Mudrić, J.**, Ibrić, S., & Đuriš, J. (2018). Microencapsulation methods for plants biologically active compounds: A review. *Lekovite sirovine*, (38), 62-67. <http://dx.doi.org/10.5937/leksir1838062M>

##### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

**Mudrić, J.**, Janković, T., Šavikin, K., Ibrić, S., Đuriš, J. Optimization of extraction of phenolics from *Gentiana lutea* root. 1<sup>st</sup> International Conference on Advanced Production and Processing, Novi Sad/Serbia, October 10-11, 2019. Book of Abstracts of the 1<sup>st</sup> International Conference on Advanced Production and Processing. 244.

**Mudrić, J.**, Jovanović, M., Živković, J., Gardikis, K., Šavikin, K. Gentian root: comparison of optimized heat assisted and ultrasound-assisted extraction methods. 2<sup>nd</sup> International UNIfood Conference, Belgrade/Serbia, September 24-25, 2021. Book of Abstracts/ Unifood conference, 172.

**Mudrić, J.**, Šavikin, K., Đekić, Lj., Krgović, N., Ibrić, S., Čujić Nikolić, N., Đuriš, J. Development of lipid-based gastroretentive capsules and influence of digestion process. 14<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. March 18-21, 2024.



## 5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу резултата приказаних у оквиру докторске дисертације закључено је да кандидат Јелена Р. Мудрић дала допринос развоју савремених фармацеутских облика са биљним екстрактом, као активном супстанцом. Тачније, у оквиру ове докторске дисертације је успешно оптимизована екстракције биоактивних једињења из корена линцуре, а потом су развијени липидни гастроретентивни носачи, као и таблета и тврде капсула са гастроретентивним својствима у које је било могуће инкапсулирати екстракт корена линцуре.

Резултати добијени у оквиру прве фазе истраживања показали су да је применом скрининга било могуће одабрати факторе који имају доминантан утицај на екстракцију генциопикрозида, изогентизина и укупних полифенола. У циљу оптимизације поступка екстракције наведених једињења из корена линцуре испитан утицај температуре, трајања екстракције, концентрације етанола и односа дрога/растварач коришћењем централног композитног дизајна. Резултати су анализирани применом методологије површине одговора и коришћењем вештачких неуронских мрежа и показно је да развијени модели са великом прецизношћу предвиђају одговоре испитиваног система, при чему је показано да су вештачке неуронске мреже поузданије јер је њиховом применом било могуће дефинисати и нелинеарне односе, док је методологија површине одговора ограничена на полиномску регресију другог или трећег степена.

У оквиру друге фазе развијен је иновативни поступак којим су добијени липидни гастроретентивни носачи са мукоадхезивним особинама у које је инкапсулиран екстракт корена линцуре. Развијеним поступком је било могуће добити гастроретентивне носаче у високом приносу, при чему су се они одликовали високом ефикасношћу инкапсулације генциопикрозида и омогућили су модификовано (бифазно) ослобађање овог једињења. Поред тога, проточност тако добијених прашкова је била добра до одлична, а одабрана формулација, која је садржала Gelucire® 43/01 и Syllysia® 350, имала је и адекватна таблетабилна својства. Развијени приступ може бити веома атрактиван и са аспекта инкапсулације других хидрофилних биљних екстраката или биоактивних једињења код којих је пожељно продужити време задржавања у желуцу или танком цреву и постићи модификовано ослобађање. Предност ове методе огледа се и у томе што не захтева примену органских растварача, а избором лиофилизације, као поступка сушења, и чврстих липида са ниском тачком топљења може се избећи и утицај термалног стреса, што је посебно важно код термолабилних једињења.

У оквиру треће фазе развијене су тврде капсуле и таблете са гастроретентивним својствима применом концепта дизајнирања квалитета. Таблете су садржале прашак добијен методом развијеном у претходној фази и натријум-бикарбонат. Ослобађање генциопикрозида из тако

формулисаних таблета је било бифазно, а гастроретенција се заснивала на дуалном механизму који је укључивао флотирање и мукоадезију. Капсуле оптималних карактеристика су флотирале одмах након контакта са медијумом и флотирање је трајало дуже од 6 сати, при чему је ослобађање генциокрозида било продужено. Током *in vitro* испитивања брзине ослобађања гециопикрозида из капсула формирне су дисперзије наноасоцијата униформних величина. Поред тога, резултати добијени у оквиру ове фазе сугеришу да гастрична липаза може утицати на брзину ослобађања биоактивних једињења из липидних гастроретентивних формулација.

## 6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу извештаја о провери оригиналности докторске дисертације коришћењем програма *iThenticate* регистровано подударање текста износи 5 %. Овај степен подударности последица је претходно публикованих резултата истраживања докторанда, цитата, личних имена, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

1.03.2024. године

Ментори:

---

Проф. др Јелена Ђуриш  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц. Катарина Шавикин, научни саветник  
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“

## 7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да докторска дисертација кандидаткиње магистра фармације Јелене Мудрић чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду (Одлука бр 61206-128/2-21 од 02.02.2021. године) задовољава критеријуме оригиналног научног дела. Кандидаткиња је успешно реализовала постављене циљеве истраживања, а резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају оригинално и самостално научно дело са значајним научним доприносом у области фармацеутске технологије. Резултати докторске дисертације су публиковани у два рада у међународним часописима изузетних вредности (M21a) и у два рада у националном часопису међународног значаја (M24), као и у оквиру три саопштења на међународним научним скуповима штампана у изводу (M34).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију магистра фармације Јелене Мудрић под називом „Развој чврстих фармацеутских облика на бази гастроретентивних флотирајућих носача са инкапсулираним екстрактом корена линцуре (*Gentiana lutea* L., *Gentianaceae*)“ и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај о израђеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације.

### Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације

---

Др сц. Светлана Ибрић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц. Љиљана Ђекић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц. Бојана Видовић, ванредни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

Др сц. Теодора Јанковић, научни саветник  
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“

---

Др сц. Нада Ђујић Николић, виши научни сарадник  
Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“