

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У
БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ - ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, одржаној 28.12.2023. године, донета је Одлука број 3097/2, којом су именовани чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Иване Р. Курђубић, под насловом:

**„Мукоадхезивне букалне таблете и филмови са пропранолол-хидрохлоридом:
формулација, *in vitro* / *in silico* карактеризација и *in vivo* испитивања у
анималном моделу есенцијалне хипертензије”**

Ментори докторске дисертације су др сц. Јелена Ђуриш, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет и др сц. Уна-Јована Вајић, научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за медицинска истраживања, Институт од националног значаја за Републику Србију

Комисија у саставу:

- Др сц. Светлана Ибрић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
- Др сц. Сандра Цвијић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
- Др сц. Невена Михаиловић-Станојевић, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за медицинска истраживања, Институт од националног значаја за Републику Србију

Чланови Комисије су прегледали приложену дисертацију и подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата Иване Р. Курђубић, под насловом: „Мукоадхезивне букалне таблете и филмови са пропранолол-хидрохлоридом: формулација, *in vitro* / *in silico* карактеризација и *in vivo* испитивања у анималном моделу есенцијалне хипертензије”, садржи шест поглавља који обухватају: (1) Увод, (2) Циљ истраживања, (3) Експериментални део, (4) Закључак, (5) Литературу и (6) Прилог. Почетак докторске

дисертације садржи сажетак на српском и енглеском језику, док крај садржи прилоге докторске дисертације који обухватају: списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, кратка биографија кандидата, и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана на 174 стране јасним и прегледним стилем и садржи 62 графичка приказа, 48 табеле и списак коришћене литературе од 242 библиографске јединице.

У **уводном поглављу** је дат преглед актуелних сазнања у области развоја и карактеризације мукоадхезивних букалних фармацеутских облика лекова, са фокусом који је усмерен на мукоадхезивне букалне таблете и филмове. Наведене су биофармацеутске и фармакокинетичке особине пропранолол-хидрохлорида, којима се истиче потреба и оправданост развоја мукоадхезивних букалних формулација са овом модел супстанцом. Приказан је преглед метода производње/израде мукоадхезивних букалних таблета и филмова уз приказ ексципијенаса које ове фармацеутски облици лекова треба да садрже. Детаљно је описан поступак израде мукоадхезивних букалних филмова методом изливања полимерне дисперзије и упаравања растварача (енгл. *solvent casting method*). Поред тога, детаљно су описане различите методе за карактеризацију мукоадхезивних букалних таблета и филмова, са посебним освртом на методе за испитивање брзине растварања и пермеације лековите супстанце из мукоадхезивних букалних таблета и филмова, као и мукоадхезивних и механичких својстава. Дат је приказ различитих анималних модела хипертензије, са фокусом на спонтано хипертензивне пацове Окамото-Аоки соја и детаљним приказом патогенезе есенцијалне хипертензије код спонтано хипертензивних пацова. Размотрени су и основни аспекти који се односе на *in silico* предвиђање обима и брзине апсорпције лековите супстанце кроз усну дупљу и гастроинтестинални (ГИ) тракт са посебним освртом на просторни модел апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз усну дупљу (енгл. *Oral Cavity Compartmental Absorption and Transit Model, OCCAT™*).

Циљ истраживања је јасно дефинисан. Основни циљ истраживања ове докторске дисертације је развој мукоадхезивних букалних таблета и филмова са модификованим (продуженим) ослобађањем засновано на QbD (енгл. *Quality by Design*) приступу кроз свеобухватну фармацеутско-технолошку и биофармацеутску карактеризацију у моделу есенцијалне хипертензије на спонтано хипертензивним пацовима и *in silico* моделовањем и симулацијама. Специфични циљеви су обухватили: (1) Одабир одговарајућих мукоадхезивних полимера и процена могућности развоја формулација и поступака израде мукоадхезивних букалних таблета и филмова; (2) Фармацеутско-технолошка и функционална испитивања израђених мукоадхезивних букалних таблета и филмова уз процену утицаја фактора формулације на мукоадхезивност, као и на брзину растварања и пермеације пропранолол-хидрохлорида из мукоадхезивних букалних формулација; (3) Испитивање хемодинамских ефеката (сistolни и дијастолни крвни притисак, фркевенца срчаних контракција) и фармакокинетике пропранолола из одабраних формулација мукоадхезивних букалних таблета и филмова у моделу есенцијалне хипертензије на спонтано хипертензивним пацовима, као и упоредна анализа података са пероралном применом таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида у истој дози; (4)

Развој, валидација и примена *in silico* модела за процену/предвиђање апсорпције и биолошке расположивости пропранолола код људи након интраоралне (букалне) примене мукоадхезивних букалних таблета и филмова применом физиолошки заснованог модела апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз усну дупљу (ОССАТ™), као и упоредна анализа података који су добијени за мукоадхезивне букалне фармацеутске облике лекова са подацима након пероралне примене таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида.

Експериментални део је приказан кроз четири целине у складу са наведеним специфичним циљевима истраживања. Свака целина садржи детаљно описане материјале и методе који су коришћени у истраживачком раду, као и добијене резултате и дискусију.

Први део експерименталног рада се односи на испитивање могућности израде двослојних мукоадхезивних букалних таблета поступком директне компресије и мукоадхезивних букалних филмова методом изливања. Описан је детаљан поступак компресије у два корака на ексцентер таблет машини, а израђене мукоадхезивне букалне таблете са полиетиленоксидом, поливинилакохолом и карбомером су окарактерисане у погледу компатибилности лековите супстанце и коришћених ексципијенаса, варирања масе и дебљине, уједначености садржаја лековите супстанце, фриабилности, затезне чврстине, мукоадхезивности, брзине расварања и пермеације лековите супстанце. Такође, у овом делу је испитана могућност израде мукоадхезивних букалних филмова са полиетиленоксидом, поливинилалкохолом и хидроксипропилметилцелулозом методом изливања, са циљем оптималног избора врсте и удела ексципијенаса. Извршено је и испитивање компатибилности пропранолол-хидрохлорида са одабраним помоћним супстанцама применом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом, као и микроскопска анализа (поларизациона и скенирајућа електронска микроскопија) филмова задовољавајућих органолептичких особина.

Други део експерименталног рада се односи на израду мукоадхезивних букалних таблета и филмова, а на бази сазнања која су проистекла из првог дела експерименталног рада. Тако су у овој фази израђене мукоадхезивне букалне таблете са полиетиленоксидним полимером који је показао најприхватљивија својства у погледу доприноса бољим мукоадхезивним својствима, као и успореном ослобађању лековите супстанце. Мукоадхезивне букалне таблете и филмови израђени у овој фази имали су димензије прикладне за примену код пацова - таблете дијаметра 3 mm и филмови димензија 1×1 cm. Фармацеутско-технолошка и функционална карактеризација израђених мукоадхезивних букалних формулација обухватила је испитивање варирања масе; уједначености садржаја; степена апсорпције медијума; мукоадхезивности; брзине растварања и пермеације лековите супстанце из мукоадхезивних букалних формулација. Механичка својства мукоадхезивних букалних таблета процењена су на основу затезне чврстине и фриабилности, тј. отпорности на хабање, док су механичка својства мукоадхезивних букалних филмова процењена на основу затезне чврстине; процента издужења при кидању; *Young*-овог модула еластичности. Процена механичких својстава филмова вршена су применом тензионог теста на анализатору текстуре, док су брзина

растварања и пермеације испитани на *United States Pharmacopeia* (USP) апаратури 3 - цилиндар са повратним кретањем.

Трећи део експерименталног рада обухватио је компаративно испитивање хемодинамских параметара (сistolни крвни притисак - СКП, дијастолни крвни притисак - ДКП, фреквенца срчаних контракција - ФС) код четири групе спонтано хипертензивних пацова Окамото-Аоки соја: (I) контролна група, (II) пацови који су били на третману таблетама са тренутним ослобађањем 10 mg пропранолол-хидрохлорида, (III) пацови на третману мукоадхезивним букалним таблетама са 10 mg пропранолол-хидрохлорида и (IV) пацови на третману мукоадхезивним букалним филмовима са 10 mg пропранолол-хидрохлорида. Описана је детаљна процедура *in vivo* испитивања на анестезираним животињама које су због потреба експеримента додатно подељене у 4 подгрупе и које су хируршки оперисане на левој феморалној артерији како би се поставио катетер који је преко електромеханичког претварача био повезан са уређајем за регистрацију хемодинамских сигнала *Cardiomax III-TCR*. На тај начин је обезбеђено директно мерење/праћење хемодинамских параметара у унапред дефинисаним временским интервалима (0 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h и 24 h). Одмах након мерења хемодинамских параметра, вршено је узорковање крви у којима је *LC-MS/MS* методом одређивана концентрација пропранолола. На основу тога конструисани су профили концентрације пропранолола у плазми у функцији времена, на основу којих су одређени фармакокинетички параметри пропранолола (C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, Cl/F и $t_{1/2}$).

Четврти део истраживања обухватио је детаљни поступак развоја, валидације и примене *in silico* физиолошки заснованог фармакокинетичког модела за предвиђање апсорпције и биолошке расположивости пропранолола код људи након интраоралне (букалне) примене мукоадхезивних букалних таблета и филмова применом физиолошки заснованог модела апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз усну дупљу (*OCCAT™*) и унапређеног просторног модела апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз GI тракт (*ACAT™*). Поред тога, извршена је упоредна анализа података који су добијени за мукоадхезивне букалне фармацевтске облике лекова са таблетама са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида.

У **закључку** су наведени најзначајнији закључци који произилазе из резултата истраживања и који су у складу са постављеним циљевима рада.

На крају је приказан списак коришћене **литературе** од 202 библиографске јединице, цитиране Ванкуверским системом цитирања.

Б ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У складу са постављеним циљевима и фазама експерименталног рада, резултати ове докторске дисертације подељени су у четири целине, те су стога тако изнети и тумачени.

Резултати **прве фазе** експерименталног рада показали су успешан развој и фармацевтско-технолошку и функционалну карактеризацију двослојних мукоадхезивних букалних таблета са модификованим ослобађањем пропранолол-хидрохлорида. Добијене

мукоадхезивне букалне таблете су показале продужено ослобађање пропранолол-хидрохлорида. Најбрже ослобађање пропранолол-хидрохлорида (више од 90% након 60 минута испитивања) уочено је код таблета формулације Ф13 која је имала највећу концентрацију поливинилалкохола (ПВА) (70%), док је најспорије ослобађање пропранолол-хидрохлорида постигнуто из формулација Ф4, Ф8 и Ф14 које су имале високу концентрацију карбомера (КБ) (42% и 70%), из којих се након 360 минута испитивања ослободило до 45% лековите супстанце. Статистички тест ANOVA кроз методологију Д-оптималног експерименталног дизајна смеше показао је да брзина растварања пропранолол-хидрохлорида зависи од концентрације полимера, као и од њихових интеракција. Највећи позитиван утицај има концентрације ПВА, потом полиетиленоксид (ПЕО) и на крају КБ. Закључено је да постоје и значајне интеракције одабраних полимера. Добијени профили брзине растварања најбоље су описани *Peppas-Sahlin* моделом због високих вредности коефицијента корелације R^2 (између 0,959 и 0,997), као и најмањих вредности површине испод криве концентрације лековите супстанце у току времена (ПИК), изузев формулације Ф13. То значи да се пропранолол-хидрохлорид доминатно ослобађа аномалним механизмом транспорта који предствља комбинацију механизма *Fick*-ове дифузије и ерозије (тип II транспорта). Резултати испитивања пермеације пропранолола, били су у доброј корелацији са резултатима испитивања брзине растварања пропранолол-хидрохлорида (R^2 између 0,9052 и 0,9936). ANOVA тест кроз методологију Д-оптималног експерименталног дизајна смеше показао је да највећи позитиван утицај на количину пермеираног пропранолола имају концентрације ПВА И ПЕО полимера, док су концентрације КБ и интеракције ПЕО и КБ, као и ПВА и КБ показале негативан ефекат на брзину пермеације пропранолола. Испитивањем утицаја фактора формулације на максимлану силу одвајања (F_{max}), као параметра за процену мукоадхезивних својстава, дошло се до закључка да концентрација КБ, а потом концентрација ПЕО полимера има највећи позитиван утицај на силу одвајања. *In vitro* одређена просечна сила одвајања је била $1,67 \pm 0,38$ N. Просечна затезна чврстина израђених двослојних таблета је била $2,81 \pm 0,14$ МПа, док је просечна фриабилност износила $0,190 \pm 0,044\%$, при чему није уочено раслојавање таблета, што свеукупно упућује на добру механичку отпорност израђених двослојних мукоадхезивних таблета. У оквиру ове фазе прелиминарна испитивања показала су да најбоља органолептичка својства у погледу хомогености и глаткоће филма, лакоће вађења из калупа, сечења, савитљивости и кртости имају три формулације које су садржале ПВА у концентрацији од 1,5%; ПЕО у концентрацији 2%, 3% и 3,5%, хидроксипропилметилцелулоза (ХПМЦ) у концентрацији од 0,5% и 1,5% и пропиленгликол у концентрацији од 2%. Концентрација пропранолол-хидрохлорида је подешена на 2%, како би се добили филмови са садржајем пропранолол-хидрохлорида од 10 mg/cm^2 . Резултати микроскопских анализа (поларизациона микроскопија и СЕМ) су показали хомогеност површине и попречног пресека филмова, као и присуство кристала пропранолол-хидрохлорида у формираним филмовима. Резултати ФТ-ИР анализе су показали да између пропранолол-хидрохлорида и осталих ексципијенаса формулације мукоадхезивних букалних таблета и филмова није било уочених хемијских интеракција.

Резултати **друге фазе** експерименталног рада показали су успешан развој и фармацеутско-технолошку карактеризацију мукоадхезивних букалних филмова чији је састав формулације одређен у првој фази истраживања. Садржај пропранолол-хидрохлорида у израђеним мукоадхезивним букалним филмовима димензија 1 x 1 cm био је 20% м/м, односно 10 mg/cm². Мукоадхезивни букални филмови су задовољили фармакопејски захтев за варирање масе и уједначеност садржаја лековите супстанце који се односе на таблете, услед недостатка фармакопејских захтева за филмове за интраоралну примену. Механичка својства мукоадхезивних букалних филмова, као важних критичних атрибута квалитета, процењена су одређивањем затезне чврстине, процента издужења при кидању и *Young*-овог модула еластичности. Испитивање механичких својстава дало је следеће резултате: високе вредности затезне чврстине (између 1,8 МПа и 2,9 МПа), високе вредности процента издужења при кидању (између 70% и 200%) и ниске вредности *Young*-овог модула еластичности (између 30 МПа и 80 МПа). Јачина везивања мукоадхезивних букалних филмова, као параметра за процену мукоадхезивних својстава, била је између 657 mN/cm² и 876 mN/cm². Примећено је да је инкорпорирање пропранолол-хидрохлорида у формулацију резултовало смањењем мукоадхезивности, као и испитиваних параметара за процену механичких својстава. Резултати испитивања *in vitro* брзине растварања лековите супстанце показују да се целокупна количина пропранолол-хидрохлорида ослободила у току 120 минута, као да су добијени профили ослобађања међусобно слични. Кинетика ослобађања пропранолол-хидрохлорида из ових формулација најбоље се уклапа у модел првог реда.

У оквиру друге фазе истраживања извршена је фармацеутско-технолошка карактеризација мукоадхезивних букалних таблета на бази ПЕО полимера. Садржај пропранолол-хидрохлорида у израђеним мукоадхезивним букалним таблетама пречника 3 mm био је 40% м/м. Мукоадхезивне букалне таблете су задовољиле фармакопејски захтев за варирање масе, уједначеност садржаја лековите супстанце и фриабилност који се односе на таблете за пероралну примену услед недостатка фармакопејских захтева за таблете за интраоралну примену. Израђене мукоадхезивне букалне таблете су имале униформну затезну чврстину која је била између 2,55 МПа и 2,82 МПа. Јачина везивања мукоадхезивних букалних таблета је била између 201 mN/cm² и 294 mN/cm², што је око 3 пута мање у поређењу са мукоадхезивним букалним филмовима. Резултати испитивања *in vitro* брзине растварања су указали да се целокупна количина пропранолол-хидрохлорида растворила у току 90 минута из формулације Ф1, 120 минута из Ф2 и 180 минута из Ф3, као и да добијени профили ослобађања нису међусобно слични (Ф1 и Ф2: $f_2 = 39$; Ф1 и Ф3: $f_2 = 27$; Ф2 и Ф3: $f_2 = 42$). Кинетика ослобађања пропранолол-хидрохлорида из ових формулација најбоље се уклапа у *Peppas-Sahlin* модел.

У **трећој фази** експерименталног рада спроведене су *in vivo* хемодинамске и фармакокинетичке студије на спонтано хипертензивним пацовима Окамото-Аоки соја. Одсуство утицаја анестетика нембутала (35 mg/kg телесне масе) на крвни притисак и ФС показано је фармакодинамском студијом на контролној групи пацова који су добили воду интрагастричном сондом. Како између почетне и осталих временских тачака у контролној групи пацова није уочена статистички значајна разлика у промени хемодинамских

параметара (СКП, ДКП, ФС), тако је његова употреба оправдана у испитивањима есенцијалне хипертензије. Резултати статистичке анализе (двофакторска мешовита АНОВА) су показали да између третмана мукоадхезивном букалном таблетом и филмом није било статистички значајне разлике у погледу СКП, ДКП и ФС. Међутим, једнофакторска АНОВА за поновљена мерења упућује да третман мукоадхезивним букалним филмом доводи до израженијег ефекта у погледу смањења пре свега ФС, а потом и ДКП, без значајне разлике у утицају на СКП.

Тест једноставних ефеката је показао да је, у поређењу са таблетом са тренутним ослобађањем, мукоадхезивни букални филм постигао значајно ниже вредности ФС у 8-ом и 12-ом сату испитивања, док је таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида довела до значајног смањења ФС у 10-ом минути испитивања у поређењу са мукоадхезивном букалном таблетом и филмом.

Фармакокинетичка студија на спонтано хипертензивним пацовима након пероралне примене таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида и интраоралне (букалне) примене мукоадхезивних букалних таблета и филмова у дози од 10 mg показала је да није било статистички значајне разлике у вредностима максималне концентрације пропранолола у плазми ($p = 0,09$). Највећа разлика уочена је у степену апсорпције пропранолола, изражено као ПИК вредност. Вредност ПИК_{0-24h} била је више од 2,5 пута већа након примене мукоадхезивних букалних таблета и филмова у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем, међутим између мукоадхезивних букалних таблета и филмова није уочена статистички значајна разлика. Разлике у *in vitro* брзини растварања пропранолол-хидрохлорида из три испитивана фармацеутска облика лека, одразиле су се на *in vivo* брзину апсорпције пропранолола, односно на време постизања максималне концентрације лековите супстанце у плазми (t_{max}). Таблете са тренутним ослобађањем: $0,58 \pm 0,20$ h, мукоадхезивне букалне таблете: $5,33 \pm 1,03$ h и мукоадхезивни буклани филмови: $3,33 \pm 0,52$ h. Значајно ниже вредности CL/F довеле су до статистички значајно већих вредности $t_{1/2}$ у случају мукоадхезивних букалних таблета и филмова. Израчунати фармакокинетички параметри пропранолола показују да се букалном испоруком пропранолола побољшава степен апсорпције услед продуженог здржавања фармацеутског облика лека у усној дупљи, као и продуженог ослобађања пропранолол-хидрохлорида из фармацеутског облика.

У **четвртој фази** експерименталног рада вршена је изградња, валидација и примена пропранолол-специфичног модела који описује кључне фармакокинетичке процесе пропранолола применом физиолошки заснованог просторног модела апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз усну дупљу (ОССАТ™) и унапређеног просторног модела апсорпције и транспорта лековите супстанце кроз GI тракт (АСАТ™). *In silico* резултати симулација (предвиђања) апсорпције пропранолола из мукоадхезивних букланих формулација показали су да се применом мукоадхезивних букалних таблета и филмова са 10 mg пропранолол-хидрохлорида очекују до два пута веће вредности максималне концентрације лека у плазми у односу на таблете са тренутним ослобађањем 10 mg пропранолол-хидрохлорида. Додатно, *in silico* резултати симулација предвиђају статистички веће вредности максималне концентрације лека у плазми код мукоадхезивних

букалних филмова у односу на таблете, без значајне разлике у осталим фармакокинетичким параметрима. Поред тога, *in silico* резултати симулација упућују да се може очекивати повећање биолошке расположивости пропранолола за више од 2,5 пута у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида исте дозе. Софтвер за симулацију (*GastroPlus™*) тренутно не садржи физиологију пацова, те стога поређења *in silico* предвиђених и *in vivo* уочених профила концентрације пропранолола у плазми код пацова није било могуће спровести.

В УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Интересовање истраживача за област мукоадхезивних букалних фармацеутских облика лекова постоји више од две деценије. То дугују својим бројним предностима које укључују лакоћу примене и руковања фармацеутским обликом (препаратом), примена без потребе гутања лековитог препарата, могућност смањења ефекта првог пролаза и тиме повећања биолошке расположивости лековите супстанце. Велики број истраживања у области развоја мукоадхезивних букалних прпарата резултовао је укључивањем мукоадхезивних букалних филмова у монографију *Препарата за оралну слузокожу* (енгл. *oromucosal preparations*) Европске фармакопеје 2012. године (Ph. Eur. 7.4) [1]. Међутим, сам термин мукоадхезија је први пут уведен још 1980-их година за испоруку лековите супстанце на контролисан начин када лековити препарат остварује интимни контакт са ткивом на месту примене, те тако постоје букални, назални, вагинални и окуларни мукоадхезивни фармацеутски облици лекова [2].

Мукоадхезивни полимери који су коришћени за израду мукоадхезивних букалних таблета и филмова у овој дисертацији широко су коришћени у развоју мукоадхезивних букалних формулација, међутим одабрана комбинација полимера до сада није испитивана као потенцијални филм-формирајући материјал. Коришћен је парцијално хидролизован поливинилалкохол високе молекулске масе (130 000 Da) као потенцијални полимер за формирање букалних филмова. Резултати ове дисертације показују да има одлична филм-формирајућа својства, дајући транспарентне флексибилне филмове који се брзо дезинтегришу. Због тога је потребно да се комбинује са другим мукоадхезивним полимерима који показују знатно продужено време дезинтеграције. Иако се од обимног развоја мукоадхезивних букалних фармацеутских облика лекова стигло до комерцијализације лековитих производа, уочен је недостатак стандардизованих приступа *in vitro* процене мукоадхезивности оваквих формулација. Због тога је развој одговарајућих метода за адекватну процену мукоадхезивних својстава букалних формулација од великог значаја. Прегледом литературе закључено је да је анализатор текстуре најчешће коришћен уређај за процену мукоадхезивних својстава, те је извршен увид у услове под којима су вршена испитивања и одабрани су оптимални услови за процену мукоадхезивних својстава [3–10]. Мукоадхезивна својства се процењују на основу *максималне силе одвајања* (у литератури се означава и као *сила адхезије*), *јачине везивања* и/или *рада адхезије*. Процењена мукоадхезивна својства су слична резултатима

истраживања других истраживачких група који су радили на развоју мукоадхезивних букалних формулација са различитим лековитим супстанцама [3–5,11]. У оквиру дисертације, предложена је примена модификоване апаратуре са цилиндром са повратним кретањем за истраживање брзине пермеације пропранолол-хидрохлорида из мукоадхезивних букалних таблета и филмова уз употребу хидрофобне синтетске мембране величине пора 0,1 μm , што предствља новину и један од доприноса ове дисертације. Наведена метода је погодна за испитивање високо липофилних лековитих супстанци које се пасивно апсорбују. Између спољашњег цилиндра - што одговара акцепторском делу и унутрашњег цилиндра - што одговара донорском делу, поставља се синтетска мембрана на чију површину се ставља слој 10% дисперзије муцина. Мукоадхезивна букална таблета/филм се поставља на површину дисперзије муцина са којом ступа у адхезивну везу. Мукоадхезивни букални филмови би требало да поседују задовољавајућа механичка својства, како би били погодни за паковање, примену и руковање. Због тога је изузетно важно извршити процену механичких карактеристика, као важног критичног атрибута квалитета мукоадхезивних букалних филмова. Иако не постоји стандардизована метода и дефинисани захтеви у погледу препоручених минималних и максималних вредности параметра за процену механичких карактеристика, увидом у литературне податке закључује се да се тензиони тест (тест истезања) најчешће примењује за процену механичких карактеристика мукоадхезивних букалних филмова уз одређене варијације у експерименталним подешавањима (нпр. облик и величина узорка филма, брзина повлачења горње клеме) [12]. Тензионим тестом је могуће одредити затезну чврстину, проценат издужења при кидању и *Young*-ов модул еластичности. Да би мукоадхезивни букални филм био флексибилан, лак за примену и руковање, требало би да показује високу вредност затезне чврстине и издужење при кидању, као и ниску вредност *Young*-овог модула еластичности [12,13]. На механичке карактеристике филмова утиче инкорпорирање лековите супстанце, па је закључено да фармацеутски облици типа филмова могу да садрже до 30% м/м без значајног утицаја на интринзична својства формулације, при чему се нешто веће вредности могу постићи повећањем површине и/или дебљине филма, али се у том случају морају узети у обзир прихватљивост и погодност за пацијента [14]. У докторској дисертацији су развијени мукоадхезивни букални филмови са 20% м/м лековите супстанце, који нису транспарентни, али имају задовољавајуће механичке карактеристике захваљујући комбинацији полимера различитих карактеристика. Примећено је да су се инкорпорирањем лековите супстанце смањиле вредности затезне чврстине и издужења при кидању, слично као у истраживњу Centkowska и сар. [15]. Увидом у литературу може се закључити да су задовољавајуће вредности затезне чврстине филмова 2 МПа и више, док је у случају издужења при кидању пожељна вредност 10% или већа од тога. *Young*-ов модул еластичности се сматра задовољавајућим у случају нижих вредности, док су вредности веће од 400 МПа неповољне [16,17]. Резултати приказани у овој дисертацији су у складу са препорученим вредностима (затезна чврстина 1,9 МПа - 2,8 МПа; издужење при кидању 70% - 200%; *Young*-ов модул еластичности 30 МПа - 80 МПа).

Тек неколико студија је испитивало биоперформансе израђених мукоадхезивних букалних формулација *in vivo* [18–25], а једна студија је испитивала биоперформансе мукоадхезивних букалних филмова са пропранолол-хидрохлридом на новозеландским албино зечевима [26]. У студији Mohamad и сар. [26] примећено је повећање степена апсорпције пропранолола, изражено као ПИК вредност, 1,9 пута у односу на пероралну примену таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида. Међутим, у поменутој студији нису мерене вредности системских хемодинамских параметра, већ је само испитивана фармакокинетика пропранолола (C_{max} , t_{max} и ПИК₀₋₈) из мукоадхезивних букалних филмова и комерцијалних таблета са тренутним ослобађањем пропраолол-хидрохлорида на новозеландским албино зечевима. У оквиру дисертације спроведена је упоредна процена како фармакокинетичких, тако и хемодинамских параметара пропранолола из развијених мукоадхезивних букалних формулација и таблета са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида на спонтано хипертензивним пацовима, што је додатни допринос ове дисертације. По први пут је извршена упоредна процена мукоадхезивних букалних таблета и филмова, како би се проценио утицај фармацеутског облика лека на хемодинамске ефекте и фармакокинетику лековите супстанце.

У оквиру дисертације извршена је свеобухватна *in vitro*, *in vivo* и *in silico* карактеризација мукоадхезивних букалних формулација. Физиолошки заснован просторни модел апсорпције и транспорта кроз усну дугљу (енгл. *Oral Cavity Compartmental Absorption and Transit Model, OCCAT™*) повезан са унапређеним просторним моделом апсорпције и транспорта кроз GI тракт (енгл. *Advanced Compartmental Absorption and Transit, ACAT™*) је први пут примењен са циљем предвиђања обима и брзине апсорпције пропранолола након букалне примене мукоадхезивних букалних таблета и филмова. Резултати симулација упућују на повећање биолошке расположивости пропранолола за више од 2,5 пута у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида исте дозе. Xia и сар. [27] су наведени модел по први пут применили за процену интраоралне апсорпције золпидема из сублингвалних таблета, потом је Mintah [28] вршио процену интраоралне апсорпције фентанил-цитрата из букалних и сублингвалних таблета; бупренорфин-хидрохлорида из букалних и сублингвалних таблета; никотина, нитроглицерина, ризатриптана и тестостерона из сублингвалних таблета, миконазола из букалних таблета. Drašković и сар. [29] су процењивали интраоралну апсорпцију кофеина и ибупрофена из орално дисперзибилних филмова.

Из свега претходно наведеног, може се закључити да су истраживања реализована у овој дисертацији комплементарна са претходно публикованим резултатима, али и да предложене методе пружају допринос ка даљем разумевању и оптимизацији мукоадхезивних букалних фармацеутских облика лекова.

Литература

- [1] Christina Woertz, M. Preis, J. Breitzkreutz, P. Kleinebudde, Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 (2013) 843–853.
- [2] S. Mansuri, P. Kesharwani, K. Jain, R.T. K., N.K. Jain, Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system, *React. Funct. Polym.* 100 (2016) 151–172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011>.
- [3] B. Çelik, Risperidone mucoadhesive buccal tablets: Formulation design, optimization and evaluation, *Drug Des. Devel. Ther.* 11 (2017) 3355–3365. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S150774>.
- [4] M. Jovanović, N. Tomić, S. Cvijić, D. Stojanović, S. Ibrić, P. Uskoković, Mucoadhesive gelatin buccal films with propranolol hydrochloride: Evaluation of mechanical, mucoadhesive, and biopharmaceutical properties, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 1–19. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020273>.
- [5] T.F.R. Alves, A.C. Rios, K. da S. Pontes, D.L. Portella, N. Aranha, P. Severino, E.B. Souto, J.K.M. Gonsalves, R. de S. Nunes, M. V. Chaud, Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: Development, characterization, and single study case, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 1–24. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070657>.
- [6] P. Kraissit, S. Limmatvapirat, M. Luangtana-Anan, P. Sriamornsak, Buccal administration of mucoadhesive blend films saturated with propranolol loaded nanoparticles, *Asian J. Pharm. Sci.* 13 (2018) 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.006>.
- [7] A.B. Nair, B.E. Al-Dhubiab, J. Shah, S. Jacob, V. Saraiya, M. Attimarad, N. SreeHarsha, S.H. Akrawi, T.M. Shehata, Mucoadhesive buccal film of almotriptan improved therapeutic delivery in rabbit model, *Saudi Pharm. J.* 28 (2020) 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.022>.
- [8] C. Eouani, P. Piccerelle, P. Prinderre, E. Bourret, J. Joachim, In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (2001) 45–55. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00146-1).
- [9] S. Skulason, M.S. Asgeirsdottir, J.P. Magnusson, T. Kristmundsdottir, Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery, *Pharmazie*. 64 (2009) 197–201. <https://doi.org/10.1691/ph.2009.8188>.
- [10] C.F. Wong, K.H. Yuen, K.K. Peh, An in-vitro method for buccal adhesion studies: Importance of instrument variables, *Int. J. Pharm.* 180 (1999) 47–57.
- [11] S. Salehi, S. Boddohi, New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate, *Prog. Biomater.* 6 (2017) 175–187. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0077-7>.
- [12] M. Preis, C. Woertz, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods, *Expert Opin Drug Deliv.* 10 (2013) 1303–1317. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.804058>.
- [13] M. Preis, K. Knop, J. Breitzkreutz, Mechanical strength test for orodispersible and buccal

- films, *Int. J. Pharm.* 461 (2014) 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.033>.
- [14] R. Krampe, J.C. Visser, H.W. Frijlink, J. Bretkreutz, H.J. Woerdenbag, M. Preis, Oromucosal film preparations: points to consider for patient-centricity and manufacturing processes, *Expert Opin. Drug Deliv.* 13 (2016) 493–506. <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1118048>.
- [15] K. Centkowska, E. Ławrecka, M. Sznitowska, Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine—Influence of different drug loadings on film properties, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030250>.
- [16] E. Turković, I. Vasiljević, M. Drašković, N. Obradović, D. Vasiljević, J. Parojčić, An investigation into mechanical properties and printability of potential substrates for inkjet printing of orodispersible films, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 468. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040468>.
- [17] J.C. Visser, W.M.C. Dohmen, W.L.J. Hinrichs, J. Bretkreutz, H.W. Frijlink, H.J. Woerdenbag, Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films, *Int J Pharm.* 485 (2015) 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.005>.
- [18] E. Dinte, D.M. Muntean, V. Andrei, B.A. Boşca, C.M. Dudescu, L. Barbu-Tudoran, G. Borodj, S. Andrei, A.F. Gal, V. Rus, L.-M. Gherman, O. Cadar, R. Barabas, M. Niculae, A. Ilea, In vitro and in vivo characterisation of a mucoadhesive buccal film loaded with doxycycline hyclate for topical application in periodontitis, *Pharmaceutics*. 15 (2023) 580. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020580>.
- [19] O.Y. Mady, M.M.A. Abulmeaty, A.A. Donia, A.A. Al-Khureif, A.A. Al-Shoubki, M. Abudawood, D.A.A. Moety, Formulation and bioavailability of novel mucoadhesive buccal films for candesartan cilexetil in rats, *Membr.* 11 (2021) 659. <https://doi.org/10.3390/membranes11090659>.
- [20] S. Hu, X. Pei, L. Duan, Z. Zhu, Y. Liu, J. Chen, T. Chen, P. Ji, Q. Wan, J. Wang, A mussel-inspired film for adhesion to wet buccal tissue and efficient buccal drug delivery, *Nat. Commun.* 12 (2021) 1689. <https://doi.org/https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-69144/v1>.
- [21] X.-Q. Li, Z.-M. Ye, J.-B. Wang, C.-R. Fan, A.-W. Pan, C. Li, R.-B. Zhang, Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management, *Brazilian J. Anesthesiol. (English Ed.* 67 (2017) 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.08.016>.
- [22] P. Rana, R.S.R. Murthy, Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension: a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism, *Drug Deliv.* 20 (2013) 224–235. <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/10717544.2013.779331>.
- [23] J.A. Vazquez, J.D. Sobel, Miconazole mucoadhesive tablets: A novel delivery system, *Clin Infect Dis.* 54 (2012) 1480–1484. <https://doi.org/10.1093/cid/cis205>.
- [24] B.E. Al-Dhubiab, In vitro and in vivo evaluation of nano-based films for buccal delivery of zolpidem, *Braz Oral Res.* 30 (2016) 126. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0126>.

- [25] L. C, K. RL, R. VA, B. PP, J. TP, Absorption of thyrotropin releasing hormone in rats using a mucoadhesive patch, *Drug Dev Ind Pharm.* 23 (1997) 239–246. <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/03639049709149799>.
- [26] S.A. Mohamad, H. Salem, H.A. Yassin, H.F. Mansour, Bucco-adhesive film as a pediatric proper dosage form for systemic delivery of propranolol hydrochloride: In-vitro and in-vivo evaluation, *Drug Des Devel Ther.* 14 (2020) 4277–4289. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S267317>. eCollection 2020.
- [27] B. Xia, Z. Yang, H. Zhou, V. Lukacova, W. Zhu, M. Milewski, F. Kesisoglou, Development of a Novel Oral Cavity Compartmental Absorption and Transit Model for Sublingual Administration: Illustration with Zolpidem, *AAPS J.* 17 (2015) 631–642. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9727-7>.
- [28] E.A. Mintah, Applications of mechanistic modeling and simulations in compound and dosage forms selections, Mercer University, 2017. <http://hdl.handle.net/10898/3743>.
- [29] M. Drašković, E. Turković, I. Vasiljević, K. Trifković, S. Cvijić, D. Vasiljević, J. Parojčić, Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 56 (2020) 101614. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101614>.

Г ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

- [1] **Kurćubić I**, Djuriš J, Cvijić S, Crevar M, Ibrić S, Miloradović Z, Mihailović-Stanojević N, Karanović D, Ivanov M, Jovović Đ, Vajić UJ. Integrated *in vitro* - *in vivo* - *in silico* studies in the pharmaceutical development of propranolol hydrochloride mucoadhesive buccal films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023; 86:104715; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104715>.
IF₂₀₂₁ = 5,062; Pharmacology & Pharmacy (75/279); M21
- [2] **Kurćubić I**, Vajić UJ, Cvijić S, Crevar-Sakač M, Bogavac-Stanojević N, Miloradović Z, Mihailović-Stanojević N, Ivanov M, Karanović D, Jovović Đ, Djuriš J. Mucoadhesive buccal tablets with propranolol hydrochloride: Formulation development and *in vivo* performances in experimental essential hypertension. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021; 610:121266; DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121266.
IF₂₀₂₁ = 6,510; Pharmacology & Pharmacy (40/279); M21
- [3] **Kurcubic I**, Cvijic S, Filipcev B, Ignjatovic J, Ibric S, Djuris J. Development of propranolol hydrochloride bilayer mucoadhesive buccal tablets supported by *in silico* physiologically-based modeling. *Reactive and Functional Polymer*, 2020; 151:104587; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104587>.
IF₂₀₂₀ = 3,975; Pharmacology & Pharmacy (23/91); M21

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

- [1] **Kurćubić I**, Ibrić S, Djuriš J. Assessment of mucoadhesive buccal tablets with propranolol hydrochloride using principal component analysis. 14th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Ohrid, North Macedonia, September 28-30, 2023. Macedonian pharmaceutical bulletin, 2023; 69(1):129-130.
- [2] **Kurćubić I**, Vajić UJ, Crevar-Sakač M, Cvijić S, Ibrić S, Miloradović Z, Mihajlović-Stojanović N, Ivanov M, Karanović D, Jovović Đ, Djuriš J. Mucoadhesive buccal tablets with propranolol hydrochloride: *In vivo* performances in spontaneously hypertensive rats. 13th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Gdańsk, Poland, September 16-18, 2021. (online participation)
- [3] **Kurćubić I**, Cvijić S, Ignjatović J, Ibrić S, Đuriš J. Formulation and *in vitro-in silico* assessment of bilayer mucoadhesive buccal tablets with propranolol hydrochloride. 1st International Conference on Adhesion in Aqueous Media - From Biology to Synthetic Materials, Dresden, Germany, September 9-12, 2019. Book of abstracts pp. 46.
- [4] **Kurćubić I**, Ibrić S, Djuriš J. Application of mixture experimental design in formulation and characterisation of two-layer tablets with propranolol hydrochloride. III Congress of Pharmacy of Montenegro with international participation, Budva, Montenegro, Maj 9-12, 2019. Book of abstracts pp. 234-235.
- [5] **Kurćubić I**, Joković S, Jovanovic M, Djuris J. Comparison of hydrophilic polymers functionality in formulation of mucoadhesive matrix tablets. 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, Szeged, Hungary, September 20-22, 2018. Book of abstracts pp. 152.

Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)

- [1] **Kurćubić I**, Vajić UJ, Cvijić S, Crevar-Sakač M, Ibrić S, Miloradović Z, Mihajlović-Stojanović N, Ivanov M, Karanović D, Jovović Đ, Djuriš J. Effects of acute application of mucoadhesive buccal film with propranolol hydrochloride in an animal model of essential hypertension. VIII Serbian congress of pharmacy with international participation, Belgrade, Serbia, October 12-15, 2022. Arh. farm. 2022; 72(4): 235-236.
- [2] **Kurćubić I**, Ibrić S, Đuriš J. Comparison of the functional properties of polyethylene oxide polymer in formulation of mucoadhesive dosage forms. VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation, Belgrade, Serbia, October 10-14, 2018. Arh. farm. 2018; 68(3): 596.

Д ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

У оквиру дисертације, спроведена су опсежна *in vitro*, *in vivo* и *in silico* испитивања мукоадхезивних букалних таблета и филмова са пропранолол-хидрохлоридом као лековитом супстанцом.

Резултати добијени опсежном карактеризацијом показали су да се применом мукоадхезивних полимера - полиетиленоксида, поливинилалкохола и карбомера поступком директне компресије могу израдити мукоадхезивне букалне таблете са високим уделом (40% м/м) пропранолол-хидрохлорида, задовољавајућих механичких и мукоадхезивних карактеристика уз постизање продуженог (модификованог) ослобађања пропранолол-хидрохлорида. Поред тога, поступком изливања полимерне дисперзије на бази полиетиленоксида, поливинилалкохола и хидроксипропилметилцелулозе и испаравања воде, могуће је израдити мукоадхезивне букалне филмова са 20% м/м пропранолол-хидрохлорида задовољавајућих механичких и мукоадхезивних карактеристика уз постизање продуженог ослобађања пропранолол-хидрохлорида. У недостатку стандардизованих метода, предложени су услови испитивања мукоадхезивних карактеристика на анализатору текстуре, као и брзине растварања и пермеације на уређају са цилиндром са повратним кретањем.

Ефикасност мукоадхезивних букалних формулација испитана је *in vivo* на спонтано хипертензивним пацовима Окамото-Аоки соја где је уочен израженији утицај на снижење пре свега фреквенце срчаних контракција, а потом и дијастолног и систолног притиска у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем пропранолол-хидрохлорида. Из израђених мукоадхезивних букалних формулација постинута је спорија апсорпција пропранолола, са нижим вредностима максималне концентрације пропранолола у плазми, али 2,5 пута већим степеном апсорпције пропранолола у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем лековите супстанце. Резултати ове дисертације указују на повећану терапијску ефикасност пропранолол-хидрохлорида када се примењује у форми мукоадхезивних букалних формулација са продуженим ослобађањем.

Предвиђање обима и брзине интраоралне апсорпције пропранолола код људи након примене мукоадхезивних букалних фармацеутских облика лекова применом физиолошки заснованог просторног модела апсорпције и транспорта кроз усну дупљу (енгл. *Oral Cavity Compartmental Absorption and Transit Model, OCCATTM*) указало је на повећање биолошке расположивости пропранолола за 2,5 пута у поређењу са таблетама са тренутним ослобађањем.

Из претходно наведеног, може се закључити да истраживања реализована у овој дисертацији дају важан научни допринос у карактеризацији мукоадхезивних букалних формулација, као и да се развојем унапређених фармацеутских облика лекова са добро познатом лековитом супстанцом може допринети побољшању тераписјких исхода, без потребе за дугим и скупим развојем нових лековитих супстанци.

Е МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

У дисертацији под насловом „**Мукоадхезивне букалне таблете и филмови са пропранолол-хидрохлоридом: формулација, *in vitro*/*in silico* карактеризација и *in vivo* испитивања у анималном моделу есенцијалне хипертензије**“ кандидата Иване Р. Курђубић приказана је свеобухватна карактеризација почевши од фармацеутско-технолошке карактеризације, *in vivo* испитивања хемодинамских и фармакокинетичких параметара на спонтано хипертензивним пацовима, до *in silico* моделовања и симулације апсорпције лековите супстанце код људи. Кандидат Ивана Р. Курђубић успешно је реализовала постављене циљеве истраживања, а проистекли резултати пружају значајан допринос разумевању и оптимизацији мукоадхезивних фармацеутских облика лекова. Својим радом на изради дисертације показала је висок степен упорности, истрајности, храбрости, истраживачке културе, као и способности за самосталан и тимски рад на решавању изазова у истраживачком раду.

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију кандидата Иване Р. Курђубић и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати позитиван Извештај о завршеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука, како би се добила сагласност за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 12.02.2024. године

Чланови Комисије:

1. _____

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

2. _____

Др сц. Сандра Цвијић, редовни професор
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

3. _____

Др сц. Невена Михаиловић-Станојевић, научни саветник
Универзитет у Београду - Институт за медицинска истраживања
Институт од националог значаја за Републику Србију

