

**UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET**

Erna M. Turković

**ISPITIVANJE UTICAJA POSTUPKA IZRADE I
FAKTORA FORMULACIJE NA KRITIČNA SVOJSTVA
KVALITETA ORALNO-DISPERZIBILNIH FILMOVA -
MOGUĆNOST PRIMENE NAPREDNE ANALIZE
PODATAKA U FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKOJ
KARAKTERIZACIJI LEKOVA**

doktorska disertacija

Beograd, 2024

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHARMACY**

Erna M. Turković

**INVESTIGATION INTO THE EFFECT OF
FORMULATION AND MANUFACTURING
FACTORS ON THE CRITICAL QUALITY
ATTRIBUTES OF ORODISPERSIBLE FILMS –
APPLICABILITY OF ADVANCED DATA ANALYSIS
IN PHARMACEUTICAL-TECHNOLOGICAL
DRUGS CHARACTERISATION**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2024

Mentor

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

Članovi komisije

Dr sc. Dragana Vasiljević, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

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

Dr sc. Franc Vrečer, redovni profesor
Univerzitet u Ljubljani – Farmaceutski fakultet

U Beogradu, _____

Zahvalnica

ISPITIVANJE UTICAJA POSTUPKA IZRADE I FAKTORA FORMULACIJE NA KRITIČNA SVOJSTVA KVALITETA ORALNO-DISPERZIBILNIH FILMOVA - MOGUĆNOST PRIMENE NAPREDNE ANALIZE PODATAKA U FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKOJ KARAKTERIZACIJI LEKOVA

Sažetak

Oralno-disperzibilni filmovi (ODF) su relativno novi farmaceutski oblik, koji sadrži jednu ili više aktivnih supstanci dispergovanih ili adsorbovanih na tankom polimernom nosaču primenom različitih metoda izrade. Adekvatnim izborom film-formirajućeg polimera i drugih pomoćnih supstanci, kao i metode izrade, potrebno je obezbediti zadovoljavajuće mehaničke karakteristike i brzu dezintegraciju kao kritična svojstva kvaliteta ODF. Imajući u vidu složenost uticaja različitih faktora formulacije, njihovih potencijalnih interakcija, kao i postupka izrade na karakteristike ODF, u ovom istraživanju je ispitana mogućnost primene napredne analize podataka s ciljem identifikacije faktorskih efekata i razvoja modela za predviđanje kao alata u razvoju formulacije.

Formirane su i analizirane su dve baze podataka: (i) Baza literaturnih podataka, koja je formirana na osnovu detaljne pretrage i kritičke analize dostupnih literaturnih podataka obuhvatila je 924 uzoraka ODF izrađenih različitim postupcima izrade uz primenu različitih polimera, sa ili bez dodatka aktivnih supstanci i drugih pomoćnih supstanci; (ii) Baza eksperimentalnih podataka obuhvatila je 100 uzoraka ODF izrađenih metodom izlivanja disperzije koji su detaljno okarakterisani u pogledu mehaničkih karakteristika i raspadljivosti. Pristup naprednoj analizi podataka podrazumevao je filtriranje podataka i njihovo klasterovanje, nakon čega su rezultati klasterovanja korišćenjem algoritama k-srednjih ili x-srednjih vrednosti primenjeni za izbor ključnih karakteristika filmova za razvoj modela za predviđanje.

Rezultati istraživanja su pokazali da se primenom različitih metoda izrade (izlivanje disperzije, 2D i 3D štampanje) mogu izraditi filmovi željenih mehaničkih karakteristika, pri čemu je vreme dezintegracije variralo od 3,5 s kod tankih filmova izrađenih metodom izlivanja disperzije do skoro 300 s kod filmova izrađenih metodom 3D štampanja. Kao nosači za 2D štampanje, najbolje osobine pokazali su strukturirani ODF, koji pored osnovnog, sadrže i dodatni, dispergovani polimer. Rezultati napredne analize podataka pokazali su da je moguće modelovati složene odnose i višedimenzionalne interakcije između karakteristika ispitivanih uzoraka. Najznačajniji atribut u Bazi literaturnih podataka bio je raspadljivost, dok su kod Baze eksperimentalnih podataka najveći značaj imale mehaničke karakteristike (procenat elongacije, Jangov i kompleksni modul). Izgrađeni modeli su uspešno predviđali raspadljivost filmova na osnovu Baze literaturnih podataka i mehaničke karakteristike filmova na osnovu Baze eksperimentalnih podataka. Model Slučajnih šuma pokazao je najveći potencijal za predviđanje karakteristika ODF u poređenju sa ostalim izgrađenim modelima.

Ključne reči: izlivanje disperzije, 2D štampanje, 3D štampanje, napredna analiza podataka, klasterovanje, veštačke neuronske mreže, potporni vektori, slučajne šume, raspadljivost, mehaničke karakteristike

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmaceutska tehnologija

INVESTIGATION INTO THE EFFECT OF FORMULATION AND MANUFACTURING FACTORS ON THE CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES OF ORODISPERSIBLE FILMS – APPLICABILITY OF ADVANCED DATA ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL-TECHNOLOGICAL DRUGS CHARACTERISATION

Abstract

Orodispersible films (ODFs) are relatively new dosage form that contains one or more active pharmaceutical ingredients, dispersed or adsorbed on a thin polymer carrier using various manufacturing methods. By selecting an appropriate film-forming agent and other excipients, as well as the manufacturing method, it is necessary to ensure suitable mechanical properties and rapid disintegration as ODFs critical quality attributes. Given the complex influence of various formulation factors, their potential interactions, as well as manufacturing on ODF characteristics, applicability of advanced data analysis for factor effects identification and predictive model development as a tool in pharmaceutical formulation was explored.

Two databases were formed and analyzed: (i) Literature data database, which was formed based on a detailed search and critical analysis of available literature data, included 924 ODF samples made using different manufacturing methods, various polymers, with or without the addition of active substances and other excipients; (ii) Experimental data database included 100 ODF samples made by the casting method, which were thoroughly characterized in terms of mechanical properties and disintegration time. The approach to advanced data analysis involved filtering the data and clustering them, after which the clustering results obtained using k-means or x-means algorithms were applied to select key film characteristics for predictive model development.

The results obtained indicated that films with the desired mechanical characteristics could be prepared using different manufacturing methods (solvent casting, 2D and 3D printing), with disintegration time varying from 3.5 seconds for thin films made by solvent casting method, to nearly 300 seconds for films made by the 3D printing. Structured ODFs, which contain an additional dispersed polymer, showed the best properties as carriers for 2D printing. The advanced data analysis results demonstrated that it is possible to model complex relationships and multidimensional interactions between the characteristics of the examined samples. The most significant attribute in the Literature database was disintegration, while in the Experimental database, the mechanical properties (elongation at break, Young's modulus, and complex modulus) were of utmost importance. The developed models successfully predicted film disintegration time based on the Literature database, and film mechanical characteristics based on the Experimental database. The Random forest model, among other models, showed the greatest potential for predicting ODF characteristics.

Keywords: solvent casting, 2D printing, 3D printing, advanced data analysis; clustering, artificial neural networks, support vector machine, random forest, disintegration time, mechanical properties

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmaceutical technology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Oralno-disperzibilni filmovi	2
1.2. Metode izrade oralno-disperzibilnih filmova	4
1.2.1. Izlivanje disperzije	4
1.2.2. Elektropredenje	5
1.2.3. Ekstruzija rastopa	6
1.2.4. Metode štampanja	6
1.2.5. Sastav formulacije oralno-disperzibilnih filmova	11
1.2.6. Modifikovano oslobađanje aktivne supstance	16
1.3. Karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova	19
1.3.1. Mehanička svojstva oralno-disperzibilnih filmova	19
1.3.2. Raspadljivost	21
1.3.3. Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance	22
1.4. Napredna analiza podataka	23
1.4.1. Analiza glavnih komponenti	24
1.4.2. Algoritmi za klasterovanje podataka	24
1.4.3. Algoritmi za predviđanje	25
2. CILJ	30
3. EKSPERIMENTALNI DEO	32
3.1. Materijali i metode	33
3.1.1. Aktivne supstance, ekscipijensi i hemikalije	33
3.1.2. Izrada uzoraka	33
3.2. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom izlivanja disperzije	35
3.3. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom 2D štampanja	35
3.3.1. Izrada nosača za štampanje	35
3.3.2. Štampanje uzoraka	36
3.4. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom 3D štampanja	36
3.4.1. Izrada 3D modela za štampanje	36
3.4.2. Priprema disperzija za štampanje	37
3.5. Karakterizacija izrađenih oralno-disperzibilnih filmova	37
3.5.1. Ispitivanje ujednačenosti	37
3.5.2. Ispitivanje morfologija površine i unutrašnje strukture	37
3.5.3. Ispitivanje poroziteta	38
3.5.4. Određivanje sadržaja vlage	38
3.5.5. Mehanička karakterizacija	38
3.5.6. Ispitivanje raspadljivosti	39
3.5.7. Određivanje količine inkorporirane aktivne supstance	39
3.5.8. Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance	40
3.5.9. Pogodnosti ispitivanih nosača za 2D štampanje	40

3.6.	Formiranje Baze literaturnih podataka -----	40
3.7.	Formiranje Baze eksperimentalnih podataka -----	42
3.8.	Napredna analiza podataka -----	42
3.8.1.	Klasterovanje podataka	42
3.8.2.	Modeli za predviđanje.....	43
3.9.	Statistička obrada podataka-----	44
4.	REZULTATI I DISKUSIJA	46
4.1.	Rezultati karakterizacije izrađenih oralno-disperzibilnih filmova -----	47
4.1.1.	Uticaj metode izrade i izbora polimera na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova	47
4.1.2.	Ispitivanje ujednačenosti.....	47
4.1.3.	Ispitivanje morfologije površine i unutrašnje strukture	52
4.1.4.	Ispitivanje poroziteta.....	55
4.1.5.	Određivanje sadržaja vlage	57
4.1.6.	Mehanička karakterizacija	58
4.1.7.	Ispitivanje raspadljivosti	63
4.1.8.	Određivanje količine inkorporirane aktivne supstance.....	64
4.1.9.	Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance	66
4.1.10.	Pogodnost ispitivanih nosača za 2D štampanje	68
4.1.11.	Analiza glavnih komponenti	70
4.2.	Uticaj faktora formulacije na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova izrađenih metodom izlivanja disperzije -----	72
4.2.1.	Ispitivanje ujednačenosti.....	76
4.2.2.	Mehanička karakterizacija	78
4.2.3.	Ispitivanje raspadljivosti	85
4.3.	Baza literaturnih podataka -----	88
4.3.1.	Formiranje baze literaturnih podataka	88
4.3.2.	A Domen baze podataka - metode izrade i sastav oralno-disperzibilnih filmova.....	89
4.3.3.	B Domen baze podataka – karakteristike oralno-disperzibilnih filmova.....	92
4.3.4.	C Domen baze podataka – senzorna svojstva i farmakokinetički podaci	98
4.3.5.	Napredna matematička analiza Baze literaturnih podataka	99
4.4.	Baza eksperimentalnih podataka -----	109
5.	ZAKLJUČAK	126
6.	LITERATURA	130
	Prilog I Baza literaturnih podataka	146
	Prilog II Pregled različitih atributa osećaja u ustima	168
	Pilog III Baza eksperimentalnih podataka	170

1. UVOD

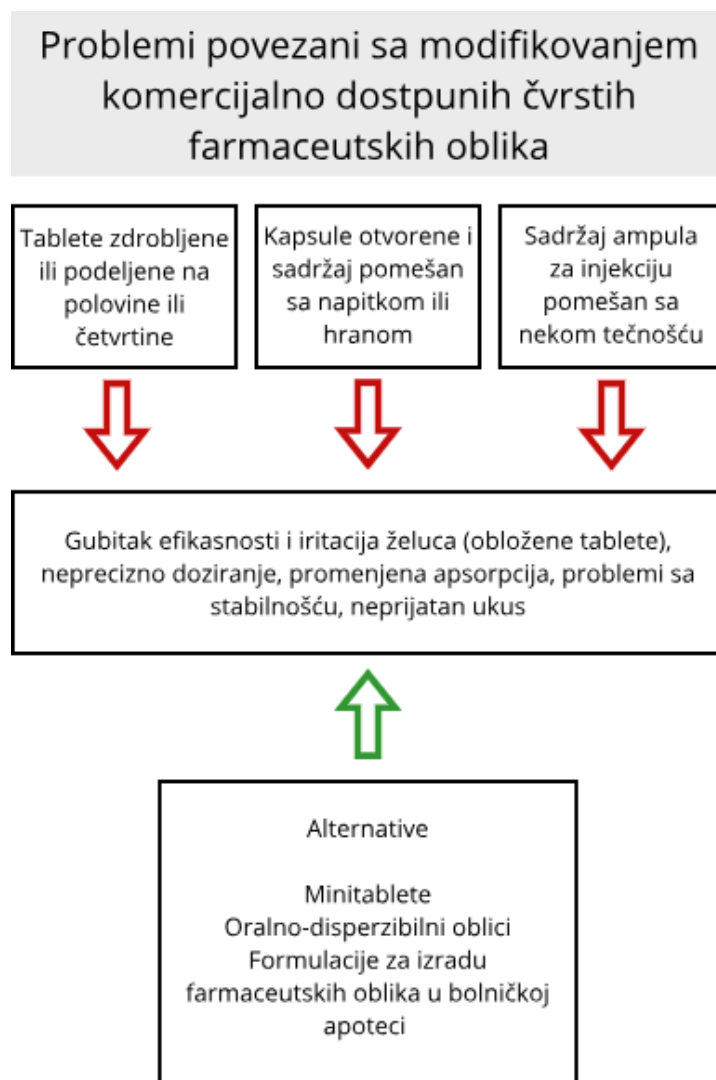
1.1. Oralno-disperzibilni filmovi

Oralna primena lekova, uglavnom u vidu čvrstih farmaceutskih oblika (tableta i kapsula) predstavlja najčešći put primene u terapiji različitih populacija pacijenata. Iako neinvazivna i, generalno, prihvatljiva za pacijente, oralna primena čvrstih farmaceutskih oblika praćena je određenim problemima usled kojih se stepen adherence pacijenata procenjuje na oko 50% (Jin i saradnici, 2020). Izazovi u vezi sa primenom čvrstih farmaceutskih oblika ogledaju se u poteškoćama sa gutanjem, koji se javljaju kod velikog broja starijih osoba, pedijatrijskih pacijenata, ali i drugih populacija pacijenata. Na globalnom nivou, populacija starijih osoba (65 i više godina) kontinuirano raste, sa očekivanim povećanjem sa 9,6 na 16,5% između 2020. i 2050. godine (UN, 2022). Mnogi stariji pacijenti imaju dve ili više hroničnih bolesti za koje je potrebno da primenjuju više lekova, što ih čini glavnom grupom korisnika lekova. Evropska agencija za lekove (EMA, 2021) je objavila smernice za razvoj novih lekova namenjenih za primenu kod starijih pacijenata, sa posebnim naglaskom na razvoj formulacija i farmaceutskih oblika koji će biti prilagođeni pacijentima koji imaju problem sa gutanjem. Problem sa gutanjem (disfagija) postaje sve izraženiji, pri čemu efikasnost refleksa gutanja zavisi od pravilnog funkcionisanja velikog broja mišića i njihove povezane inervacije. Miopatija, mišićna distrofija i mijastenija gravis su najčešći uzroci disfagije, kao i Parkinsonova bolest, multipla skleroza, moždani udar, Alchajmerova bolest (Rangira i saradnici, 2022). Pedijatrijski pacijenti, takođe, predstavljaju veliki izazov za adekvatnu oralnu primenu lekova, jer najmlađi pacijenti ne mogu da progutaju čvrste farmaceutske oblike, dok starija deca često pokazuju strah od gutanja tableta i kapsula i ne mogu da prihvate neprijatan ukus određenih lekova (Patel i saradnici, 2015). Pored toga, često nisu dostupni lekovi prilagođeni potrebama pedijatrijskih pacijenata, usled čega se pribegava različitim „manipulacijama“, odnosno modifikovanju gotovih lekova (deljenje i drobljenje tableta, otvaranje tvrdih želatinskih kapsula, njihovo dispergovanje sa različitim vehikulumima ili primena sa hranom), koje mogu predstavljati rizik za pacijenta (Van der Vossen i saradnici, 2019). EMA (2013) je prepoznala ove izazove i objavila smernice za razvoj farmaceutskih oblika koji omogućavaju lakšu primenu lekova kod pedijatrijskih pacijenata. Da bi se prevazišli problemi sa gutanjem lekova, razmatraju se i razvijaju novi farmaceutski oblici, posebno različiti oralno-disperzibilni farmaceutski oblici (Slika 1).

Oralno-disperzibilni filmovi (ODF) predstavljaju relativno novi farmaceutski oblik leka, koji sadrži jednu ili više aktivnih supstanci dispergovanih ili adsorbovanih na tankom nosaču od odgovarajućeg hidrofobnog ili, ređe, hidrofilnog polimera, bez ili uz dodatak različitih pomoćnih supstanci. U kontaktu sa salivom dolazi do veoma brzog raspadanja filma, čime je omogućeno olakšano gutanje preparata, bez korišćenja tečnosti. ODF su prvi put prepoznati u Ph. Eur. 7.0 u okviru poglavlja Preparati za oralnu sluzokožu (*Oromucosal preparation - 1807*). Prvi registrovani preparat na tržištu bio je Chloraseptic® *Relief Strips* (2003) i sadržao je benzokain kao aktivnu supstancu, dok se prvi registrovani lek, koji je izdavan na recept, pojavio 2010, kada su oralno-disperzibilni filmovi sa ondansetronom (Setofilm® i Zuplenz®) dobili dozvolu Evropske agencije za lekove (EMA) i Američke uprave za hranu i lekove (FDA).

Jedna od najznačajnijih prednosti ODF jeste lakoća primene, s obzirom da se, za razliku od konvencionalnih tableta i kapsula, ODF primenjuju bez vode. Ovakav način primene je posebno značajan kod pacijenata koji imaju problem sa gutanjem, kao i u situacijama kada voda nije lako dostupna (na putovanju, radnom mestu). ODF se raspadaju veoma brzo u usnoj duplji, pri čemu pacijenti često nemaju osećaj da su progutali lek, što je velika prednost u odnosu na tablete i kapsule, posebno one većih dimenzija. Dodatna prednost ODF predstavlja mogućnost preciznog doziranja aktivne supstance sečenjem filмова odgovarajućih dimenzija, kao i mogućnost izrade korišćenjem neke od metoda štampanja lekova, koje sa sobom nose mogućnost personalizacije terapije (Visser i saradnici, 2017; Rodríguez-Pombo i saradnici, 2024). Adherenca pacijenata je značajno poboljšana kada se konvencionalni čvrsti farmaceutski oblici zamene filmovima. Sama formulacija filмова često sadrži različite korigense koji maskiraju ukus aktivne supstance i čine ih prihvatljivim, posebno za pedijatrijsku populaciju. Lakoća primene, čuvanje i transportovanje filмова malih dimenzija donosi dodatnu prednost (Skarpa i saradnici, 2018). Orlu i saradnici (2017)

su pokazali visoku prihvatljivost ODF čak i kod novorođenčadi i male dece, što pokazuje da je primena ODF moguća čak i za najmlađe pacijente bez rizika od gušenja. Kod starijih pacijenata, koji često koriste više lekova istovremeno, lakoća primene ODF dodatno poboljšava adherencu, a time i efikasnost terapije (Ferlak i saradnici, 2023). Primena ODF kod tek rođenih beba pokazala se jednako prihvatljiva kao i primena sirupa, što je do sada bio najčešći farmaceutski oblik koji je primenjivan deci (Slika 2) (Klingmann i saradnici, 2020).



Slika 1. Problemi i potencijalni načini za prevazišli problemi sa gutanjem lekova (preuzeto i prilagođeno iz reference Visser i saradnici, 2017)

Pored brojnih prednosti, postoje i određeni nedostaci u vezi sa izradom i primenom ODF. Jedan od glavnih izazova u razvoju ODF je obezbeđivanje fizičko-hemijske stabilnosti aktivnih supstanci. Aktive supstance mogu biti osetljive na vlagu, svetlost i temperaturu, što može dovesti do degradacije i smanjenja efikasnosti leka. Sami filmovi predstavljaju tanke polimerne matrikse koji, kao takvi, ne mogu da zaštite aktivnu supstancu od potencijalne degradacije. Fizičko-hemijska stabilnost ODF predstavlja ključni faktor koji utiče na efikasnost i sigurnost primene leka tokom roka upotrebe (Smith i saradnici, 2020). Postoji i ograničenje kada je u pitanju količina aktivne supstance koja može da se inkorporira. To znači da aktivne supstance koje imaju visoke terapijske doze nisu dobri kandidati za ODF, jer se može desiti da filmovi postanu previše debeli ili kruti. Povećanjem debljine se smanjuje prihvaćenost za pacijenta, a krutost vodi ka otežanom rukovanju

tokom primene. Jedan od ključnih izazova u razvoju ODF je balans između potrebne doze aktive supstance i mehaničkih karakteristika filma (Jones i saradnici, 2019). Ukus i osjećaj u ustima imaju značajnu ulogu u prihvatljivosti ODF. Mnoge aktivne supstance imaju gorak ili neprijatan ukus, pa formulacije često zahtevaju dodatne supstance za maskiranje ukusa, što može povećati kompleksnost i troškove proizvodnje. Smatra se da ukus i tekstura ODF direktno utiču na adherencu pacijenata, odnosno njihovu spremnost da dugoročno primenjuju lekove (Patel i saradnici, 2018). Proizvodnja ODF zahteva specifične tehnologije i opremu, što može predstavljati značajne investicije za farmaceutske kompanije. Visoki troškovi i kompleksnost proizvodnih tehnologija predstavljaju značajnu barijeru za širu proizvodnju ODF u farmaceutskoj industriji (Kumar i saradnici, 2021). Strogi regulativni zahtevi i potreba za kliničkim studijama predstavljaju dodatne izazove u razvoju i komercijalizaciji ODF (Singh i saradnici, 2017)



Slika 2. Prihvatljivost ODF u poređenju sa sirupom kod novorođenčadi
(preuzeto iz reference Klingmann i saradnici, 2020)

1.2. Metode izrade oralno-disperzibilnih filmova

Industrijska proizvodnja ODF je, za sada, ograničena na metodu izlivanja disperzija, koja zahteva specifičnu opremu, zbog čega je broj proizvođača ODF veoma mali (Musazzi i saradnici 2020). Na Slici 3 je prikazan ilustrovani opis industrijskog procesa proizvodnje. Postoji veliki broj metoda izrade ODF koje su zastupljene u naučnim istraživanjima, međutim i tu je izlivanje disperzija najčešće zastupljena metoda (Ferlak i saradnici 2022). Ostale metode izrade koje su zastupljene u literaturi uključuju elektropredenje, ekstruziju rastopa, dvodimenzionalno (2D) i trodimenzionalno (3D) štampanje filmova.

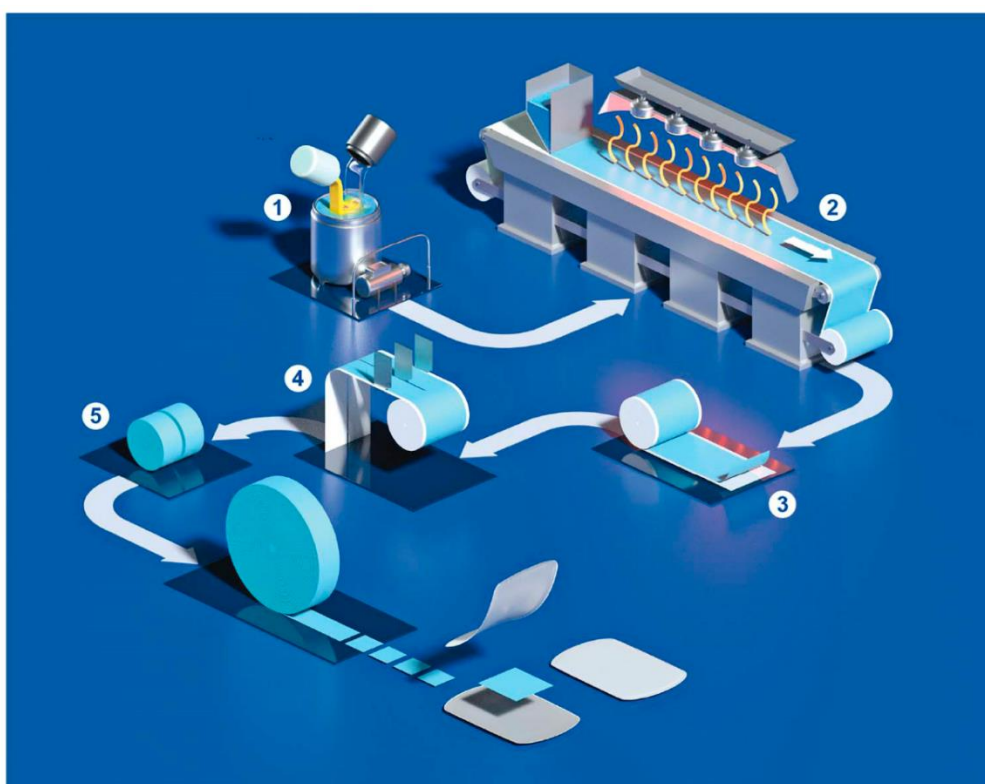
1.2.1. Izlivanje disperzije

Metoda izlivanja disperzije je najviše zastupljena i opisana u literaturi, pa se očekivano javljaju različiti pristupi pri izradi ODF ovom metodom. Međutim, osnovu svih ovih metoda za izradu ODF u laboratoriji predstavlja postupak koji uključuje sledeće korake:

- (i) priprema disperzije koja sadrži film-formirajući polimer i odgovarajuće aktivne i pomoćne supstance u odabranom vehikulumu. Aktivne i pomoćne supstance se rastvaraju i/ili suspenduju u odgovarajućem rastvaraču, korišćenjem odgovarajućih uređaja za mešanje;
- (ii) izlivanje u pojedinačne kalupe ili izlivanje celokupne disperzije na ploče izrađene od različitih materijala koji omogućavaju lako odvajanje formiranog filma. Izlivanje dodatne disperzije, nakon sušenja prvog sloja, omogućava izradu višeslojnih filmova,

što omogućava kombinovanje međusobno inkompatibilnih aktivnih supstanci. Takođe, u različite slojeve se mogu inkorporirati različite doze aktivnih supstanci, čime se postiže veća ukupna količina, odnosno doza aktivnih supstanci u finalnom ODF (Thabet i saradnici, 2018);

- (iii) sušenje filmova pod ambijentalnim uslovima ili u odgovarajućem uređaju za sušenje. Način sušenja, kao i temperatura sušenja je jedan od parametara koji se mora uzeti u obzir. Sporije sušenje na nižoj temperaturi dovodi do boljih mehaničkih svojstava izrađenih filmova, ali vreme sušenja mora biti optimizovano kako bi se postigla ravnoteža između željenih karakteristika ODF i racionalnog vremena trajanja izrade (Visser i saradnici, 2015a);
- (iv) sečenje filmova željenog oblika i dimenzija. Sečenje filmova omogućava personalizaciju doziranja leka, gde bi potencijalno pacijenti mogli da iseku film željenih dimenzija u skladu sa propisanom dozom. Takođe, postoje pokušaji izrade filmova u obliku urolanih traka, pri čemu bi pacijent sekao film odgovarajuće dužine u skladu sa potrebnom dozom leka (Niese i Quodbach, 2019).



Slika 3. Ilustrovani prikaz industrijske proizvodnje ODF metodom izlivanja disperzije (preuzeto i prilagođeno iz reference Cupone i saradnici, 2022)

1.2.2. Elektropredenje

Elektropredenje (engl. *electrospinning*) je tehnologija koja se, takođe, bazira na korišćenju disperzija polimera i koja se koristi za izradu ODF koji imaju karakterističnu visokoporoznu strukturu (Yingngam, 2024). Različiti tipovi uređaja su opisani u literaturi, ali osnovni princip rada svih uređaja koji se koriste podrazumeva postojanje izvora struje visokog napona, u opsegu 10-35 kV, koji stvara električno polje i metalne igle kroz koju disperzija protiče kontrolisanom brzinom (Huang i saradnici, 2019). Disperzija protiče u obliku mlaza koji se izdužuje pod dejstvom elektrostatičkih sila, formirajući veoma fina vlakna koja se skupljaju na uzemljenom kolektoru

(Agarwal i saradnici, 2008). Aktivna supstanca može biti dodata u disperziju polimera pre ili adsorbovanjem na nastala vlakna posle procesa pređenja (Thakkar i Misra, 2017). U prvom slučaju, glavna prednost je poboljšanje brzine rastvaranja aktivne supstance zbog velike površine nanovlakana koja su formirana u toku pređenja. U drugom slučaju, placebo ODF može biti uronjen u rastvor aktivne supstance i osušen, čime je omogućeno inkorporiranje (adsorbovanje) različitih aktivnih supstanci bez potrebe za izmenama u osnovnom matriksu filma što olakšava prilagođavanje različitim terapijskim potrebama (Musazzi i saradnici, 2020).

1.2.3. Ekstruzija rastopa

Ekstruzija rastopa (engl. *hot-melt extrusion*) je metoda koja omogućava izradu filmova bez upotreba rastvarača. Generalno, metoda podrazumeva korišćenje uređaja u kojem se smeša praškova (aktivnih i pomoćnih supstanci) topi i istiskuje kroz otvor odgovarajućeg prečnika (Phadke i saradnici, 2023). Uređaj za ekstruziju može biti baziran na klipju ili pužu. Prvi tip uređaja sastoji se od klipa koji potiskuje otopljeni materijal u zagrejanju cevi kroz otvor odgovarajućeg prečnika. Drugi tip uređaja sadrži jedan ili dva pužasta elementa koji rotiraju oko svoje ose i potiskuju otopljeni materijal kroz otvor. Prednost ove tehnologije, pored izbegavanja korišćenja rastvarača, jeste mogućnost modifikacije tako da proizvodnja u industrijskim uslovima postane kontinuirana. Međutim, broj aktivnih supstanci koje mogu da se koriste je ograničen zbog degradacije izazvane visokim temperaturama potrebnim za postizanje temperature staklastog prelaza polimera (Cilurzo i saradnici, 2008; Pimparade i saradnici, 2017; Musazzi i saradnici, 2020; Phadke i Amin, 2023).

1.2.4. Metode štampanja

Industrijska proizvodnja velikih serija lekova sa fiksnim dozama aktivne supstance nije u skladu sa savremenim saznanjima da između pacijenata postoje značajne individualne razlike, što vodi ka varijacijama u terapijskom odgovoru i potencijalnim neželjenim reakcijama na lek. Detaljnim pregledom dostupne literature, Ayalew i saradnici (2019) su pokazali da do 41,3% prijema u bolnice može da se dovede u vezu sa negativnim efektima lekova, pri čemu je jedan od glavnih uzroka neprilagođena doza leka. Zbog toga postoji rastući trend ka personalizovanoj medicini, uzimajući u obzir individualne potrebe svakog pacijenta (NHS, 2016, Hassan i saradnici, 2022). Složenost bolesti i raznolikost među pacijentima zahtevaju precizniji i personalizovaniji terapijski pristup, što uključuje uvođenje tehnologija koje pružaju veću tačnost i fleksibilnost doziranja.

Štampanje lekova podrazumeva različite tehnike dvodimenzionalnog (2D) ili trodimenzionalnog (3D) štampanja. Implementacija metoda štampe za izradu lekova dovela je do promena u farmaceutskoj tehnologiji i primenom odgovarajućih metoda omogućila izradu složenih farmaceutskih oblika koji su specifično prilagođeni potrebama pojedinačnih pacijenata. Ove tehnologije omogućavaju kreiranje različitih farmaceutskih oblika sa preciznom kontrolom sastava, doze i/ili kinetike oslobađanja aktivne supstance, čime se poboljšava usaglašenost između potreba pacijenata i dostupne terapije (Wang i saradnici, 2023).

1.2.4.1. Dvodimenzionalno štampanje

2D ili inkdžet (engl. *inkjet*) štampanje je često korišćena tehnika digitalne izrade koja omogućava obradu i precizno deponovanje različitih tečnih disperzija na odgovarajuće podloge. Prepoznata je kao nova, obećavajuća tehnologija koja omogućava izradu lekova za pojedinačnog pacijenta zbog mogućnosti fleksibilnog doziranja različitih, obično visokopotentnih aktivnih supstanci u skladu sa specifičnim potrebama pacijenta, a time individualizaciju terapije (Carou-Senra i saradnici, 2023). Princip 2D štampanja je da se disperzija za štampanje (engl. *ink*) u kojoj su rastvorene ili suspendovane aktivne supstance, nanosi na odabrani nosač korišćenjem odgovarajućeg štampanja. Da bi se dobili proizvodi ciljnog profila kvaliteta, potrebno je pažljivo

razmotriti kako formulaciju disperzije za štampanje, tako i svojstva nosača (Kolaković i saradnici, 2013, Genina i saradnici, 2013a, 2013b). Disperzija koje se koristi za štampanje sadrži aktivnu supstancu i odgovarajući vehikulum, a kada je potrebno dodaju se polimeri, korastvarači i druge pomoćne supstance. Vodeni vehikulumi su najzastupljeniji jer se smatraju bezbednijim za primenu i ekološki su prihvatljiviji u odnosu na nevodene vehikulume (Cader i saradnici, 2019).

Iftimi i saradnici (2019) definisali su idealan nosač za nanošenje disperzije za štampanje kao „uniformni, jestivi i fleksibilni porozni nosač koji se dobijaprocesom kontinuirane proizvodnje“. Naglašen je značaj dobrih mehaničkih karakteristika nosača, koje omogućavaju nanošenje velikih količina disperzije za štampanje. Morfologija površine, brzina adsorbovanja vode, higroskopnost, poroznost, indeks bubrenja i brzina raspadanja su faktori koji mogu uticati na pogodnost podloge za štampanje. Podloge koje imaju dobre mehaničke karakteristike omogućavaju štampanje filmova, njihovo pakovanje i primenu bez oštećenja, takođe, trebalo bi da budu dovoljno fleksibilne, ali ipak dovoljno čvrste da osiguraju očuvanje integriteta filma tokom štampanja i rukovanja (Öblom i saradnici, 2020). Pored optimalnih mehaničkih osobina, prepoznato je da je važna karakteristika za efikasno štampanje porozna struktura koja olakšava prodiranje disperzije za štampanje. Nosači na koje se nanosi disperzija za štampanje treba da budu relativno deblji u poređenju sa konvencionalnim oralnim filmovima kako bi omogućili štampanje većih doza aktivne supstance bez dezintegracije pri kontaktu sa disperzijom za štampanje. (Genina i saradnici, 2013b, Janßen i saradnici, 2013, Iftimi i saradnici, 2019, Carou-Senra i saradnici, 2023). Strukturirani oralno-disperzibilni nosači (engl. *structured orodispersible film templates*, SOFT) predstavljaju visokoporozne nosače koji omogućavaju nanošenje većih količina aktivne supstance bez promene mehaničkih svojstava. Strukturirani filmovi sadrže film-formirajući polimer koji formira kompaktnu stranu filma, kao i dispergovani polimer koji formira drugu poroznu stranu. Steiner i saradnici (2019) pripremili su SOFT izlivanjem disperzije, pri čemu je hipromeloza dispergovana u etanolni rastvor hidroksipropilceluloze. Ovaj postupak omogućio je formiranje filma sa grubom površinom i otvorenom poroznom strukturom na gornjoj strani, tako da disperzija za štampanje, koja sadrži aktivnu supstancu, može da ispuni pore, dok zatvorena donja strana filma sprečava bilo kakvo curenje. Otvorena porozna struktura je ključna za prodiranje disperzije za štampanje, jer zatvorena porozna struktura sa kontinuiranim filmom na površinama ograničava prodiranje disperzije za štampanje (Steiner i saradnici, 2019). Pored podloga kao što su izliveni tanki i strukturirani filmovi, kao nosači za štampanje mogu se koristiti i komercijalno dostupni jestivi papiri, koji se često koriste u prehrambenoj industriji za dekoraciju. Vafel jestivi listovi i pirinčani papiri su takođe korišćeni kao nosači za 2D štampanje, zbog njihove porozne strukture i sposobnosti da apsorbuju relativno velike količine tečnosti (Stewart i saradnici, 2003, Raijada i saradnici, 2014, Iftami i saradnici, 2019, Eleftheriadis i saradnici, 2020).

Jedan od primarnih izazova u korišćenju 2D štampanja za izradu lekova jeste razvoj formulacije disperzije za štampanje. Disperzija mora imati odgovarajući viskozitet, površinski napon i stabilnost, kako bi se obezbedilo ujednačeno formiranje i nanošenje kapljica, kao i da bi se izbeglo oštećenje štampača što je u direktnoj vezi sa drugim značajnim izazovom, a to je sama konstrukcija glave štampača (Leung, 2022). Glave štampača su dizajnirane da mogu da nanose disperzije specifičnih raspona viskoziteta i veličina čestica. Disperzije sa dispergovanim velikim česticama aktivnih ili pomoćnih supstanci, kao i disperzije visokog viskoziteta mogu dovesti do zapušavanja ili habanja mlaznica glave štampača, što zahteva zamenu. Pored toga, postizanje precizne kontrole veličine i pravilnog pozicioniranja kapljica je od suštinskog značaja za obezbeđivanje uniformnosti i tačnosti odštampane količine aktivne supstance, što može biti teško održivo tokom produženih ciklusa proizvodnje (Cui i saradnici, 2021). Put od laboratorijskog istraživanja do komercijalne proizvodnje 2D štampanih lekova je još jedna značajna prepreka. Faktori kao što su održavanje glave štampača, ujednačenost kapljica i rukovanje nosačima moraju biti pažljivo kontrolisani da bi se postigao željeni kvalitet proizvoda (Melnik i Oyewumi, 2021). Regulatorni izazovi, takođe, igraju ključnu ulogu kod 2D štampanih oblika lekova. 2D štampanje, kao relativno nova tehnologija, može se suočiti sa problemima u pogledu ispunjenja regulatornih zahteva. Uspostavljanje standardizovanih protokola i smernica za 2D štampanje farmaceutskih

oblika lekova biće od ključne važnosti da bi se olakšalo prihvatanje i široka upotreba tehnologija 2D štampe (Chou i saradnici, 2021).

1.2.4.2. Trodimenzionalno štampanje

Trodimenzionalno (3D) štampanje lekova, poznato i kao aditivna izrada lekova, dovelo je do važnih otkrića u oblasti isporuke lekova, posebno kada je reč o inovativnim rešenjima u personalizovanoj terapiji. Ova tehnologija omogućava izradu farmaceutskih oblika sa ciljnom dozom i kinetikom oslobađanja aktivne supstance i jedinstvenim geometrijama koje se mogu prilagoditi individualnim potrebama pacijenta (Muhindo i saradnici, 2023).

U farmaceutskoj tehnologiji se koriste različite tehnike 3D štampanja, uključujući deponovanje istopljenog filameta (engl. *Fused Deposition Modeling*), stereolitografija (engl. *Stereolithography*), digitalna obrada svetlosti (engl. *Digital Light Processing*), selektivno lasersko sinterovanje (engl. *Selective Laser Sintering*), direktna ekstruzija praška (engl. *Powder Extrusion*), inkžet 3D štampanje (Wang i saradnici, 2023). Svaka metoda ima specifičnu primenu i prednosti, kao što su sposobnost inkorporiranja više aktivnih supstanci u okviru jednog farmaceutskog oblika ili izrada struktura koje menjaju svojstva u toku vremena (4D štampanje). Materijali koji se koriste za 3D štampanje lekova se razlikuju i mogu biti polimeri ili žive ćelije. Materijali za izradu formulacija za štampanje biraju se na osnovu njihove kompatibilnosti sa aktivnim i pomoćnim supstancama, kao i na osnovu prethodnog znanja o mehaničkim svojstvima i *in vivo* ponašanju štampanih farmaceutskih oblika (Mirdamadian i saradnici, 2022). Uprkos velikom potencijalu primene 3D štampanja u farmaciji, ova metoda je praćena određenim izazovima. Regulatorni zahtevi za lekove izrađene metodama 3D štampe moraju biti jasno definisani kako bi se osigurala njihova bezbednost i efikasnost. Pored toga, troškovi nabavke opreme i materijala za 3D štampanje lekova mogu biti visoki, što potencijalno ograničava njihovu dostupnost za široku upotrebu.

Regulatorni okviri predstavljaju najznačajniji izazov za 3D štampane lekove. Regulatorna tela, poput FDA i EMA imaju stroge zahteve kada je u pitanju odobrenje za stavljanje leka u promet, ali oni još uvek nisu jasno definisani za 3D štampane lekove. Mogućnost izrade personalizovanih lekova dodatno usložnjava standardizaciju i mogućnost validacije procesa, kojima bi se osigurala efikasnost i bezbednost (Rodríguez-Pombo i saradnici, 2022). Dodatni izazov vezan je za samu tehnologiju i korišćenje štampača, gde se javlja problem sa mogućnošću ujednačenog štampanja tokom vremena (Goyanes i saradnici, 2015). Konvencionalni lekovi prolaze kroz rigoroznu kontrolu kvaliteta, dok kod 3D štampanih isti način kontrolisanja ne bi mogao da se primeni na sve oblike zbog raznolikosti u karakteristikama finalnog proizvoda. Iz tog razloga postoji jasna potreba da se ustanove novi zahtevi za kontrolu kvaliteta koji bi se odnosili na 3D štampane oblike (Trenfield i saradnici, 2020). Pored toga, prelazak sa laboratorijske izrade na proizvodnju većih serija lekova korišćenjem tehnologije 3D štampanja je teško izvodljivo, što je čini manje isplativom u poređenju sa tradicionalnim metodama. Rešavanje ovih ekonomskih izazova zahteva napredak u tehnologiji kako bi se smanjili troškovi i poboljšala efikasnost proizvodnje (Awad i saradnici, 2018).

Tehnologija depozicije istopljenog filameta se koristi za ekstruziju termoplastičnih materijala koji se tope i nanose sloj po sloj kako bi se kreirala željena 3D struktura. Termoplastični polimeri, često u kombinaciji sa aktivnim i pomoćnim supstancama, ekstruzijom se oblikuju u filamente. Uobičajeni polimeri za ovu vrstu štampe uključuju polivinilalkohol, polietilenoksid, etilcelulozu i kopolimere metakrilne kiseline. Filament se doprema do glave 3D štampača gde se topi i izbacuje kroz mlaznicu. Glava štampača se kreće po putanji definisanoj u softveru povezanom sa štampačem. Fleksibilnost ove metode omogućava proizvodnju različitih farmaceutskih oblika, naročito za terapije koje zahtevaju personalizaciju doze za pojedinačne pacijente. Štampanje objekata sa različitim unutrašnjim strukturama omogućava prilagođavanje kinetike oslobađanja aktivne supstance, naročito za modifikovano oslobađanje. Takođe, štampanje objekata sa više različitih delova omogućava isporuku više aktivnih supstanci sa različitim profilima oslobađanja (Jamróz i saradnici, 2018).

Metoda se koristi za izradu filmova u kojima je aktivna supstanca inkorporirana u filament i izrađeni ODF pokazuje poboljšana svojstva oslobađanja supstance. Jamróz i saradnici (2017) pokazali su da su mehaničke karakteristike i raspadljivost ODF dobijenih metodom deponovanja istopljenog filameta bile uporedive sa filmovima dobijenim metodom izlivanja disperzije. Značajna prednost 3D štampanih oblika bila je u tome što se ispitivana aktivna supstanca (aripiprazol) nalazila u amorfnom obliku i nakon štampanja što je imalo pozitivan efekat na profil oslobađanja iz štampanih, za razliku od izlivenih ODF. Musazzi i saradnici (2018b) su pokazali da je moguće koristiti i 3D metodu koja kombinuje ekstruziju rastopa i ekstruziju u uređaju sa klipom za izradu ODF. Ova metoda uključuje zagrevanje smeše aktivne supstance, polimera i plastifikatora i nakon toga ekstruziju kroz mlaznice koje formiraju film. Istraživači su posebno istakli prednost brze izrade ODF i mogućnost jednostavne personalizacije terapije, pri čemu ODF imaju zadovoljavajuća mehanička svojstva i dobru raspadljivost. Deponovanje istopljenog filameta omogućava preciznu kontrolu dimenzija filma, izradu u malim serijama sa prilagođenim željenim dozama. Takođe, istovremeno štampanje filamenata sa dve različite aktivne supstance, korišćenjem štampača sa dve mlaznice, omogućava dodatnu mogućnost prilagođavanja, bez narušavanja prednosti brze raspadljivosti i trenutnog oslobađanja aktivne supstance (Tranová i saradnici, 2022).

Ekstruzija polučvrstog materijala (engl. *Semisolid extrusion* – SSE) je metoda koja se zasniva na korišćenju materijala polučvrste konzistencije u obliku gela ili paste. Pasta ili gel se sastoje od polimera i aktivnih supstanci, uz dodatak drugih neophodnih pomoćnih supstanci, a može se ekstrudirati kroz precizne mlaznice. Na ovaj način omogućava se izrada trodimenzionalnih struktura prilagođenih specifičnim potrebama pacijenta (Yang i Kim, 2023). SSE metoda se razlikuje od ostalih metoda 3D štampe po tome što se slojevi nanose u polučvrstom obliku, koji se sušenjem pretvaraju u čvrsti finalni oblik. Prednost ove metode je mogućnost korišćenja termolabilnih aktivnih supstanci, jer nije potrebno raditi na povišenim temperaturama. SSE štampanje počinje pripremom polučvrste formulacije, koja predstavlja smešu aktivne supstance i odgovarajućeg polimera dispergovanih u odgovarajućoj tečnoj fazi. Disperzija mora imati odgovarajuće reološke karakteristike da bi se obezbedilo odgovarajuće istiskivanje kroz mlaznice štampača. Najčešće korišćeni polimeri su često zastupljeni u farmaceutskoj industriji što je dodatna prednost ove metode, a to su hipromeloza, polivinilpirolidon i drugi hidrofilni polimeri. SSE metoda omogućava štampanje lekova različitih oblika i boja, što je posebno pogodno za pedijatrijsku populaciju (Slika 4) (Rahman i Quodbach, 2021). Za štampanje se koriste štampači koji imaju različite principe rada, a formulacija polučvrste konzistencije se istiskuje iz kertridža ili šprica.

Štampači sa sistemom za ekstruziju, zasnovani na pneumatici, koriste vazduh pod pritiskom za ekstruziju materijala. Za materijale niskog viskoziteta koristi se mehanizam sa dodatim ventilom na mlaznici, koji osigurava da se materijal ne oslobađa kada se ne primenjuje pritisak. Upotreba ovakvih štampača je pogodna kada su u pitanju materijali većeg viskoziteta, kao što su paste koji se često koriste za SSE štampanje lekova. Posledica korišćenja komprimovanog vazduha može biti odloženo vreme od trenutka kad štampač primi impuls do početka ekstruzije, što može uticati na preciznosti (Seoane-Viaño i saradnici, 2021). Štampači sa sistemom za ekstruziju zasnovani na solenoidnom istiskivanju koriste električne impulse za otvaranje ventila na dnu šprica. Omogućeno je istiskivanje materijala u zapreminama manjim od jednog mikrolitra i to ovaj sistem čini pogodnim za štampanje ćelijskih kultura. Međutim, zbog nemogućnosti štampanja viskoznih materijala, nisu našli primenu u štampanju lekova (Wang i saradnici, 2023). Štampači sa sistemom za ekstruziju zasnovani na mehanici koriste mehaničku silu primenjenu direktno na špric za istiskivanje materijala. Postoje dve verzije ovog mehanizma: dizajn sa klipom i dizajn sa zavrtnjem. Smatra se da mehanizam sa klipom omogućava veći stepen kontrole nad procesom ekstruzije, dok mehanizam sa zavrtnjem može istiskivati materijale većeg viskoziteta. Prednosti sistema zasnovanog na mehanici u odnosu na sistem zasnovan na pneumatici su jednostavnost, pristupačnost, lakši transport i brže štampanje. Uređaj je lakši za transport jer ne zahteva dodatnu aparaturu za kompresiju vazduha, a brže štampanje je omogućeno zbog lake zamena špriceva napunjenih formulacijom koja se štampa (Hospodiuk i saradnici, 2018).

Yang i Kim (2023) su pokazali da je SSE pogodna metoda za izradu gastroretentivnih tableta koje zadržavaju svoju strukturu dok plutaju u želucu i time efikasno produžavaju vreme oslobađanja leka. Ove tablete su dizajnirane sa različitim koncentracijama polimera i ispitani su profili oslobađanja aktivne supstance iz različitih geometrijskih oblika, prikazujući preciznu kontrolu mehanizma oslobađanja (Yang i Kim, 2023). Oralno-disperzibilne tablete izrađene korišćenjem SSE metode su pokazale kratko vreme dezintegracije koje je moglo da se prilagodi softverskom promenom načina štampanja i ispunjenosti unutrašnje strukture tablete bez promene same formulacije (Yi i saradnici, 2022). Ideja tableta-u-špicu koju su razvili Panraksa i saradnici (2022) pokazuje još jednu mogućnost upotrebe SSE za izradu oralno-disperzibilnih oblika lekova korišćenjem unapred napunjenih špriceva za pacijente sa disfagijom. Ovaj pristup ne samo da obezbeđuje jednostavnost primene, već takođe povećava tačnost doziranja, ključnu za postizanje željenog terapijskog efekta. U pomenutom istraživanju ispitivan je uticaj formulacije i procesnih parametara na farmaceutsko-tehnološke karakteristike štampanih tableta, da bi se optimizovale njihove karakteristike (Panraksa i saradnici, 2022). Jedna od bitnih prednosti SSE kao metode izrade ODF jeste mogućnost štampanja višeslojnih filmova, sa specifičnim profilima oslobađanja aktivnih supstanci. Elbl i saradnici (2019) su razvili ODF koristeći modifikovanu SSE metodu. Ovaj pristup uključivao je štampanje i sušenje nakon nanošenja svakog sloja, što se pokazalo kao dobar postupak za dobijanje finalnog oblika uniformnog sadržaja aktivne supstance i dobrih mehaničkih osobina. Sušenje slojeva na ovakav način je značajno skratilo postupak izrade jer finalni oblik nije zahtevao dugo završno sušenje, što je često slučaj sa ODF. Slojevi koji su uključeni u ODF su omogućili modifikovano oslobađanje aktivne supstance i dodavanje korigensa ukusa. Ista grupa istraživača (Elbl i saradnici, 2023) je uspela da izradi i izuzetno porozne ODF koristeći SSE metodu štampanja. Porozna struktura ODF je trebala da posluži kao nosač za nanošenje disperzije za štampanje koja bi bila inkorporirana u pore filma. Porozitet dobijenih struktura je prilagođavan kontrolom formulacionih i procenih parametara, a raspadljivost je odgovarala zahtevima za oralno-disperzibilne oblike. Pored brojnih prednosti SSE metode, značajan zadatak jeste prevazilaženje prepreka koje se ogledaju u obezbeđivanju uniformnog i reproduktivnog štampanja formulacija. Reološke osobine formulacija moraju biti dodatno istražene da bi se obezbedila kontrola kvaliteta disperzije za štampanje i na taj način dodatno kontrolisala štampa. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se jasno definisali različiti tipovi štampača, dijametri mlaznica, brzina štampanja i drugi relevantni parametri u vezi sa izradom ODF. Trenutno su ovi aspekti nedovoljno istraženi, što otežava optimizaciju i standardizaciju procesa. Razumevanje ovih faktora ključno je za unapređenje tehnologije i postizanje konzistentnih rezultata u štampanju ODF.



Slika 4. Uzorci na bazi čokolade štampani SSE 3D štampom (preuzeto iz reference Karyappa i Hashimoto, 2019)

1.2.5. Sastav formulacije oralno-disperzibilnih filmova

U sastav ODF ulaze jedna ili više aktivnih supstanci, različite pomoćne supstance, kao što su film-formirajući polimeri, plastifikatori, površinski aktivne supstance, superdezintegratori, nerastvorljivi punioci, arome, boje, korigenski ukusa, stimulatori lučenja salive. Aktivne supstance mogu biti rastvorene ili suspendovane. Takođe, u zavisnosti od načina izrade ODF, aktivna supstanca može biti lokalizovana na površini filma ili inkorporirana u strukturu filma.

1.2.5.1. Aktivne supstance

Pri odabiru aktivnih supstanci koje su pogodne za primenu u obliku ODF, fokus nije samo na tradicionalnim aktivnim supstancama, često zastupljenim u čvrstim farmaceutskim oblicima. Sve veći značaj imaju i ODF koji sadrže vaccine, probiotike, biljne ekstrakte ili mikronutrijente. Ova raznolikost omogućava razvoj naprednih formulacija koje daju odgovor na različite zdravstvene potrebe i poboljšavaju efikasnost terapije (Gupta i Kumar, 2020, Radicioni i saradnici, 2022). Inicijalno, formulacije ODF su uglavnom sadržale aktivne supstance koje se odlikuju visokom rastvorljivošću i permeabilnošću (grupa 1 Biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BSK)). Međutim, novi trendovi u istraživanjima ukazuju na sve veće interesovanje za aktivne supstance BSK grupe 2 i 3, koje pokazuju nisku rastvorljivost ili permeabilnost. Korišćenje ovih aktivnih supstanci donosi sa sobom probleme povezane sa njihovom rastvorljivošću i stabilnošću. Da bi se prevazišli ovi izazovi, često se primenjuju napredni pristupi u formulaciji, uključujući upotrebu čvrstih disperzija, nanosuspenzija, mikroniziranih praškova i nanokristala koji se inkorporiraju u filmove. Ove tehnike omogućavaju značajno poboljšanje biološke raspoloživosti i stabilnosti aktivnih supstanci, obezbeđujući efikasniju primenu lekova (Van Nguyen i saradnici, 2023, Zhao i saradnici, 2023). Značajan aspekt u razvoju ODF je korigovanje ukusa aktivnih supstanci, posebno onih sa gorkim ili neprijatnim ukusima koji mogu negativno uticati na adherenca pacijenata. Inovativne tehnike maskiranja ukusa, kao što su upotreba jonoizmenjivačkih smola, uključivanje pojačivača ukusa ili zaslađivača, primenjene su kako bi se poboljšala prihvatljivost ovih lekova (Orlu i saradnici, 2017). Osim toga, osobine ODF, kao što su mala debljina i kratko vreme raspadanja, smanjuju vreme kontakta u usnoj duplji, čime se smanjuje percepcija ukusa i poboljšava adherenca pacijenata. Uprkos napretku u razvoju formulacija sa različitim aktivnim supstancama,

izazovi u vezi sa uniformnim doziranjem i stabilnošću tokom procesa proizvodnje i dalje postoje. Iz tog razloga, potrebna je stroga kontrolu sastava filma i uslova proizvodnje, uključujući pažljiv odabir film-formirajućeg polimera i optimizaciju procesa sušenja kako bi se sprečila aglomeracija čestica aktivne supstance i osigurala uniformna distribucija. U Tabeli 1 je dat pregled izabranih oralno-disperzibilnih filmova dostupnih na različitim tržištima kao lekovi koji se izdaju sa ili bez lekarskog recepta.

1.2.5.2. Film-formirajući polimeri

Hidrofilni polimeri

Film-formirajući polimeri predstavljaju najznačajniju komponentu formulacije ODF. Polimeri obezbeđuju strukturu filma sa odgovarajućom čvrstinom, fleksibilnošću i raspadljivošću. Za izradu ODF koriste se različiti tipovi polimera: (1) derivati celuloze, (2) polivinilalkohol i kopolimeri, (3) ostali sintetski polimeri i (4) prirodni polimeri.

(1) Celuloza je polisaharid koji se sastoji od β -D-glukočnih jedinica povezanih β -1,4-vezama. Celuloza je nerastvorljiva u vodi zbog jakih intramolekulskih vodoničnih veza. Međutim, derivati celuloze, kao što su različiti esteri i etri, su rastvorljivi u vodi i imaju sposobnost zadržavanja vode i formiranja filma (Olechno i saradnici, 2021). Derivati celuloze su jedni od najčešće korišćenih polimera za izradu ODF zbog dobre sposobnosti da formiraju film i zato što su generalno prepoznati kao bezbedni od strane regulatornih tela. Velika prednost upotrebe ovih polimera jeste mogućnost korišćenja različitih derivata koji imaju velike opsege molekulskih masa što omogućava odabir na osnovu odgovarajućih fizičkih i hemijskih osobina koje su potrebne za izradu ODF ciljnog profila kvaliteta. Takođe, primena derivata celuloze moguća je kako za metodu izlivanja disperzije, tako i za ostale metode koje se koriste za izradu ODF, što predstavlja značajnu prednost ovih polimera.

Hipromeloza (hidroksipropilmetilceluloza, HPMC) je jedan od osnovnih polimera u farmaceutskoj industriji, poznat po svojoj raznovrsnoj upotrebi. Kao film-formirajući polimer, HPMC je zastupljena u brojnim istraživanjima. HPMC je derivat celuloze koji se dobija obradom celulozne pulpe natrijum-hidroksidom i reakcijom sa metil-hloridom i propilen-oksikom. Tokom ovog procesa, hidroksipropilne grupe se uvode u anhidroglukočne jedinice celuloze. Osobine HPMC zavise od odnosa hidroksipropilne i metilne supstitucije, koji se razlikuje među različitim komercijalnim tipovima polimera (Li i saradnici, 2005). Ovi tipovi HPMC se obično identifikuju kodovima koji označavaju stepen supstitucije, viskozitet i specifičnu primenu. Oznaka K (HPMC 2208) ukazuje na sadržaj metoksilnih grupa od 19–24% i hidroksipropilnih grupa od 7–12%. Oznaka F (HPMC 2906) znači da polimer sadrži metoksilne grupe u rasponu od 27–30% i hidroksipropilne grupe od 4,0–7,5%. E oznaka (HPMC 2910) označava sadržaj metoksilnih grupa od 28–30% i hidroksipropilnih grupa od 7–12%. Hidratacija HPMC zavisi od temperature, što značajno utiče na karakteristike nastalog gela nakon dispergovanja u vodi. Više temperature dovode do dehidracije, smanjenja viskoziteta i do jačeg međusobnog povezivanja metoksilnih grupa. Elektroliti, uključujući i aktivne supstance, mogu uticati na temperaturu geliranja i tačku zamućenja, značajno ih snižavajući (Li i saradnici, 2005).

Hidroksipropilceluloza (HPC) je etar celuloze u kojem su neke hidroksilne grupe u glukočnim jedinicama zamenjene propilenoksidom, formirajući hidroksipropil grupe. Stepem supstitucije označava prosečan broj zamenjenih hidroksilnih grupa po jedinici glukoze. HPC pokazuje i hidrofobne i hidrofilne osobine, jer se rastvorljivost menja na oko 45 °C. Ispod ove temperature, HPC se dobro rastvara u vodi, ali porastom temperature rastvorljivost se smanjuje. Slaba rastvorljivost u vodi je posebno izražena pri temperaturama višim od 40 °C, gde HPC počinje da se taloži, što se manifestuje zamućenjem i smanjenjem viskoziteta disperzije. Ovo taloženje je reverzibilno, pa se hladjenjem rastvora ispod 40 °C, uz mešanje, HPC može ponovo rastvoriti (Rao i saradnici, 2012).

Karboksimetilceluloza (karmeloza, CMC) se dobija suspendovanjem celuloze u baznom vehikulum koji omogućava prodiranje vode između lanaca celuloze, tako da se u reakciji sa

natrijum-hloracetatom dobija natrijum-karboksimetilceluloza. Polarne karboksil grupe omogućavaju uvođenje karboksimetil grupa i hidrataciju CMC u kontaktu sa vodom. Nivo supstitucije, takođe, određuje osobine CMC kao i njenu rastvorljivost. CMC se lako disperguje u vodi na svim temperaturama, pri čemu se formira bistar koloidni rastvor (Rao i saradnici, 2012).

(2) Polivinilalkohol (PVA) i njegovi kopolimeri široko se koriste za izradu ODF. PVA se dobija hidrolizom polivinilacetata, koji se formira polimerizacijom vinil acetata, a zatim se vrši hidroliza do PVA. Osobine ovog polimera zavise od molekulske mase, stepena hidrolize, tj. procenta vinilalkohola, kao i od distribucije stepena polimerizacije (Matsumura, 2002). Jedan od najčešće korišćenih kopolimera u izradi ODF je polietilenglikol-polivinilalkohol graft (kalemljeni) kopolimer (PEG-PVA). PEG-PVA sadrži 75% PVA i 25% PEG jedinica, pri čemu glavna prednost primene ovog polimera u odnosu na PVA jeste u njegovoj mogućnosti potpunog rastvaranja u vodi na svim temperaturama, kao i potencijalnom izostavljanju plastifikatora u izradi ODF, zahvaljujući PEG jedinicama koje deluju kao plastifikator (Morath i saradnici, 2022).

(3) Polietilenoksid (PEO) je sintetski polimer velike molekulske mase. Komercijalno se proizvodi katalitičkom polimerizacijom etilen oksida u prisustvu metalnih katalizatora (Ma i saradnici, 2013). PEO ima nisku tačku staklastog prelaza (~ -67 °C) i osobine plastifikatora, pa je moguće izraditi filmove bez dodatka plastifikatora, što predstavlja značajnu prednost ovog polimera. PEO je rastvorljiv u vodenim medijumima, a rastvorljivost se povećava sa molekulskom masom: N-10 (100 kDa) < N-80 (200 kDa) < N-750 (300 kDa) < WSR 205 (600 kDa) (Olechno i saradnici, 2021). Od ostalih sintetskih polimera, najveći broj onih koji se sreću u literaturi se koristi kao dodatni ekscipijens osnovnom polimeru iz grupe derivata celuloze, u cilju modifikovanja karakteristika formulacije ODF (Centkowska i saradnici, 2020). Povidon (polivinilpirolidon, PVP) različitih molekulskih masa može da se koristi kao film-formirajući polimer. Značajna karakteristika PVP je visoka rastvorljivost u vodi, a odabirom odgovarajuće molekulske mase polimera mogu se modifikovati formulacije ODF u pogledu viskoziteta, dok filmovi mogu imati bolje mehaničke osobine i raspadljivost (Rathbone i saradnici, 2013).

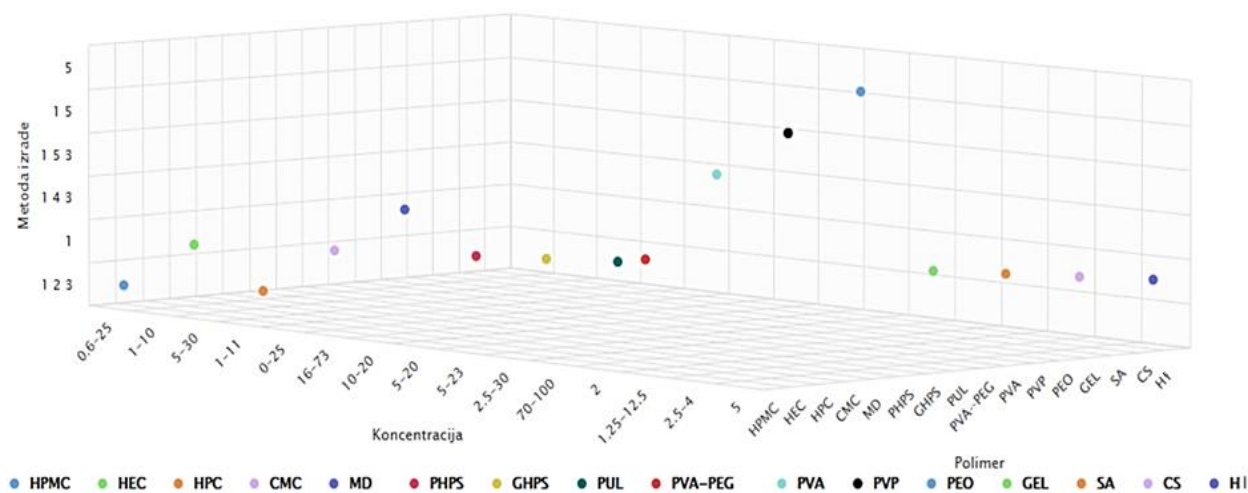
(4) Prirodni polimeri su široko zastupljeni u izradi ODF. Polimeri na bazi skroba su često film-formirajuća komponenta u formulacijama ODF zbog svoje dostupnosti i ekonomske isplativosti. Komercijalno dostupni jestivi papiri na bazi skroba se često koriste kao nosači za 2D štampu, i predstavljaju alternativu u odnosu na izliveno ODF (Vakili i saradnici, 2016). Niska rastvorljivost skroba i veoma kruti filmovi koji se dobijaju predstavljaju glavni nedostatak, pa se za izradu ODF uglavnom koriste modifikovani skrobovi.

Maltrodekstrini (MD) predstavljaju polimere koji su sastavljeni od određenog broja D-glukoznih jedinica primarno povezanih α -(1-4) vezama. Proizvode se parcijalnom kiselim ili enzimskom hidrolizom skroba, a rastvorljivi su u hladnoj vodi. Osobine polimera zavise od dekstroznog ekvivalenta (DE), čija vrednost se kreće od 2 do 20, što ukazuje na stepen depolimerizacije. Kako DE raste, rastvorljivost, sladak ukus i higroskopnost se povećavaju, dok se viskozitet i temperatura mržnjenja smanjuju. MD sa niskim DE imaju veći viskozitet i dobre osobine formiranja filмова. Posebno su korisni za izradu ODF zbog svoje rastvorljivosti u vodi, niskog viskoziteta i visoke temperature staklastog prelaza. MD se u istraživanjima dominantno koriste u kombinaciji sa derivatima celuloze, ali postoji i određeni broj istraživanja u kojima su pokazane dobre osobine filмова, posebno vreme raspadanja, a čiji je jedini film-formirajući polimer MD (Cupone i saradnici, 2022).

Alginati su prirodni polisaharidni polimeri dobijeni iz smeđih algi *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum*, *Ecklonia cava* i *Sargassum species* (*Phaeophyceae*). Ekstrahuju se pomoću razblaženog rastvora natrijum-hidroksida koji rastvara alginsku kiselinu. Ova kiselina, tretirana mineralnim kiselinama, može se prevesti u različite soli, prvenstveno natrijum-alginat. Alginska kiselina je linearni polimer sastavljen od d-manuronske kiseline (M) i l-guluronske kiseline (G) raspoređenih u blok strukture. Ovi blokovi su homogeni ili sadrže naizmenične jedinice obe kiseline. Alginati podležu hidrolizi, a zavisno od pH i temperature, nastaju oblici sa različitim udelima blokova. Monovalentni metalni joni formiraju

rastvorljive alginatne soli, dok dvovalentni katjoni formiraju gelove ili precipitate. Polimeri sa visokim sadržajem guluronske kiseline imaju veći afinitet za dvovalentne jone u poređenju sa alginatima koji sadrže veći udeo manuronske kiseline. Odnos M/G utiče na bubrenje, kao i prozirnost, i viskoelastičnost alginatnih gelova. Kalcijum-alginatni gelovi su detaljno proučavani u literaturi (Tønnesen i saradnici, 2002).

Na Slici 5 dat je pregled najčešće korišćenih hidrofilnih polimera koji se koriste kao film-formirajuće supstance za izradu ODF, uz odgovarajući raspon koncentracija i primenjenih metoda izrade.



Slika 5 Pregled polimera korišćenih za izradu ODF, primenjenih koncentracija i metoda izrade (1 – izlivanje disperzije, 2 - 2D štampanje, 3 - 3D štampanje, 4 - ekstruzija rastopa, 5 - elektropredenje)

Hidrofobni polimeri

Većina komercijalno dostupnih ODF, kao i onih opisanih u literaturi, izrađeni su korišćenjem hidrofilnih polimera. Ovi polimeri odlikuju se dobrom rastvorljivošću u vodi, što omogućava brzo raspadanje filma u usnoj duplji.

Međutim, hidrofilni polimeri imaju i određene nedostatke, uključujući i tendenciju da apsorbuju vlagu iz okoline, što može dovesti do problema sa stabilnošću i skladištenjem filmova. U tom kontekstu, hidrofobni polimeri, iako manje istraženi, nude određene prednosti. Hidrofobni polimeri, kao što su polivinilacetat, metakrilatni kopolimeri i šelak, apsorbuju manju količinu vode čak i pri visokom sadržaju vlage u okolini, što značajno doprinosi stabilnosti filma tokom skladištenja (Borges i saradnici, 2016).

Jedan od glavnih izazova pri upotrebi hidrofobnih polimera za izradu ODF je upravo njihova hidrofobna priroda i zanemarljivo mala rastvorljivost u vodi, što negativno utiče na raspadljivost filmova u usnoj duplji. Kako bi se prevazišao ovaj problem, u matriks filma potrebno je inkorporirati tzv. porogene supstance, kao što su natrijum-bikarbonat, manitol, mikrokristalna celuloza, ili različiti superdezintegratori. Ove supstance omogućavaju formiranje porozne strukture unutar filma, čime se povećava površina filma koja dolazi u kontakt sa medijumom u usnoj duplji, što ubrzava raspadanje (Borges i saradnici, 2016).

Borges i saradnici (2016) su pokazali da se polivinilacetat može uspešno koristiti za izradu ODF kada se kombinuje sa porogenim supstancama i plastifikatorima kao što su polietilenglikol ili glicerol, koji poboljšavaju fleksibilnost i teksturu filma. Metakrilatni kopolimeri su hemijski stabilni i formiraju film koji ima izraženu mehaničku otpornost. Ovi kopolimeri su korišćeni za formiranje ODF koji se brzo raspadaju uz dodatak odgovarajućih superdezintegratora. Šelak, prirodni polimer dobijen iz sekreta insekata, predstavlja još jednu opciju, zahvaljujući sposobnosti formiranja

filmova koji su stabilni u uslovima povišene vlage, ali se mogu modifikovati da se brzo raspadaju uz upotrebu odgovarajućih pomoćnih supstanci (Borges i saradnici, 2016).

Kombinacije hidrofobnih polimera sa dodatnim supstancama omogućavaju izradu ODF koji se brzo raspadaju, ali i imaju odgovarajuću teksturu, mehaničku otpornost i prihvatljive organoleptičke osobine, što je ključno za prihvatljivost od strane pacijenata.

1.2.5.3. Plastifikatori

Plastifikatori su supstance niske molekulske mase koje se inkorporiraju u polimerne matrikse kako bi se smanjila temperatura staklastog prelaza i poboljšala mehanička svojstva i elastičnost formiranog filma. Plastifikatori utiču na osobine filma tako što se ugrađuju između polimernih lanaca, smanjujući međumolekulske sile i povećavajući slobodan prostor unutar polimerne strukture. Na ovaj način mogu da snize temperaturu staklastog prelaza polimera, što filmove čini fleksibilnijim i manje krutim. U kontekstu ODF, plastifikatori su ključni iz nekoliko razloga (Liew i saradnici, 2014, Olechno i saradnici, 2021):

- obezbeđuju potrebnu savitljivost filmova, sprečavajući njihovo pucanje i kidanje tokom proizvodnje, pakovanja i primene;
- utiču na raspadljivost i brzinu oslobađanja aktivne supstance;
- utiču na mehanička svojstva i mehanizam raspadanja filma

Plastifikatori utiču na i sadržaj vlage u filmovima, što zauzvrat utiče na njihova mehanička svojstva i stabilnost. Filmovi sa većim sadržajem plastifikatora mogu apsorbovati više vode, što utiče na njihovu čvrstinu i fleksibilnost (Franceschini i saradnici, 2016). U literaturi se ističe da plastifikatori omogućavaju da se filmovi prilagode obliku usne duplje, čime se poboljšava prihvatljivost filmova od strane pacijenata (Melnik i Oyewumi, 2021).

Uobičajeni plastifikatori koji se koriste u formulacijama ODF uključuju glicerol, propilenglikol, polietilenglikol, sorbitol, ksilitol i druge poliole poput maltodekstrina. Izbor plastifikatora za formulaciju ODF zavisi od nekoliko faktora, uključujući kompatibilnost sa polimerom radi osiguranja ravnomerne distribucije prilikom izlivanja, poboljšanje fleksibilnosti filma bez ugrožavanja njegove čvrstine, minimalan uticaj na raspadljivost, bezbednost za oralnu primenu i odobrenje od strane regulatornih organa, kao i povoljne organoleptičke osobine, posebno za filmove namenjene pedijatrijskoj populaciji (Siddiqui i saradnici, 2011).

Glicerol (GL) je široko korišćen plastifikator u formulaciji ODF. Ima ključnu ulogu u poboljšanju fleksibilnosti i mehaničkih svojstava filmova, omogućavajući im da se lakše prilagode obliku usne duplje i time poboljšaju prihvatljivost od strane pacijenata (Da Silva i saradnici, 2023; Melnik i Oyewumi, 2021). Osim što poboljšava mehanička svojstva filmova, značajan aspekt je i ukus koji plastifikatori mogu imati. Hoffmann i saradnici (2011) su u svojoj studiji utvrdili da su filmovi sa glicerolom kao plastifikatorom, imali bolji ukus u poređenju sa filmovima sa propilenglikolom, što može biti ključni faktor za primenu filmova kod pacijenata.

Propilenglikol (PG) je još jedan često korišćen plastifikator koji poboljšava mehanička svojstva ODF. U literaturi se navodi da su vrednosti zatezne čvrstine filmova primetno povećane kada se kao plastifikator koristi propilenglikol, a temperatura staklastog prelaza je niža (ElMeshad i El Hagrasy, 2011).

Polietilenglikol (PEG), posebno PEG 400, koristi se za poboljšanje fleksibilnosti i mehaničke otpornosti ODF. Inkorporiranjem PEG može se uticati na fleksibilnost i potencijalno skratiti vreme raspadanja filmova (Musazzi i saradnici, 2018a).

Sorbitol i ksilitol se koriste kao plastifikatori, posebno zbog poboljšanog ukusa filmova, što je značajan aspekt primene ODF. Sorbitol obezbeđuje dobra mehanička svojstva i kraće vreme raspadanja u poređenju sa drugim plastifikatorima (Pechová i saradnici, 2018).

Ostali polioli, kao što su maltodekstrin i hidroksietilceluloza, takođe se koriste kao plastifikatori u formulacijama ODF. Ove supstance doprinose poboljšanju mehaničkih svojstava filma i osiguravaju ravnomernu distribuciju čestica aktivne supstance u filmu (Elbl i saradnici, 2019).

1.2.5.4. Sredstva za raspadanje

Sredstva za raspadanje predstavljaju supstance koje se široko koriste u formulaciji ODF da bi obezbedili raspadanje filmova u manje fragmente, čime se omogućava njihovo olakšano gutanje. Dodatak sredstva za raspadanje je potencijalno važan korak u pripremi formulacije ODF, jer filmovi moraju da se raspadnu u maloj zapremini salive, u usnoj duplji. Mehanizam dejstva kojim ostvaruju svoju ulogu uključuje nekoliko osnovnih mehanizama, uključujući bubrenje, kapilarno kvašenje i stvaranje gasova. Sredstva za raspadanje koja deluju putem bubrenja apsorbuju vodu i značajno povećavaju volumen, što dovodi do pucanja filma na manje fragmente (Dhiman i saradnici, 2022). Kapilarno kvašenje podrazumeva uvlačenje vode u pore filma, što smanjuje unutrašnje sile kohezije, omogućavajući raspadanje filma. Određena sredstva za raspadanje oslobađaju gasove kada dođu u kontakt sa vodom, što stvara pritisak unutar filma i uzrokuje njegovu dezintegraciju (Onuki i saradnici, 2018). Tipovi sredstava za raspadanje koji se koriste uključuju sintetska, polusintetska i prirodna sredstva za raspadanje. Među sintetskim sredstvima za raspadanje krosprovidnon (CP) je jedan od najčešće korišćenih superdezintegratora. Dobijen je unakrsnim umrežavanjem vinilpirolidona, što ga čini karakterističnim jer je nerastvorljiv u vodi, ali ima hidrofilnu i higroskopnu prirodu. Mehanizam dejstva zasniva se na bubrenju, koje je veoma brzo i obezbeđuje veću slobodnu površinu koja dolazi u kontakt sa medijumom. Pored CP, često korišćeni polusintetski superdezintegrator u formulaciji ODF jeste natrijum-skrobglikolat (SSG). SSG se dobija iz skroba, zamenom hidroksil grupa karboksimetil grupama, koje obezbeđuju bolju penetraciju medijuma, a unakrsno povezivanje lanaca molekula utiče na bubrenje. Mehanizam dejstva SSG zasniva se na bubrenju i stvaranju pora u filmu i na taj način se obezbeđuje brzo raspadanje. Kroskarmeloza-natrijum (CCS), kao polusintetski superdezintegrator je dobijena modifikacijom celuloze dodavanjem karboksimetil grupa i unakrsnim povezivanjem estara. Kroskarmeloza-natrijum deluje kontrolisanim bubrenjem i dovodi do raspadanja filmova (Rudnic i saradnici, 1982, Mahesparan i saradnici, 2020, Berardi i saradnici, 2022).

1.2.6. Modifikovano oslobađanje aktivne supstance

Oslobađanje aktivne supstance iz ODF uglavnom je praćeno trenutnim rastvaranjem i brzim dejstvom. U literaturi se sreću različiti pristupi u formulaciji ODF sa trenutnim oslobađanjem koji imaju za cilj da obezbede brže rastvaranje aktivnih supstanci, posebno kada je reč o supstancama niske rastvorljivosti. Inkorporiranje nanočestica nisko rastvorljivih aktivnih supstanci u polimerni matriks filmova pokazalo se kao obećavajuća metoda izrade ODF kojom bi se moglo uticati na profil oslobađanja aktivne supstance i poboljšala biološka raspoloživost (Van Nguyen i saradnici, 2023). Polimerni matriks ima prednost jer omogućava dodatnu stabilizaciju formulacije nanočestica. Mikronizirane aktivne supstance su se, takođe, pokazale boljim u odnosu na aktivne supstance veće veličine čestica, kada su u pitanju profili oslobađanja nisko rastvorljivih supstanci (Zhao i saradnici, 2023). Yin i saradnici (2024) su pokazali da izrada ko-amorfni sistema aktivnih supstanci niske rastvorljivosti i njihovo inkorporiranje u polimerni matriks stabilizuje amorfne supstance, sprečava rekristalizaciju i značajno utiče na njihovo oslobađanje i biološku raspoloživost. Ciklodekstrini se često navode u literaturi kao pomoćne supstance sa kojim nisko rastvorljive aktivne supstance stvaraju komplekse koji pokazuju poboljšanu rastvorljivost i stabilnost. Dodatna prednost korišćenja ciklodekstrina u formulaciji ODF jeste i mogućnost da se maskira neprijatni ukus aktivne supstance. Aktivna supstanca vezana za ciklodekstrin pokazuje znatno brže oslobađanje iz ODF, što utiče na bioraspoloživost (Khan i saradnici, 2020).

Postoje pokušaji da se ODF formulišu tako da omogućće usporeno oslobađanje aktivne supstance. Fokus u istraživanju, kada je reč o produženom oslobađanju, jeste da se zadrži brzo raspadanje ODF, dok se oslobađanje inkorporirane aktivne supstance modifikuje određenim formulacionim pristupom. Na taj način ODF postaju nosači sa produženim oslobađanjem aktivnih supstanci. Formiranje kompleksa aktivne supstance sa odgovarajućim jonoizmenjivačkim smolama

može da uspori oslobađanje aktivne supstance (Park i saradnici, 2022). Izrađeni ODF se i dalje raspadaju za vreme kraće od 30 s, ali se nakon toga formira suspenzija koju pacijent guta i koja sadrži kompleks smola-aktivna supstanca koja usporava oslobađanje. Jedan od uspešnih pristupa jeste i inkorporiranje matriksnih višestručnih sistema u ODF. Višestručni sistemi mogu se izraditi ekstruzijom rastopa ili nekom drugom metodom, a sama formulacija ODF može biti izlivena u kalupe. Inkorporiranjem teofilina ili diklofenaka, kao model lekovitih supstanci, u vidu višestručnih matriks sistema u ODF je omogućilo da se produži oslobađanje aktivne supstance, a kinetika oslobađanja zavisila je od veličine inkorporiranih čestica, gde su veće čestice pokazivale sporije oslobađanje (Speer i saradnici, 2018a, 2018b). Izradom višeslojnih filmova moguće je postići pulsno ili odloženo oslobađanje, uz mogućnost da svaki sloj sadrži različite aktivne supstance. Dvoslojni ili troslojni filmovi različitog sastava se mogu izraditi relativno jednostavnom metodom izlivanja disperzije, pri čemu aktivne supstance neće biti u kontaktu jedna sa drugom. Brzinu oslobađanja je moguće kontrolisati variranjem debljine slojeva (Thabet i saradnici, 2018). Korišćenje lipidnih nanočestica može biti još jedan od korisnih pristupa za postizanje produženog oslobađanja aktivne supstance iz ODF. Čvrste lipidne nanočestice mogu da sadrže aktivnu supstancu koja se usporeno oslobađa iz lipidnog matriksa. Ovaj pristup formulaciji donosi prednost stabilizacije nanočestica unutar polimernog matriksa filma, što omogućava izradu čestica sa visokim udelom lipida i optimalnim osobinama nanočestica (Steiner i saradnici, 2021). Ekstruzija rastopa kao metoda izrade ODF nije široko zastupljena, međutim, glavna prednost ove metode jeste mogućnost dobijanja ODF sa produženim oslobađanjem aktivne supstance. Ova metoda omogućava ekstruziju smeše polimera i aktivne supstance bez upotrebe rastvarača, pri čemu se variranjem odnosa korišćenih polimera može precizno modifikovati oslobađanje aktivne supstance (Jani i Patel, 2015).

Tabela 1. Pregled izabranih komercijalno dostupnih lekova tipa ODF

Naziv leka i proizvođač	Aktivna supstanca	Doza	Film-formirajući polimer	Ostale komponente filma
Benadryl Allergy quick dissolve strip - J&J	Difenhidramin	25 mg	pululan, karagen	glicerol, propilenglikol, acesulfam-K
D-Fusion Film sucralose, glycerol - Cole Pharmaceuticals	Holekalciferol	800 i.j.	pululan, hidroksi-propilceluloza	ksilitol, saharoza, glicerol
Emylif - Zambon UK Limited	Riluzol	50 mg	hipromeloza	pululan, ksilitol, glicerol, glicerol-monooleat, saharoza, fruktoza, polietilenglikol, ksantan guma
Exservan Oral film - Mitsubishi Tanabe Pharma America	Riluzol	50 mg	hipromeloza	fruktoza, glicerol, glicerolmonooleat, arome, kopolimer metaktilne kiseline, polietilenoksid, saharoza, ksantan guma i ksilitol
Ferro Ibsa 20 - Ibsa Farmaceutici Italia	Folna kiselina i gvožđe	30 mg /400 µg	maltodekstrin	glicerol, aroma, PVP vinilacetat kopolimer, gliceridi masnih kiselina, polisorbitat 80, Na-citrat, saharoza, acesulfam-K, Na-ciklamat
Gas-X Thin Strips - Novartis	Simetikon	62,5 mg	hipromeloza	maltodekstrin, polietilnoksid, Mg-aluminometasilikat, sorbitol, saharoza
Igalmi - BioXcel Therapeutics	Deks-medetomidin	120 µg /180 µg	hidroksi-propilceluloza	mentol, polietilenoksid i saharoza
NiQuitin Strips - NiQuitin	Nikotin	2,5 mg	kopolimer metakrilne kiseline i etilakrilata	saharoza, NaHCO ₃ , trietilcitrat i mentol
Ondissolve ODF - Takeda Canada Inc.	Ondansetron	4 mg /8 mg	polivinilalkohol	acesulfam-K, glicerol, levomentol, polisorbitat 80, polietilenglikol 1000, pirinčani skrob, titan-disoksid
RizaFilm - Gensco [®] Pharma	Rizatriptan	10 mg	hidroksi-propilceluloza	glicirizat, hidroksitoluen, kopovidon, etilceluloza, levomentol, Na-acetat, saharoza, bakar-hlorid, metiletilketon, titan-disoksid, triacetin
Setofilm ODF - Norgine Limited	Ondansetron	4 mg /8 mg	polivinilalkohol	polietilenglikol 1000, acesulfam-Na, glicerol, titan-disoksid, pirinčani skrob, polisorbitat 80
Suboxone - Indivior UK Limited	Buprenorfin/ Nalokson	4 mg /1mg	hipromeloza	acesulfam-K, limunska kiselina, maltitol, polietilnoksid, Na-citrat
SJMpazan - Aquestive Therapeutics	Klobazam	5 mg /10 mg /20 mg	hipromeloza	limunska kiselina, gliceril-monooleat, maltitol, polietilnoksid, saharoza, Na ₂ HPO ₄
Triaminic thin strips - Novartis	Difenhidramin	12,5 mg	hipromeloza	maltodekstrin, manitol, polietilenglikol, propilenglikol, Na-polistiren sulfonat, saharoza, titan-disoksid
Zuplenz - Aquestive Therapeutics	Ondansetron	4 mg /8 mg	hipromeloza	saharoza, mentol, eritritol

1.3. Karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova

1.3.1. Mehanička svojstva oralno-disperzibilnih filmova

Poznavanje mehaničkih svojstava polimernih filmova je od suštinskog značaja za njihovu primenu u različitim oblastima, od inženjeringa do biomedicinskih istraživanja. Mehanička svojstva opisuju kako materijali reaguju na primenjenu silu ili opterećenje, što dalje ukazuje na njihovo ponašanje prilikom izrade, pakovanja i primene. Ključna mehanička svojstva materijala uključuju čvrstinu, elastičnost ili fleksibilnost, kao i krtost i otpornost na lomljenje.

Zatezna čvrstina (engl. *tensile strength*) polimernih filmova je značajno svojstvo koje govori o mogućnosti filma da izdrži primenjeni stres prilikom istezanja, a da ne dođe do pucanja. Zatezna čvrstina zavisi od brojnih faktora koji uključuju molekulsku masu i kristalnu strukturu polimera, temperaturu, kao i prisustvo dodatnih pomoćnih supstanci. Molekulska masa i orijentacija molekula mogu značajno uticati na zateznu čvrstinu, pri čemu se smatra da je veća molekulska masa najčešće praćena većim vrednostima zatezne čvrstine, zbog prepletanja lanaca polimera, što smanjuje mogućnost deformisanja (Crist, 1995). Kristalna rešetka polimera je značajna iz aspekta rigidnije strukture koja može da podnese veće opterećenje u odnosu na amorfne oblike. Takođe, unakrsno povezivanje molekula dovodi do povećanja zatezne čvrstine, jer međusobno umrežavanje ograničava pokretljivost molekula i povećava otpornost filma (Nakano i Hasegawa, 1986). Kada je reč o temperaturi, visoke temperature omogućavaju veću pokretljivost molekula i to može voditi ka nižim vrednostima zatezne čvrstine. Međutim, niske temperature, takođe, mogu potencijalno da učine materijal krtijim i dovedu do lakšeg pucanja (Smith i saradnici, 1982). Dodatak pomoćnih supstanci u formulaciju polimernog filma može značajno da utiče na zateznu čvrstinu, pri čemu efekat zavisi od tipa i koncentracije dodatnih pomoćnih supstanci. Nerastvorne pomoćne supstance najčešće povećavaju krtost materijala, ali mogu da vode i ka smanjenju fleksibilnosti i čvrstine (Guerrica-Echevarría i saradnici, 2003).

Modul elastičnosti ili Jangov modul (engl. *Young's modulus*) je značajna mehanička osobina polimernih filmova koja kvantifikuje krtost materijala. Definisana je kao odnos stresa (sila primenjena na jedinicu površine) i istezanja (procenat deformacije) u lineranom regionu prilikom istezanja materijala. Kao i kod zatezne čvrstine, molekulska struktura polimera i pokretljivost molekula značajno će uticati na Jangov modul. Takođe, kruta kristalna struktura vodi ka povećanju vrednosti, dok će povećanje temperature smanjiti vrednosti Jangovog modula (Vettegren i saradnici, 1990). Visoke vrednosti zatezne čvrstine su najčešće praćene visokim vrednostima Jangovog modula, dok elastičnost materijala opada.

Kada je reč o elastičnosti, najznačajnija mera jeste vrednost procenta elongacije (engl. *elongation at break*). Procenat elongacije je kritična osobina polimernih filmova koja pokazuje koliko se materijal isteže pre nego što dođe do pucanja. Ova vrednost se iskazuje u procentima, gde se kao vrednosti za računanje koriste podaci o dužini uzorka pre i nakon istezanja, dok ne dođe do pucanja. Molekulska masa polimera, kao i molekulska struktura utiču na elastičnost polimernih filmova, tako što veće molekulske mase ukazuju na duže polimerne lance i veću mogućnost istezanja (Palomba i saradnici, 2014). Amorfni polimeri su najčešće i elastičniji jer nemaju rigidnu kristalnu rešetku, koja ograničava pokretanje molekula. Takođe, visoke temperature često vode ka boljoj pokretljivosti molekula i samim tim većoj elastičnosti (Tidjani i saradnici, 1993).

Mehanizam deformacije polimernih filmova koji su izloženi istezanju uključuje nekoliko kompleksnih faza:

(1) Elastična deformacija, u kojoj se polimerni lanci istežu, ali ne dolazi do razdvajanja, pa se nakon prestanka dejstva sile istezanja vraćaju u prvobitno stanje (Palomba i saradnici, 2014);

(2) Ukoliko se sila istezanja i dalje primenjuje, polimerni filmovi dostižu plato (engl. *yield point*) gde dolazi do promene u načinu deformisanja filma. U toj fazi, polimerni lanci se razdvajaju i dolazi do nepovratne, odnosno plastične deformacije. Prilikom istezanja i plastične deformacije,

lanci polimera klize jedni preko drugih, prekidajući i ponovo formirajući međumolekulske veze. U ovoj fazi je potrebna manja sila da bi se deformacija filma nastavila (Smith i Chu, 1998);

(3) Dalja primena sile istezanja vodi ka pucanju filмова, pri čemu način pucanja zavisi od osobina samog polimera i vodi ka elastičnom ili krtnom lomu. Elastični lom se dešava kada polimeri podležu produženoj plastičnoj deformaciji pre pucanja, što se karakteriše pojavom "vrata" koji se istezanjem sužava do finih niti (Ide i White, 1977). Krti lom se dešava kada polimeri pucaju nakon minimalne plastične deformacije. Ovakvo pucanje se vezuje za prisustvo defekata u mikrostrukтури koji vode ka bržem pucanju, tako da lanci polimera nemaju priliku da se preorijentišu (Tidjani i saradnici, 1993).

Metode ispitivanja mehaničkih osobina filmova nisu definisane u farmakopejama, pa se u literaturi sreću različiti pristupi. Najčešće zastupljena metoda prati uputstva standardizovanog testa ISO 527-3 za određivanje zatezne čvrstine polimernih materijala u obliku filmova i folija. ISO 527-3 je deo međunarodnog standarda ISO 527, koji predlaže metode za određivanje zatezne čvrstine plastike (ISO 527-3, 2018). ISO 527-3 definiše precizne procedure za pripremu uzoraka, gde se uzorci seku prema specifičnim zahtevima, kao i uslove ispitivanja i obradu podataka. Filmovi se najčešće seku i fiksiraju između dve kleme u uređaju za ispitivanje teksture. Gornja klemа se pokreće, dok je donja fiksirana, a brzina pokretanja može biti različita. Kidanje filma označava kraj ispitivanja, nakon čega se očitavaju podaci o primenjenoj sili i dužini istezanja. Pored ove metode, zastupljen je i test probijanja filma metalnim cilindrom odgovarajućih dimenzija. Test je razvijen od strane Preis i saradnika (2014b) da bi se prevazišao problem nedovoljne osetljivosti ISO metode i da bi se omogućilo korišćenje ODF standardnih dimenzija u obliku kvadrata, umesto karakterističnog oblika korišćenog kod prethodnog testa. Metoda probijanja filmova podrazumeva, takođe, upotrebu analizatora teksture sa cilindričnim nastavkom, koji probija film u centralnom delu i na taj način omogućava određivanje elastičnosti filma pre pucanja, silu potrebnu da film pukne, kao i krtosti filma (Preis i saradnici, 2014b).

Jedna od standardnih i relativno jednostavnih metoda za ispitivanje mehaničkih osobina ODF je i izdržljivost na savijanje filmova (engl. *folding endurance*). Ovo ispitivanje zasnovano je na ASTM standardu D 643-97 koji opisuje metodu za merenje izdržljivosti papira na savijanje koristeći odgovarajući uređaj. Metoda je primenjiva za papire debljine 0,25 mm ili manje i pokazuje izdržljivost i čvrstinu pod ponovljenim mehaničkim stresom. Izdržljivost na savijanje se određuje brojem dvostrukih savijanja koje uzorak može izdržati pre nego što se pocepa. Izdržljivost na savijanje se izražava kao logaritam broja savijanja kako bi se uzelo u obzir variranje rezultata (ASTM International, 2002). Ispitivanje se koristi za ODF i pokazuje mogućnost filmova da izdrže ponovljeno savijanje bez pojave pukotina, pucanja ili cepanja. Mogućnost savijanja ODF bez pojave vidljivih oštećenja može da ukaže na ponašanje filmova prilikom rukovanja, pakovanja i primene. Savijanje filmova ukazuje i na fleksibilnost, pa je pokazano da dodatak plastifikatora može značajno da utiče na broj savijanja koje film može da izdrži. Takođe, različiti film-formirajući polimeri se ponašaju različito prilikom savijanja, pa je izbor film-formirajućeg polimera od izuzetne važnosti (Kittipongpatana i saradnici, 2022, Van Nguyen i saradnici, 2023). U literaturi se sreće i ručno savijanje filmova u cilju procene izdržljivosti, ali je nedostatak ovakvog određivanja nemogućnost kontrolisanja uslova izvođenja ispitivanja, kao i `ponovljivost.

Sadržaj vlage je značajan parametar koji se određuje pri proceni mehaničkih osobina ODF. Visok sadržaj vlage u filmovima najčešće ukazuje na fleksibilne filmove koji imaju niske vrednosti elastičnog modula. Kontrolisanjem sadržaja vlage adekvatnim odabirom ekscipijenasa i adekvatnim čuvanjem ODF osigurava se da neće doći do promene mehaničkih karakteristika ODF (Kittipongpatana i saradnici, 2022).

Nedovoljno ispitana metoda, koja može biti korisna za ispitivanje mehaničkih svojstava polimernih filmova, a koja ne zahteva pripremu uzoraka većih dimenzija ili različitih oblika, jeste metoda oscilatornih reoloških merenja. Ova metoda omogućava analizu mikrostrukture materijala i otpornosti na deformacije izazvane torzionom silom, za razliku od metoda koje koriste tenzionu silu delujući u jednom pravcu (uniaksijalno). Ključni parametri oscilatorne reologije uključuju: elastični

modul - G' (engl. *storage modulus*), viskozni modul - G'' (engl. *loss modulus*), kompleksni modul - G^* (engl. *complex modulus* - CM) i tangens faznog ugla - $\tan \delta$ (engl. *loss angle, loss factor, damping factor*) (Mezger, 2006). Kod viskoelastičnih materijala, fazni ugao se kreće u rasponu od 0° do 90° . Sa povećanjem viskozne komponente sistema, vrednost $\tan \delta$ raste, što znači da sistem postaje fleksibilniji (Mezger, 2006). Elastični modul (G') predstavlja meru energije potrebne za deformaciju uzorka tokom smicanja, što je povezano sa rigidnošću materijala, dok viskozni modul (G'') označava energiju koja se gubi tokom primene sile na uzorak, što odražava fleksibilnost materijala. Kompleksni modul (G^*) predstavlja ukupni otpor materijala na primenjeni napon (rigidnost) i izračunava se iz odnosa maksimalnog napona i maksimalne deformacije koja se postiže tokom jedne oscilacije (Mezger, 2006).

1.3.2. Raspadljivost

Raspadljivost (RASP) filmova je kritični parametar kvaliteta i značajna karakteristika kada je u pitanju prihvatljivost ODF od strane pacijenata. ODF bi trebalo da se raspadnu u usnoj duplji jako brzo nakon kontakta sa salivom, što je značajan aspekt u terapiji pacijenata koji imaju poteškoće sa gutanjem. Različiti faktori formulacije i metode izrade mogu da utiču na raspadljivost filmova i njihov uticaj je potrebno ispitati. Ne postoji standardna farmakopejska metoda za procenu raspadljivosti filmova, pa se u literaturi mogu naći različiti pristupi i metode.

Ispitivanje raspadljivosti u Petri šolji je često korišćena metoda, jer omogućava da se simuliraju uslovi male zapremine medijuma prisutne u usnoj duplji. Ova metoda podrazumeva da se ODF spušta u određenu zapreminu medijuma i nakon toga se, uz ili bez mešanja, prati šta se dešava sa filmom u medijumu. Glavni nedostatak ovakvog ispitivanja jeste nedostatak jasnih smernica kada je reč o uslovima ispitivanja raspadljivosti ODF. Zapremina medijuma, kao i dimenzije suda nisu definisane i razlikuju se u različitim istraživanjima (Low i saradnici, 2015). Takođe, nejasna je završna tačka ispitivanja, pri čemu postoji mogućnost različitog tumačenja rezultata. Filmovi se mogu raspadati na manje fragmente, bubriti i rastvarati u medijumu i zato je krajnja tačka ispitivanja različito definisana u zavisnosti od istraživačke grupe.

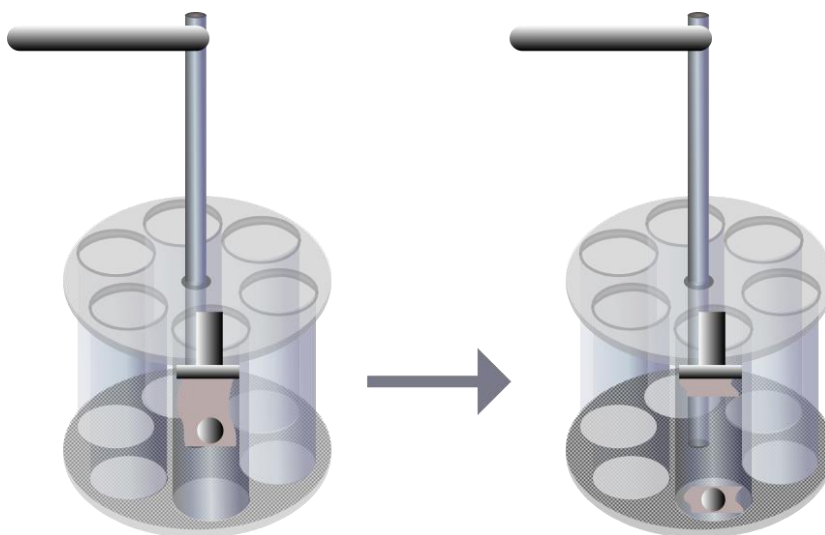
Još jedna često korišćena metoda koja omogućava jasnije uočavanje krajnje tačke testa je metoda okvira za klizanje (engl. *slide-frame*) kod koje se film nalazi u ramu koji se postavlja iznad Petri šolje ili nekog drugog laboratorijskog suda. Kod ove metode se meri vreme potrebno da kap medijuma koja se nanosi na film prođe kroz film i padne u prijemni sud (Garsuch i Breitreutz, 2010). Dalja modifikacija ove metode uključuje dodavanje čelične loptice koja simulira pritisak jezika na ODF i koja treba da prođe kroz film i padne u prijemni sud (Steiner i saradnici, 2016). Dodatak čelične loptice simulira dodatni pritisak jezika na film, ali test ne ukazuje na ponašanje celog filma prilikom kontakta sa medijumom.

Standardni uređaj za ispitivanje raspadljivosti može da se koristi, iako se kao glavni nedostatak navodi velika zapremina medijuma (oko 900 ml) koja nije u skladu sa *in vivo* uslovima. Kada film dođe u kontakt s velikom količinom medijuma, može da nabubri i zalepi se za uređaj, što može uticati na krajnji rezultat testa. Preis i saradnici (2014a) razvili su dva testa za ispitivanje raspadljivosti ODF. Osnovna postavka prvog testa bili su držači za ODF, gde držač postavljen sa gornje strane sprečava potpuno uranjanje filma, dok držač uronjenog donjeg dela filma svojom težinom simulira silu kojom jezik pritiska ODF u usnoj duplji. Masa držača je 3 grama, što odgovara sili od 0,03 N za koju je prethodno utvrđeno da odgovara minimalnoj sili koju ljudski jezik primenjuje prilikom kontakta jezika i sonde za detektovanje primenjene sile. Donji držač filma povezan je sa dva mesingana provodnika koja beleže otpornost. Kada se konstrukcija postavi u posudu s vodenim medijumom, otpornost se smanjuje ispod unapred postavljene granične vrednosti, nakon čega se započinje merenje vremena. ODF je do pola uronjen u medijum, a krajnja tačka testa predstavlja pucanje filma i odvajanje donje polovine sa držačem, što dovodi do pada otpornosti i označava kraj ispitivanja. Naredni razvijeni test je imao je sličnu postavku, kao i cilj da se što više približi standardnoj farmakopejskoj postavci za ispitivanje raspadljivosti čvrstih

farmaceutskih oblika lekova. ODF su pričvršćeni držačem na isti način kao i u prethodno pomenutom testu sa tegom pričvršćenim za donju stranu. Čaša za uranjanje je napunjena sa 500 ml vode kako bi se osiguralo da su filmovi uronjeni do polovine, dok je druga polovina filma suva. Krajnja tačka testa je označena padom pričvršćenog tege i prati se vizuelno (Preis i saradnici, 2014a) (Slika 6).

Redfearn i saradnici (2019) su razvili *in vitro* model usne duplje za procenu raspadljivosti ODF, koji obezbeđuje biorelevantne uslove ispitivanja. Model usne duplje čine fiksirane akrilne ploče koje predstavljaju nepca i meki silikon koji predstavlja jezik. Ovaj model simulira jezik-nepca ciklus kompresije filma. Na film je primenjivan pritisak tokom 0,7 sekundi, praćeno pauzom od 2 minuta.

Low i saradnici (2015) su dali predlog nove metode za ispitivanje raspadljivosti ODF, koja je zasnovana na standardnom uređaju za ispitivanje raspadljivosti. Kod ovog testa, takođe je predložen nosač za filmove, koji bi mogao da drži do 6 uzoraka istovremeno. Na donju ivicu filma se postavlja držač u obliku slova L, koji je fiksiran za dno uređaja. Filmovi se seku do malih dimenzija (1×1 cm) i postavljaju u fiksirani donji držač i nakon toga u gornji držač. Test se vrši u medijumu zapremine 700 ml, a krajnja tačka testa je kidanje filma.



Slika 6. Ilustrovani prikaz ispitivanja raspadljivosti filma korišćenjem držača i tege mase 3g

1.3.3. Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance

Oralno-disperzibilni filmovi su obično dizajnirani sa ciljem postizanja trenutnog oslobađanja aktivne supstance, praćenog brzim početkom terapijskog dejstva. Međutim, kako bi se smanjila učestalost doziranja, postoje i određeni pokušaji razvoja preparata ovog tipa sa modifikovanim oslobađanjem. Ispitivanje brzine oslobađanja može pružiti bitne informacije o uticaju različitih faktora formulacije i parametara procesa na brzinu oslobađanja aktivne supstance iz ODF, ali relevantna metodologija i specifikacije za karakterizaciju ODF nisu još uvek uspostavljene.

Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance (BOAS) iz ODF je tokom godina napredovalo u cilju bolje simulacije uslova u usnoj duplji i primene ODF, što dalje vodi ka dobijanju podataka koji bliže oslikavaju profile oslobađanja *in vivo*. Postoje značajne razlike između načina raspadanja i, samim tim, oslobađanja aktivne supstance iz ODF u odnosu na konvencionalne čvrste farmaceutske oblike. U literaturi se navodi upotreba standardne aparature sa rotirajućom lopaticom, rotirajućom korpicom ili protočnom ćelijom. Različite modifikacije uključuju upotrebu staklenih cilindara, vijale, erlenmajere ili Petri šolje postavljene na laboratorijske šejkere korišćenjem različitih brzina agitacije i zapremine medijuma (Ferlak i

saradnici, 2023). Korišćenje protočne ćelije za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance iz ODF simulira uslove manje zapremine medijuma tokom intraoralne primene i rezultati su diskriminatorni u poređenju sa standardnom aparaturom sa rotirajućom korpicom (Xia i saradnici, 2015). Još jedan pristup uspostavljanja biorelevantnog testa jeste *Punch & Filter* metoda gde je modifikovana standardna aparatura sa lopaticom tako da se vrši primena mehaničke sile na film kojom se simulira uticaj primene pritiska jezika, a takođe se kontroliše i protok salive (Krampe i saradnici, 2016). Još neki pokušaju uključivali su i razvoj metode za karakterizaciju filmova sa modifikovanim oslobađanjem iz dvoslojnih filmova. Tako je uređaju sa protočnom ćelijom dodat posebno dizajnirani nosač za ODF koji je omogućivao uniformini protok medijuma preko cele površine filma (Speer i saradnici, 2018b).

Različiti pristupi izradi, korišćenje velikog broja aktivnih i pomoćnih supstanci, kao i različiti načini karakterizacije ODF, vode ka generisanju velike količine podataka koji nisu povezani i često sadrže dosta nejasnoća. Kako se tehnologija dalje razvija, sve veći značaj dobija primena naprednih metoda matematičke analize i optimizacije u procesu formulacije. U tom kontekstu, mašinsko učenje postaje ključni alat koji omogućava brže i preciznije definisanje optimalnih formulacija i procesa izrade filmova. Ovaj prelaz ka upotrebi mašinskog učenja u farmaceutskom istraživanju otvara nova poglavlja u istraživanju i razvoju, čineći formulaciju lekova efikasnijom i ekonomičnijom.

1.4. Napredna analiza podataka

Dostupnost velikih baza podataka i sve veće mogućnosti proračuna koje nude savremeni računari, omogućili su uvid u složene odnose između različitih ulaznih faktora (nezavisno promenljive) i izabranih karakteristika sistema (zavisno promenljive) na kojima se zasniva njihovo modelovanje, simulacija i predviđanje. Za obradu velikih baza podataka ključnu ulogu imaju algoritmi za mašinsko učenje, ali veliki značaj ima i analiza glavnih komponenti (PCA) kao osnovni alat za prethodnu statističku obradu podataka i smanjenje dimenzionalnosti. Mašinsko učenje (ML) je dinamična grana veštačke inteligencije (AI) koja omogućava računarima da uče iz podataka, prepoznaju obrasce i donose odluke uz minimalno učešće ljudi. Ova oblast AI je posebno značajna zbog svoje sposobnosti da obrađuje velike skupove podataka i automatizuje procese donošenja odluka, čime se povećava efikasnost i efektivnost različitih procesa u raznim delatnostima (Badillo i saradnici, 2020). ML je u osnovi dizajnirano da omogući automatsko učenje bez pomoći ili eksplicitnog programiranja, što se postiže primenom algoritama koji poboljšavaju svoje performanse na osnovu iskustva (Mitchell, 2014). Osnovna ideja je da se razviju modeli koji mogu da donose odluke bez da budu eksplicitno programirani za obavljanje zadataka. Za razliku od tradicionalnog softvera, u kojem su sva pravila odlučivanja ručno kodirana od strane programera, algoritmi mašinskog učenja mogu prepoznati složene obrasce i veze u podacima koje ljudska percepcija teško može otkriti (Janiesch i saradnici, 2021). ML se deli na nadgledano, nenadgledano i pojačano učenje. Kod nadgledanog učenja, algoritmi se treniraju na skupovima podataka koji imaju unapred definisane oznake, omogućavajući im da precizno predviđaju ishode. Nenadgledano učenje uključuje treniranje algoritama koristeći neoznačene podatke. Ovaj pristup omogućava sistemu da samostalno identifikuje karakteristike i obrasce. Pojačano učenje je grana ML u kojoj algoritmi samostalno uče kako da interaguju sa okruženjem. Kroz kontinuiranu interakciju i učenje iz ishoda svojih akcija, često kroz nagrade (pozitivan povratni signal za poželjne ishode) ili kazne (negativan povratni signal), ovi algoritmi postepeno poboljšavaju svoje performanse (Sidey-Gibbons i Sidey-Gibbons, 2019, Janiesch i saradnici, 2021). Na polju farmaceutskih istraživanja, između ostalog, ispitivana je mogućnost primene ML za predviđanje karakteristika različitih farmaceutskih oblika. To obuhvata predviđanje različitih parametara u fazi otkrivanja novih aktivnih supstanci, preformulacionih ispitivanja, definisanja ciljnih profila oslobađanja aktivnih supstanci, razvoja, optimizacije i karakterizacije novih formulacija (Yang i saradnici, 2018, Lou i saradnici, 2021, Vora i saradnici, 2023, Đuriš i saradnici, 2021, Đuranović i saradnici, 2021).

1.4.1. Analiza glavnih komponenti

Analiza glavnih komponenti (engl. *principal component analysis*, PCA) je statistička metoda koja se koristi kako bi se pojednostavile kompleksne baze podataka, uz očuvanje trendova i skrivenih šablona u rezultatima. Transformacijama podataka u manji broj dimenzija koje se ponašaju kao zbir svih osobina podataka omogućava lakšu vizuelizaciju i interpretaciju podataka. PCA analiza se koristi u različitim istraživanjima, uključujući i farmaceutsko-tehnološka, gde daje uvid u strukturu podataka, omogućava lakšu optimizaciju formulacija i doprinosi razvoju farmaceutskih oblika (Giuliani, 2017).

Princip PCA jeste da identifikuje pravce (glavne komponente) u kojima podaci najviše variraju. Ovi pravci su ortogonalni jedni prema drugim i poređani su tako da prva glavna komponenta obuhvata najveću varijansu, druga sledeću najveću varijansu, i tako dalje. Matematički, PCA uključuje dekompoziciju matrica kovarijanse ili dekompoziciju singularne vrednosti matrice podataka (Abdi i Williams, 2010).

Primena PCA uključuje nekoliko koraka:

1. standardizacija podataka - osigurava da svaka varijabla podjednako doprinosi analizi;
2. izračunavanje matrice kovarijanse - da bi se identifikovali odnosi između varijabli;
3. sopstvena dekompozicija matrice kovarijanse - da bi se pronašle sopstvene vrednosti i sopstveni vektori, koji predstavljaju veličinu i pravac glavnih komponenti;
4. odabir glavnih komponenti - da bi se obuhvatile najveće varijanse;
5. transformisanje podataka - prenošenje originalnih podataka na nove ose glavne komponente.

PCA je korišćena u analizi podataka dobijenih u farmaceutskim istraživanjima. Afsharzadeh i saradnici (2020) su primenili PCA u razvoju sistema za ciljnu isporuku lekova, kao što su PEG-PLA nanočestice. Ovi autori su koristili PCA kako bi se procenila brzina oslobađanja, efikasnost oslobađanja na ciljnom mestu i citotoksičnost aktivne supstance, obezbeđujući da finalni farmaceutski oblik oslobađa aktivnu supstancu koja se vezuje za specifične antigene. PCA je, takođe, uspešno korišćena kod optimizacije brzine i kinetike oslobađanja aktivne supstance iz različitih farmaceutskih oblika, kao što je oslobađanje aktivne supstance iz PVA hidrogelova i mikročestica. Ispitivanjem uticaja različitih varijabli na mogućnost inkapsulacije aktivne supstance i kinetike oslobađanja, PCA olakšava izradu farmaceutskog oblika koji ima modifikovano oslobađanje (Zhou i saradnici, 2019). PCA je implementirana za analizu odnosa različitih parametara formulacije i karakteristika ODF. Woertz i Kleinebudde (2015) su koristili PCA za procenu korelacije između debljine filma pre i nakon sušenja, mase filmova i viskoziteta disperzija za izlivanje u razvoju ODF koji sadrže nisko rastvorljive aktivne supstance kao što su loperamid-hidrohlorid i ibuprofen. Thabet i saradnici (2018) su koristili PCA da optimizuju parametre za 2D štampanje aktivnih supstanci na ODF nosače, tako da finalni oblik ima ujednačenu distribuciju aktivne supstance i kvalitet štampanja nije narušen većim brojem uzastopnih ciklusa nanošenja disperzije za štampanje.

1.4.2. Algoritmi za klasterovanje podataka

Klasterovanje je osnovna tehnika u oblasti napredne analize podataka i mašinskog učenja, koja se uglavnom koristi za statističku analizu podataka. To je metoda nenadgledanog učenja koja grupiše skup podataka na takav način da su podaci u istoj grupi (nazvanoj klaster) međusobno sličniji u odnosu na podatke svrstane u drugim grupama. Ova metoda razdvajanja podataka je ključna u različitim oblastima, kao što su istraživanje tržišta, analiza slika i bioinformatika, gde pomaže u otkrivanju skrivenih obrazaca u okviru seta podataka bez prethodnog uvida u te podatke (Jain i saradnici, 1999). Danas se najčešće koristi automatski tip klasterovanja koji identifikuje broj i strukturu klastera među podacima, bez prethodnog znanja o atributima podataka (Ezugwu, 2020).

1.4.2.1. k-srednjih vrednosti

Među brojnim algoritmima za klasterovanje, k-srednjih vrednosti je jedan od najčešće korišćenih zbog svoje jednostavnosti i mogućnosti da se primenjuju na velikim bazama podataka. Algoritam teži da razlike unutar klastera svede na minimum, dok su razlike između klastera maksimalne. Prilikom klasterovanja podataka algoritam nasumično bira inicijalne centroide klastera, kojima dodeljuje pojedinačne podatke iz baze i formira klaster. Centroid je težište klastera, odnosno vektor koji se sastoji od proseka koordinata svake dimenzije među tačkama podataka dodeljenih klasteru. Nakon odabira inicijalnog centroida, algoritam prepoznaje nove centroide za svaki klaster, uzimajući u obzir srednje vrednosti svih podataka u klasteru. Ovaj proces se ponavlja sve do momenta kada se centriodi više ne menjaju, ili je promena minimalna (Chen, 2023). K-srednjih vrednosti je relativno jednostavan algoritam koji efikasno obrađuje podatke iz velikih baza, ali je osetljiv na inicijalni položaj centroida i broj klastera koji se koriste. Istraživanja su pokazala veliki potencijal za primenu ove metode u obradi podataka u cilju razvoja i optimizacije lekova.

K-srednjih vrednosti korišćen je u istraživanjima da bi se klasterovale različite formulacije na osnovu njihovih karakteristika, u cilju definisanja optimalnih formulacija, kao i u cilju razvijanja prediktivnog QSAR modela (Andrada i saradnici, 2015). Takođe, k-srednjih vrednosti se pokazao kao značajan alat za klasterovanje citotoksičnih supstanci, zasnovano na bazi podataka sa različitim molekulskim deskriptorima. K-srednjih vrednosti model je uspešno klasterovao molekule na aktivne supstance sa većom i manjom terapijskom efikasnošću (Belkadi i saradnici, 2021).

Nedostatak koji se uočava kod primene ove metode jeste što zahteva definisanje tačnog broja klastera pre same obrade podataka, što nije praktično u realnom okruženju za probleme za koje se ovaj algoritam koristi (Ahmed i saradnici, 2020).

1.4.2.2. x-srednjih vrednosti

Da bi se prevazišla ograničenja algoritma k-srednjih vrednosti, razvijen je algoritam x-srednjih vrednosti (engl. *x-means*). X-srednjih vrednosti predstavlja proširenu verziju algoritma k-srednjih vrednosti gde je moguće automatsko određivanje optimalnog broja klastera u toku same obrade podataka. X-srednjih vrednosti počinje sa inicijalnim skupom klastera kojima su podaci nasumično dodeljeni, zatim se na osnovu Bajesovog informacionog kriterijuma (BIC) vrši ponovna podela na klaster, pri čemu se odlučuje da li je podela korisna, što se detektuje u vidu povećanja ili smanjenja vrednosti BIC nakon podele. Niža BIC vrednost ukazuje da model dobro klasteruje podatke i očekuje se da će model bolje generalizovati nove podatke (Schwarz, 1978). Ovaj proces se nastavlja dok se ne postigne optimalan broj klastera i podela podataka po tim klasterima, čime se obezbeđuje da metoda bude dosta fleksibilnija i robustnija bez potrebe za prethodnim definisanjem brojem klastera (Pelleg i Moore, 2000). Algoritam x-srednjih vrednosti je posebno koristan u situacijama gde je distribucija podataka kompleksna, ili kada je obim podataka prevelik da bi se ručno podešavali parametri algoritama za klasterovanje. Njegova sposobnost da odredi broj klastera u toku rada čini ga atraktivnim izborom za automatsku analizu podataka, otvarajući put za adaptivnije i inteligentnije sisteme.

1.4.3. Algoritmi za predviđanje

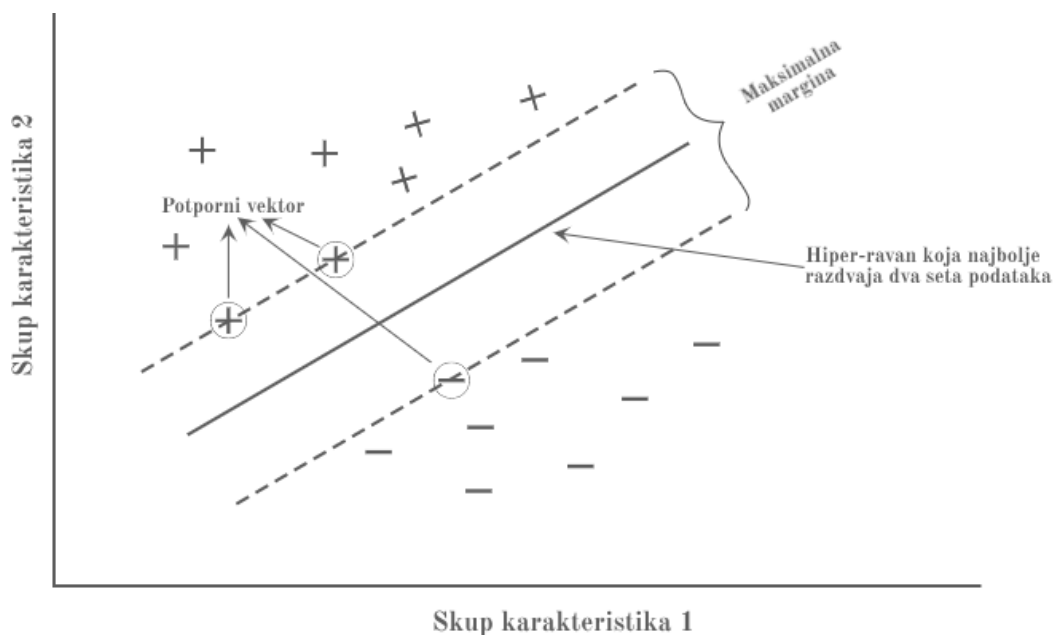
Algoritmi za predviđanje imaju značajnu ulogu u različitim oblastima istraživanja zbog svoje sposobnosti da predvide buduće događaje na osnovu naučenih obrazaca iz postojećih podataka. Ovi algoritmi koriste statističke tehnike, metode mašinskog učenja i hibridne pristupe za analizu obrazaca i trendova, omogućavajući tako donošenje informisanih odluka (Subbulaxmi i Arumugam, 2018). Algoritmi za predviđanje mogu se kategorisati u metode nadgledanog (engl. *supervised learning*), nenadgledanog učenja (engl. *unsupervised learning*) i hibridne metode.

Algoritmi nadgledanog učenja koriste obeležene podatke, koji uključuju poznate parove ulazni-izlazni podaci, omogućavajući modelu da uči i pravi tačna predviđanja na novim, prethodno nepoznatim podacima. Algoritmi nadgledanog učenja imaju za cilj da otkriju skrivene obrasce, strukture i odnose unutar podataka bez oslanjanja na unapred definisane oznake. Kod hibridnog pristupa, koristi se kombinacija različitih algoritama kako bi se iskoristile njihove individualne prednosti i nadoknadili njihovi nedostaci (Subbulaxmi i Arumugam, 2018).

Svaki tip algoritma koji se koristi, od jednostavnijih, kao što je linearna regresija, do složenih poput neuronskih mreža, nudi jedinstvene prednosti i pogodni su za različite tipove podataka i zadatke predviđanja.

1.4.3.1. Metoda potpornih vektora

Metoda potpornih vektora (engl. *Support Vector Machine*, SVM) zauzima značajno mesto među metodama mašinskog učenja i statistike, za probleme klasifikacije i regresije. Zasniva se na principima koji se koriste u statistici, a posebno se ističe po mogućnosti da uspostavi granice između višedimenzionalnih podataka. Kada se koristi za probleme klasifikacije podataka, SVM algoritam omogućava konstrukciju hiper-ravni u višedimenzionalnom prostoru, koja jasno razdvaja tačke podataka u različite klase. Ovaj algoritam je vrlo robustan i može da razdvoji podatke gde su zavisne promenljive povezane sa nezavisnim promenljivama kako linearno, tako i nelinearno (Trafalis i Gilbert, 2006). Kada se koristi za regresiju, SVM transformiše tipičnu linearnu regresiju u fleksibilniji alat koji može da koristi i nelinearno zavisne podatke, korišćenjem tzv. kernel funkcije. Kernel ili funkcija sličnosti omogućava da SVM funkcioniše u višedimenzionalnom prostoru bez potrebe da se taj prostor direktno programira, pre korišćenja algoritma. Kernelom je omogućeno linearno razdvajanje podataka gde ne postoji linearna zavisnost u originalnom obliku. Takođe, kernelom je omogućeno da se ulazni podaci raspodele u više dimenzija gde je moguće koristiti principe linearne regresije. Ova ravan omogućava predviđanje vrednosti koje nisu prethodno poznate, uz robustno predviđanje koje nije sklono pre (engl. *over-fitting*) (Slika 7). SVM metoda je podržana različitim kernel funkcijama kao što su *radial basis* funkcija (RBF), polinomalni i sigmoidni kernel, koji nude različite prednosti u zavisnosti od tipa podataka sa kojim se radi (Steinwart i Christmann 2008). Na polju farmaceutskih nauka, gde se teži što bržem razvoju, korišćenje SVM metode je privuklo značajno interesovanje istraživača. SVM se široko koristi na polju otkrivanja potencijalnih aktivnih supstanci, razvoju novih formulacija lekova i klasifikaciji hemijski sličnih aktivnih supstanci. Maltarollo i saradnici (2018) su pokazali značaj SVM za virtuelni skrining novih hemijskih entiteta koji bi se koristili kao potencijalne aktivne supstance. You i saradnici (2013) su pokazali kako se SMV može uspešno koristiti za modelovanje *in vivo* koncentracije aktivne supstance u cilju titriranja doze koja bi odgovarala individualnom pacijentu. Takođe, SVM se pokazao kao dobra metoda za *in silico* predviđanje efekata hrane na bioraspoloživost aktivne supstance, pokazujući predviđanja koja su bila preciznija u poređenju sa veštačkim neuronskim mrežama, jer su bolje funkcionisala pri korišćenju baza podataka koje sadrže veliki broj podataka koji nedostaju (Kumar i saradnici, 2012). SVM može da se koristi za optimizaciju formulacije farmaceutskih oblika sa produženim oslobađanjem, jer može da predvidi mehanizam oslobađanja aktivne supstance na osnovu podataka o sastavu i procesnim parametrima, usklađujući se sa regulatornim zahtevima koji su istaknuti u QbD pristupu (Al-Zoubi i saradnici, 2011). Implementacija SVM skraćuje vreme potrebno za dizajn eksperimenata, troškove i vreme koje je potrebno za razvoj nove formulacije, čime se ističe prednost napredne analize podataka.

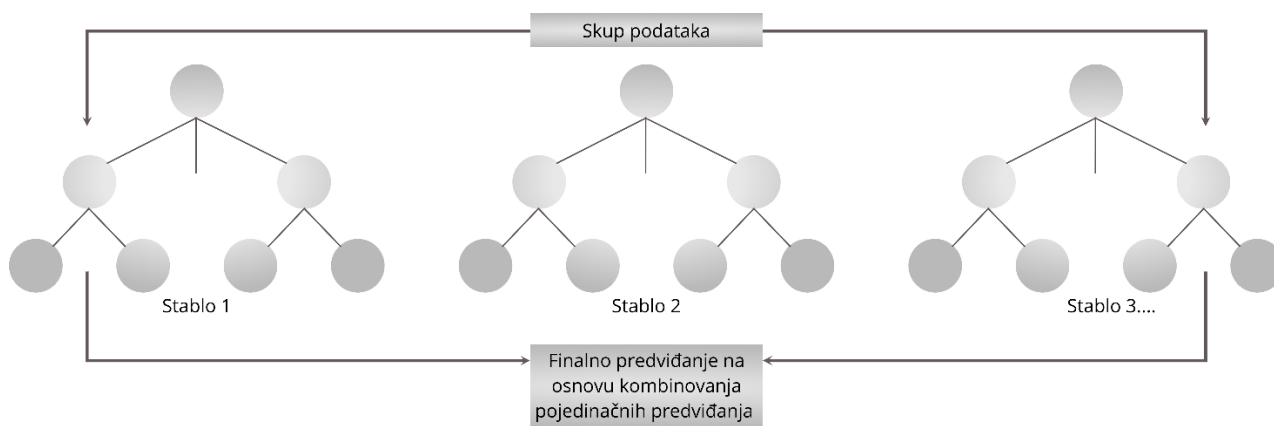


Slika 7. Princip algoritma Potpornih vektora

1.4.3.2. Metoda slučajne šume

Metoda slučajne šume (engl. *Random forest tree*, RF) je značajan algoritam koji se zasniva na integraciji velikog broja pojedinačnih stabala odluke čime se poboljšava pouzdanost i preciznost predviđanja (Slika 8). Leo Breiman (2001) je prvi uveo ovaj algoritam, zasnovan na konstruisanju velikog broja pojedinačnih stabala, koja se dobijaju u fazi treniranja modela. Svako stablo se konstruiše korišćenjem slučajno odabrane podgrupe podataka. Finalno predviđanje podrazumeva skup predviđanja svakog pojedinačnog stabla, na taj način se smanjuje varijabilnost bez povećanja eksternih uticaja na podatke. Ključna prednost RF algoritma jeste sposobnost da efikasno obrađuje velike baze podataka sa mnoštvom atributa, bilo da je reč o klasifikaciji ili regresiji. Takođe, u odnosu na pojedinačno stablo odluke, algoritam je dosta robustniji, a prekomerno prilagođavanje je smanjeno (Breiman, 2001). Praktična primena algoritma slučajnih šuma zastupljena je u mnogim oblastima, od bioinformatike do predviđanja promena na tržištu i modelovanja promena životne sredine (Schonlau i Zou, 2020).

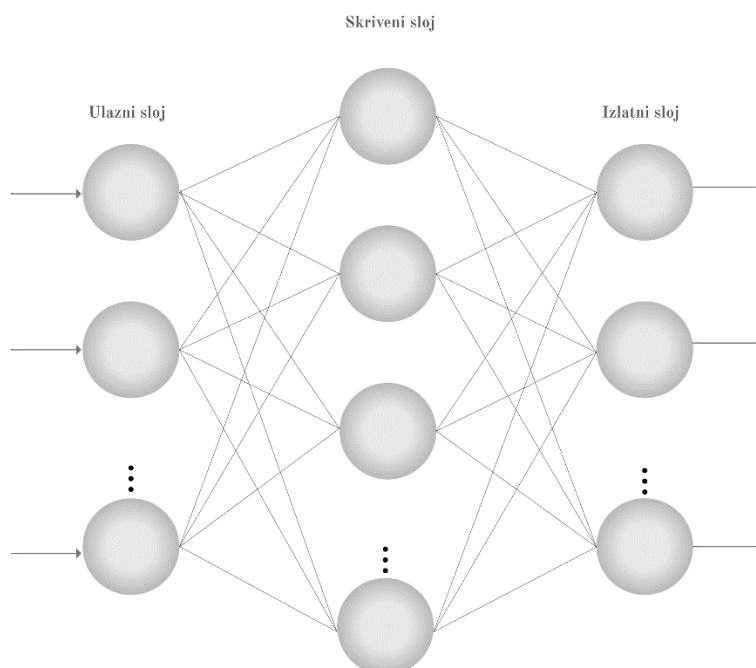
U oblasti razvoja lekova, RF algoritam ima značajnu ulogu u istraživanjima, posebno u optimizaciji formulacije. Tako je moguće uspešno implementirati RF za predviđanje kako različite supstance u formulaciji mogu da interaguju sa različitim receptorima u telu, što predstavlja značajan segment prilikom razvoja efikasne i bezbedne formulacije (Mehta i saradnici 2020). Takođe, RF je korišćena u predviđanju izbora molekulskih deskriptora koji se koriste u istraživanjima novih aktivnih supstanci. Proces je uključivao identifikaciju ključnih atributa koji utiču na performanse aktivne supstance, uključujući apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju. Optimizacijom ovih svojstava korišćenjem RF metode, potencijalno se može skratiti vreme i sam proces učiniti dosta efikasnijim (Cano i saradnici, 2017). Gao i saradnici (2021) su pokazali mogućnost korišćenja RF za predviđanje pseudo-ternarnih faza na dijagramu za razvoj formulacije samoemulgujućeg sistema za isporuku aktivne supstance, koristeći veliku bazu podataka. Preciznost ovog modela je proverena eksperimentalno, razvojem formulacije meloksikama, koja je potvrdila dobru sposobnost predviđanja RF modela. Takođe, dobijeni su podaci o odnosima ulje-surfaktant-kosurfaktant, čime je olakšan izbor optimalne formulacije.



Slika 8. Princip algoritma Slučajnih šuma

1.4.3.3. Višeslojna veštačka neuronska mreža propagacije unapred

Veštačke neuronske mreže (engl. *Artificial Neural Network*, ANN) predstavljaju temelj moderne računarske inteligencije, kojima su transformisana istraživanja i dostignuća u različitim oblastima. Ovi modeli su inspirisani biološkim neuronskim mrežama u mozgu tako što simuliraju način na koji neuroni primaju signale, prenose ih međusobno i prilagođavaju se novim podacima, na taj način uspešno prepoznaju šablone, predviđaju ishode i učestvuju u procesima donošenja odluka (LeCun i saradnici, 2015). Višeslojna veštačka neuronska mreža propagacije unapred (engl. *Multi-layer feed-forward artificial neural network*) predstavlja osnovu na kojoj se zasniva tehnologija dubokog učenja (engl. *deep learning*) i na kome se zasnivaju mnoge moderne tehnologije od glasovnog prepoznavanja do analize slika. Višeslojna veštačka neuronska mreža propagacije unapred je konstruisana tako da je čini veliki broj slojeva neurona, pri čemu je svaki sloj potpuno povezan sa sledećim slojem (Slika 9). Informacije se kreću napred, od ulaznih ka izlaznim parametrima, bez povratnih veza, pri čemu informacije prolaze kroz skrivene slojeve neurona koji su ključni deo za veštačko učenje. Efikasnost ovih mreža uglavnom zavisi od efikasnosti propagacije unazad, gde se fino podešavaju težine mreže propagirajući greške unazad od izlaza ka ulaznom sloju i na taj način se vrši optimizacija performansi modela dok uči iz podataka (Goodfellow i saradnici, 2016). Pokazano je da neuronske mreže, čak i sa jednim skrivenim slojem, mogu aproksimirati bilo koju kontinuiranu funkciju, što ih čini sveobuhvatnim i pokazuje njihovu prednost u odnosu na druge algoritme veštačke inteligencije. Sposobnost neuronske mreže da precizno aproksimira funkcije zavisi od postojanja dovoljnog broja neurona i efikasnog učenja pravilnih konfiguracija težina korišćenjem robustnih algoritama treniranja (Lee, 1991). Fokus istraživača se sve više pomera sa same arhitekture mreže na optimizaciju, kako bi se postigla efikasnija obrada velikih skupova podataka i ubrzao proces treniranja modela. Poboljšanja u metodologijama treniranja, kao što je uključivanje novih algoritama za optimizaciju koji su inspirisani prirodom, odgovaraju na tradicionalne izazove poput izbegavanja lokalnih minimuma tokom treninga, što može ometati efikasnost učenja. Ove metodologije podrazumevaju pristupe poput *Tree-Seed* algoritma, koji oponaša prirodne procese radi poboljšanja efikasnosti pretrage i performansi mreže u različitim primenama algoritma (Cinar, 2020).



Slika 9. Struktura Višeslojne veštačke neuronske mreže propagacije unapred

Integracija ANN u istraživanja farmaceutskih nauka je dovela do značajnih otkrića u oblasti razvoja novih lekova, posebno kada je reč o formulaciji i dizajnu farmaceutskog oblika. ANN su korišćene za predviđanje i optimizaciju sastava i procesnih parametara, koji su izdvojeni kao ključni faktori koji obezbeđuju efikasnost, bezbednost i mogućnost proizvodnje lekova (Bas, 2018). ANN predstavljaju značajan alat za optimizaciju kompleksnih formulacija za izradu farmaceutskih oblika sa modifikovanim oslobađanjem. Modelovanjem interakcija između različitih komponenti formulacije i brzine oslobađanja aktivne supstance, ANN je uspešno predviđala optimalnu kombinaciju komponenti i procesnih faktora, koji su omogućili dobijanje željenog profila oslobađanja (Hussain i saradnici, 2021). Pri izradi tableta, ANN je korišćena za predviđanje kritičnih atributa kvaliteta kao što su čvrstina, raspadljivost i profil oslobađanja aktivne supstance, na osnovu ulaznih parametara koje su činili izbor ekscipijenasa i procesni parametri. Na ovaj način je omogućeno brzo modifikovanje ulaznih parametara koji bi obezbedili dobijanje finalnog oblika sa ciljnim profilom kvaliteta (Zhang i saradnici, 2019). ANN se takođe primenjuju tokom proizvodnog procesa, gde se koriste za kontrolu i prilagođavanje uslova u realnom vremenu, čime se održava optimalan kvalitet proizvodnje. Na primer, tokom granulacije, ANN može predviđati krajnju tačku procesa, osiguravajući dosledan kvalitet granulata koje se dalje koriste u procesu tabletiranja (Sekulić i saradnici, 2020).

2. CILJ

Cilj istraživanja je ispitivanje uticaja sastava formulacije na mehanička svojstva i brzinu dezintegracije oralno-disperzibilnih filmova dobijenih različitim metodama izrade, kao i ispitivanje mogućnosti predviđanja uticaja ispitivanih faktora na kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova, primenom savremenih tehnika za naprednu analizu podataka.

Specifični ciljevi su:

i) izrada i sveobuhvatna farmaceutsko-tehnološka karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova izrađenih primenom različitih polimera i odgovarajućih pomoćnih supstanci, kao i primenom različitih postupaka izrade (izlivanje disperzije, 2D i 3D štampanje);

ii) formiranje baze podataka o oralno-disperzibilnim filmovima na osnovu rezultata sprovedenih eksperimenata, kao i detaljna pretraga i kritička analiza dostupnih literaturnih podataka;

iii) primena izabраниh tehnika napredne analize podataka s ciljem da se proceni mogućnost identifikacije faktora od kojih zavise kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova i uspostavljanje modela za njihovo predviđanje.

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Materijali i metode

3.1.1. Aktivne supstance, ekscipijensi i hemikalije

Za izradu oralno-disperzibilnih filmova je korišćeno osam hidrofilnih polimera koji su imali ulogu film-formirajućih supstanci: hidrokispropilceluloza (Klucel GF, Ashland, SAD - HPC), hipromeloza (Pharmacoat 606, Shin-Etsu, Japan - HPMC), karmeloza-natrijum (Fluka AG, SAD - CMC-Na), poli(etilen)oksidi (Polyox WSR N10, Polyox WSR N10, Dow Chemicals, SAD - PEO), polietilenglikol-polivinil alkohol graft kopolimer (Kollicoat IR, BASF, Nemačka - PEG-PVA), maltodekstrini (Glucidex IT6, IT12, Roquette, Francuska - MD), natrijum-alginat (Fisher Scientific, SAD - SA). Takođe su korišćeni komercijalno dostupni jestivi skrobni filmovi (Easy Bake, Edible print supplies, Birstall, Velika Britanija). Ostale pomoćne supstance uključuju superdezintegratore natrijum-skrobglikolat (Primojel[®], DFE Pharma, Nemačka - SSG), kroskarmeloza-natrijum (Primellose[®], DFE Pharma, Nemačka - CCS) i krospodvidon (Polyplasdone[™] XL-10, Ashland, SAD - CP); kalcijum-silikat (RxCiPIENTS[®] FM1000, Huber Engineered Materials, SAD - CaS) i magnezijum-aluminometasilikat (NUF, Neusilin UF, Fuji Chemical Industries Co, Japan - NUF) kao nerastvorljiva sredstva za dopunjavanje, glicerol (GL), apsolutni etanol (99%) i prečišćenu vodu kao komponente tečne faze (Ph. Eur). Oralno-disperzibilni filmovi su izrađivani sa sledećim model aktivnim supstancama: atenolol (AT), enalapril (EN), ibuprofen (IBU), karvedilol (CAR), kofein (CAF), paracetamol (PAR) i verapamil (VP), koje imaju različitu rastvorljivost u vodi i različite kiselo-bazne osobine.

Veštačka saliva (pH 6,47) je izrađena kao vodeni rastvor hlorovodonične kiseline, dinatrijum-hidrogenfosfat i natrijum-hlorida (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka) (Peh i Wong, 1999).

3.1.2. Izrada uzoraka

U okviru prve faze eksperimentalnog rada izrađeno je ukupno 32 uzorka ODF različitim postupcima izrade (izlivanje disperzije, 2D i 3D štampanje) pri čemu su korišćeni različiti film-formirajućii polimeri, odgovarajući plastifikator, uz ili bez dodatka kofeina kao model aktivne supstance. Sastav uzoraka izrađenih različitim metodama prikazan je u tabelama 2, 3 i 4.

Tabela 2. Sastav prve serije uzoraka izrađenih metodom izlivanja disperzije

Sastav formulacije (%)*							
Uzoci	HPC	PVA-PEG	SA	MD	CAF	Prečišćena voda (do)	Apsolutni etanol (do)
S1	7,0				0/1	100,0	
S2		7,0			0/1	100,0	
S3			7,0		0/1	100,0	
S5	7,0	5,0			0/1		100,0
S6	7,0		5,0		0/1		100,0
S7	7,0			5,0	0/1		100,0

*Uzorcima je dodat glicerol u koncentraciji od 1%

Tabela 3. Sastav uzoraka izrađenih metodom 2D štampanja

Sastav formulacije (%)*						
Uzorci	HPC	PVA-PEG	SA	MD	Prečišćena voda (do)	Apsolutni etanol (do)
S1 _{2D}	7,0				100,0	
S2 _{2D}		7,0			100,0	
S3 _{2D}			7,0		100,0	
S4 _{2D}				5,0	100,0	
S5 _{2D}	7,0	5,0				100,0
S6 _{2D}	7,0		5,0			100,0
S7 _{2D}	7,0			5,0		100,0
S8 _{2D}	Jestivi papir 1 (kukuruzni skrob, maslinovo ulje, voda)					
S9 _{2D}	Jestivi papir 2 (kukuruzni skrob, maslinovo ulje, voda)					
S10 _{2D}	Jestivi papir 3 (kukuruzni skrob, maslinovo ulje, maltrodekstrini, voda)					

*Uzorcima je dodat glicerol u koncentraciji od 1%

Tabela 4 Sastav uzoraka izrađenih metodom 3D štampanja

Sastav formulacije (%)*							
Uzoci	HPC	PVA-PEG	SA	MD	CAF	Prečišćena voda (do)	Apsolutni etanol (do)
S1 _{3D}	7,0				0/1	100,0	
S2 _{3D}		7,0			0/1	100,0	
S3 _{3D}			7,0		0/1	100,0	
S5 _{3D}	7,0	5,0			0/1		100,0
S6 _{3D}	7,0		5,0		0/1		100,0
S7 _{3D}	7,0			5,0	0/1		100,0

*Uzorcima je dodat glicerol u koncentraciji od 1%

U okviru druge faze eksperimentalnog rada, izrađeno je dodatnih 77 uzoraka ODF metodom izlivanja disperzije, pri čemu su varirani: tip i koncentracija film-formirajućeg polimera, aktivne supstance i sredstva za raspadanje, kao i koncentracija plastifikatora. Glicerol je korišćen kao plastifikator u svim formulacijama. Sastav izrađenih uzoraka naveden je u Tabeli 5.

Tabela 5. Sastav druge serije uzoraka izrađenih metodom izlivanja disperzije

Polimer	Aktivna supstanca		Sredstvo za raspadanje		Plastifikator**	
Tip	C* (%)	Vrsta	C (%)	Vrsta	C (%)	C (%)
MD	7	IBU, PAR	1,5	NUF, CP	0,5	2,5
PVA-PEG	5, 7	IBU, CAF, CAR, AT, VP	1,5, 2, 3	CP, CCS, SSG	0,5	0,5 - 1
HPC	7	IBU, CAF, EN	1, 1,5	MD, SA, KIR	5,0	0,5 - 1
				CP, CCS, SSG	0,5	
HPMC	5, 10	IBU, VP	1, 2	CP, CCS, SSG	0,5	0,5, 1
SA	7	CAR	2	CP, CCS, SSG	0,5	1
CMC-Na	5	CAF	1	CP, CCS, SSG	0,5	0,5, 1
PEO N10	7	/	/	CP, CCS, SSG	0,5	1
PEO N80	7	/	/	CP, CCS, SSG	0,5	1

* C- koncentracija; ** u svim uzorcima kao plastifikator je korišćen glicerol

3.2. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom izlivanja disperzije

Postupak izlivanja disperzije prikazan je na Slici 10 i podrazumevao je pripremu vodene ili etanolne disperzije izabranog polimera uz dodatak glicerola, po potrebi, uz zagrevanje. HPMC polimer korišćen je u koncentracijama od 5% i 10%, PVA-PEG i CMC-Na su korišćeni u koncentraciji od 5%, dok je PVA-PEG korišćen u koncentraciji od 7%, kao i MD i PEO polimeri. Uzorci su izrađeni dodavanjem glicerola kao plastifikatora u koncentracijama od 0,5% ili 1%, a nekim formulacijama su dodati i različiti superdezintegratori u koncentraciji 0,5%. Izrađeni su uzorci bez i uz dodatak izabranih model aktivnih supstanci. Dobijene disperzije su mešane na magnetnoj mešalici (IKA RCT standard, Nemačka) i izlivanе u pojedinačne kalupe od pleksiglasa. Jednake mase disperzije izlivanе su za svaku formulaciju, tako da disperzija ispuni pojedinačni kalupi dubine 3 mm. Nakon izlivanja, filmovi su sušeni 24 sata pod ambijentalnim uslovima (temperatura do 25°C), što je omogućilo ravnomerno isparavanje rastvarača i formiranje čvrstog filma. Pojedinačni filmovi su pažljivo izvađeni iz kalupa, sečeni na kvadrate definisane veličine (2,5 x 2,5 cm), uvijeni u aluminijumsku foliju kako bi se zaštitili od vlage i čuvani u eksikatoru. Eksikator je pružao optimalne uslove za skladištenje sprečavajući apsorbovanje vlage tokom vremena. U Tabeli 2 i 5 je prikazan sastav izrađenih filmova.



Slika 10. Ilustrovani prikaz postupka izrade ODF metodom izlivanja disperzije

3.3. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom 2D štampanja

3.3.1. Izrada nosača za štampanje

Za izradu nosača za 2D štampanje lekova pripremljene su jednokomponente i dvokomponente polimerne disperzije. Smeša vode i glicerola je zagrevana do 50 °C (u slučaju PVA-PEG, SA i MD) ili 70 °C (, u slučaju HPC), nakon čega je usledilo brzo hlađenje (Tabela 3). Disperzije su mešane na magnetnoj mešalici (IKA RCT standard, Nemačka) do dobijanja homogene disperzije. Dvokomponentne polimere disperzije su pripremljene dispergovanjem PVA-PEG, SA ili MD u etanolnoj disperziji HPC polimera, uz kontinuirano mešanje na magnetnoj mešalici tokom jednog sata. Izrađene disperzije su izlivanе u pojedinačne kalupe, sušene i sečene u dimenzije 2,5 x 2,5 cm. Komercijalni jestivi papiri su ručno isečeni na individualne filmove dimenzija 2,5 x 2,5 cm.

Smeša etanola i glicerola (7:3) je korišćena kao vodeni vehikulum za pripremu disperzije za 2D štampanje. Kao model aktivna supstanca korišćen je kofein, u koncentraciji od 10 mg/mL, rastvoren u smeši rastvarača. Prehrambena boja rastvorljiva u vodi, koja sadrži vodu, propilenglikol, boje E 124 i E 122 (Aroma, Srbija) je dodata kako bi se olakšala vizualizacija štampanih šablona.

3.3.2. Štampanje uzoraka

Za štampanje rastvora aktivne supstance korišćen je termalni 2D štampač Canon® IP 1300 (Canon, Japan). Kertridži štampača su adaptirani sečenjem poklopca, uklanjanjem suđera i jastučića za mastilo i ispiranjem praznih kertridža apsolutnim etanolom i prečišćenom vodom. Pravougaoni šablon za štampanje (2,5 x 2,5 cm) je dizajniran u Microsoft® Office Word 2019 (Microsoft Inc., SAD). U preliminarnoj studiji, najbolji kvalitet štampe je postignut korišćenjem crnog kertridža (BC-3e BK), pa je taj kertridž izabran za štampanje i šablon u softveru obojen crnom bojom.

Podešavanjem softvera štampača izabrane su sledeće opcije za štampanje:

- visok kvalitet štampanja
- sjajni foto papir
- štampanje u nijansama crne.

Proces štampanja je obuhvatao pet ciklusa štampanja, sa sušenjem u trajanju od 15 minuta između svakog ciklusa. Korišćen je običan papir kao nosač za pojedinačno izlivanje filmova kako bi se postigla precizna štampa. Papir je prethodno odštampan sa dizajniranim šablonom, a nosači su pričvršćeni na papir lepljivom trakom (Slika 11).



Slika 11. Ilustrovani prikaz procesa 2D štampanja

3.4. Postupak izrade oralno-disperzibilnih filmova metodom 3D štampanja

Za izradu oralno-disperzibilnih filmova postupkom 3D štampanja korišćena je tehnika ekstruzije polučvrstih materijala primenom uređaja Ultimaker 2+ (Ultimaker, Holandija).

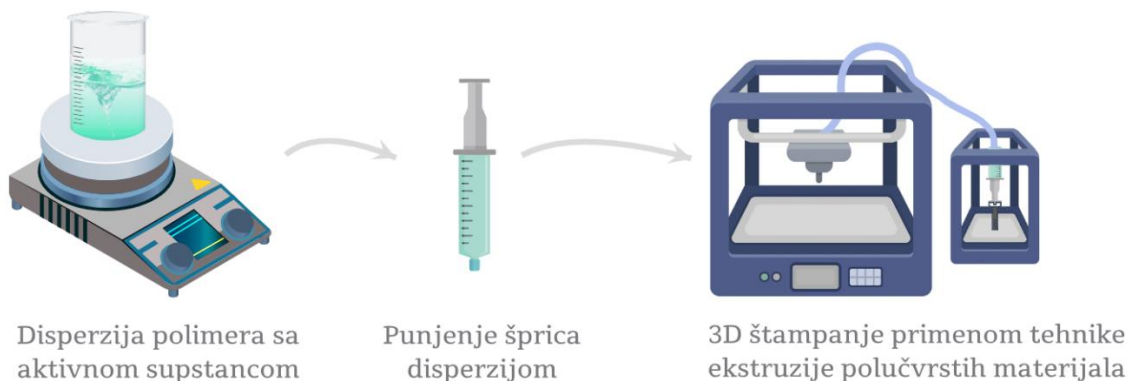
3.4.1. Izrada 3D modela za štampanje

Trodimenzionalni model filma je konstruisan korišćenjem 3D softvera Tinkercad (Autodesk, SAD), koji je sačuvan u .stl formatu i dalje prilagođen u UltimakerCura programu (Ultimaker, Holandija). Model je konstruisani u dva oblika, kvadar i kost (sa dimenzijama prema ISO 507-3 standardu). Podešeni su parametri štampe na debljinu sloja od 0,5 mm i ukupno 6 slojeva štampanja. Za šablon kretanja glave štampača su odabrane linije sa 100% popunjavanja unutrašnje strukture, a štampanje je podešeno tako da štampač nanosi prvi sloj svih uzoraka, a zatim prelazi na sledeće slojeve. Brzina štampanja je podešena na 5 mm/min za prvi sloj štampe da bi se obezbedilo prijanjanje za ploču štampača i 10 mm/s za ostale slojeve. Temperatura ploče štampača je bila 40 °C.

3.4.2. Priprema disperzija za štampanje

Pripremljene su jednokomponente i dvokomponente polimerne disperzije, a sastav formulacija je prikazan u Tabeli 4.

Smeše su pripremljene kao placebo formulacije za štampanje ili formulacije sa kofeinom, kao model aktivnom supstancom. Nakon izrade, disperzije su ostavljene da odstoje kako bi se uklonili mehurići vazduha, a zatim su prenesene u špricевe. Pojedinačan špric napunjen disperzijom se postavlja u uređaj i povezuje na odgovarajuću mlaznicu i nakon toga se vrši štampanje disperzije iz šprica (Slika 12).



Slika 12. Ilustrovani prikaz procesa 3D štampanja

3.5. Karakterizacija izrađenih oralno-disperzibilnih filmova

3.5.1. Ispitivanje ujednačenosti

Evaluacija ujednačenosti filmova vršena je na osnovu mase, debljine i izgleda ispitivanih filmova.

Debljina je merena u pet tačaka, u uglovima i sredini filma, korišćenjem mikrometra Insize 3203-25 A (Insize, Kina), sa tačnošću od 10 μm . Masa filmova je određivana merenjem na analitičkoj vagi nasumično odabranih uzoraka filmova. Vrednosti za masu i debljinu filmova prikazani su kao srednje vrednosti (\pm SD) deset ponovljenih merenja.

Izgled 2D štampanih uzoraka je procenjivan vizuelnim pregledom uniformnosti boje i definicije ivica nakon pet ciklusa štampanja od strane dva istraživača. Uniformno raspoređena boja bez razmazivanja smatrana je prihvatljivim izgledom (označeno sa "+"), dok su vidljivi delovi nosača sa jačim intenzitetom boje podrazumevali loš izgled (koji je bio označen sa "-"). Isti sistem označavanja korišćen je za praćenje definisanosti ivica štampanih uzoraka.

3.5.2. Ispitivanje morfologija površine i unutrašnje strukture

Ispitivanje morfologija površine i unutrašnje strukture filmova sprovedeno je primenom trinokularnog mikroskopa SZM-168-TL (Motic, Španija) i skenirajućeg elektronskog mikroskopa JSM-6390 LV (JEOL, Japan). Priprema uzoraka za snimanje na skenirajućem elektronskom mikroskopu uključivala je sečenje i fiksiranje uzorka pomoću dvostruke lepljive trake. Nakon toga su uzorci premazivani legurom zlata na uređaju za nanošenje premaza raspršivanjem (Baltec SCD 005, Baltec, SAD) da bi se poboljšala provodljivost tokom snimanja. Softver Smile Shot™ korišćen je za generisanje slika.

3.5.3. Ispitivanje poroziteta

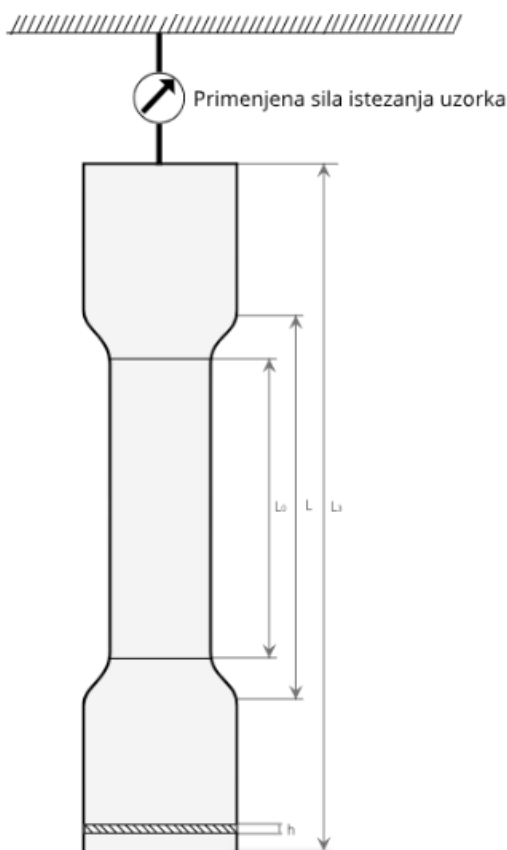
Ispitivanje poroziteta filmova bilo je sprovedeno: (1) gravimetrijski, na osnovu razlike u masi filmova pre i nakon 24 sata potapanja u tečnom parafinu i (2) primenom analize slike pomoću ImageJ softverskog paketa (National Institutes of Health, SAD), koji omogućava da se identifikuju prisutne pore u strukturi i izračuna njihova zastupljenost u odnosu na ukupnu površinu strukture.

3.5.4. Određivanje sadržaja vlage

Sadržaj vlage u uzorcima je određivan gravimetrijski korišćenjem uređaja Mettler Toledo LJ 16 (Mettler Toledo, Švajcarska). Ispitivana su po tri uzorka i rezultat je prikazan kao srednja vrednost (\pm SD).

3.5.5. Mehanička karakterizacija

Mehanička svojstva uzoraka su ispitana korišćenjem analizatora teksture (EZ-X, Shimadzu Corporation, Japan). Test je izveden u skladu sa propisima ISO 527-3 standarda. Uzorci su isečeni tako da imaju oblik kosti (engl. *bone-shaped samples*) (Slika 13), pričvršćeni držačem filma koji se kretao brzinom od 5 mm/min do kidanja uzorka (Slika 13). Kidanje uzorka je bila krajnja tačka testa nakon čega je konstruisana kriva odnosa napona i deformacije. Merenja su izvedena sa po tri uzorka i rezultati predstavljaju srednju vrednost. Zatezna čvrstina (TS), procenat elongacije (EB) i Jangov modul (JM) su izračunati korišćenjem jednačina 1-3.



Slika 13. Oblik i dimenzije uzorka prema ISO 527-3 standardu

$$TS \text{ (MPa)} = F/A \quad (1)$$

F predstavlja maksimalnu primenjenu silu, dok je A površina poprečnog preseka koji puca pod dejstvom sile

$$EB \text{ (\%)} = 100 \times (\Delta L_0)/L_0 \quad (2)$$

ΔL_0 je promena u dužini uzorka i L_0 je početna dužina uzorka

$$JM = (\sigma_2 - \sigma_1)/(\epsilon_2 - \epsilon_1) \quad (3)$$

$\sigma_2 - \sigma_1$ je primenjeni napon pri deformaciji uzorka ϵ_1 i ϵ_2

Viskoelastičnost ispitivanih uzoraka je određena na osnovu vrednosti kompleksnih modula, određenih korišćenjem oscilatornog reometra (Rheometer Rheolab MC 120, PaarPhysica, Nemačka) korišćenjem sistema za merenje sa paralelnim pločama MP50 (prečnik ploče 12,5 mm, razmak između ploča 50 μm). Uzorci su se nalazili u posebnim držačima koji su imali ulogu da spreče pomeranje uzoraka prilikom primene sile.

Oscilatorna merenja su vršena kako bi se odredila linearna viskoelastična oblast ispitivanih uzoraka (amplitudni opseg). Nakon što je određena linearna viskoelastična oblast, sva merenja su izvedena pri konstantnoj deformaciji (1%) u opsegu frekvencija 0,1–10,0 Hz kako bi se procenio uticaj na promenu vrednosti elastičnog modula i viskoznog modula.

Kompleksni modul (G^*) je izračunat korišćenjem sledeće jednačine:

$$|G^*| = \sqrt{((G')^2 + (G'')^2)} \quad (4)$$

G^* Kompleksni modul, G' elastični modul i G'' viskozni modul

Merenja su rađena za tri uzorka, a rezultati izraženi kao srednja vrednost (\pm SD).

3.5.6. Ispitivanje raspadljivosti

Ispitivanje raspadljivosti filmova sprovedeno je korišćenjem konvencionalnog uređaja za ispitivanje raspadljivosti Erweka ZT52 (Erweka, Nemačka) u 500 ml medijuma. Po uzoru na metodu koju su razvili Preis i saradnici (2014a), korišćen je držač za filmove koji omogućava da se polovina filma uranja u medijum, dok druga polovina ostaje suva. Polovina filma koje se uranja u medijum opterećena je tegom mase 3 g, kojim se simulira pritisak koji nakon primene jezik vrši na film. Trenutak kada dođe do pucanja filma i magnet padne na žičano sito uređaja je bio završna tačka ovog testa. Tokom ispitivanja korišćeno je šest filmova svakog uzorka i rezultati su prikazani kao srednja vrednosti (\pm SD).

3.5.7. Određivanje količine inkorporirane aktivne supstance

Određivanje količine inkorporiranog kofeina kao model aktivne supstance vršeno je nakon pet ciklusa 2D štampanja, nanošenja šest slojeva kod 3D štampanja ili nakon potpunog sušenja u slučaju filmova izrađenih metodom izlivanja. Filmovi (dimenzija 2,5x2,5 cm) koji su sadržali model aktivnu supstancu su dispergovani u 10 ml prečišćene vode na laboratorijskom šejkeru (KS 260 basic, IKA VR-Werke GmbH, Nemačka) pri 250 obr/min. Dobijeni uzorci su filtrirani kroz membranski filter (0,45 mm) (Millipore, Velika Britanija), razblaženi u odgovarajućem odnosu i analizirani na talasnoj dužini od 273 nm korišćenjem UV spektrofotometrije (UV spektrofotometar EvolutionTM300, Thermo Scientific, SAD). Referentna merenja su izvedena sa uzorcima bez kofeina koji su korišćeni kao slepa proba kako bi se eliminisala interferencija komponenti formulacije ili komercijalne podloge. Ispitivanje je ponovljeno za tri uzorka i rezultati su prikazani kao srednje vrednosti (\pm SD).

3.5.8. Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance

Za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance iz uzoraka je korišten test koji nije opisan u Ph. Eur, pri čemu su korišćene laboratorijske čaše uronjene u vodeno kupatilo termostatiranog šejkera (LSB Aqua Pro18, Grant, Velika Britanija), pri agitaciji od 100 obr/min. Ispitivani uzorci su se nalazili na dnu čaše, pri čemu su 2D štampani uzorci pričvršćeni držačem za dno čaše, sa stranom na kojoj je nanošena disperzija za štampanje okrenutom ka gore, dok su izliveni i 3D štampani filmovi bili u žičanim držačima. Filmovi su ispitivani u 50 ml medijuma koji simulira sastav i pH salive (pH 6,75) na temperaturi $37 \pm 0,5$ °C. Uzorkovano je u prethodno definisanim vremenskim intervalima (1, 3, 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuta) i koncentracija aktivne supstance je određivana spektrofotometrijski na UV spektrofotometru (EvolutionTM300, Thermo Scientific, SAD), na talasnoj dužini od 273 nm. Kao slepa proba korišćen je placebo film, da bi se eliminisao potencijalni uticaj na rezultate ispitivanja. Ispitivanje je ponovljeno za tri uzorka i rezultat je predstavljen kao srednja vrednost (\pm SD).

3.5.9. Pogodnosti ispitivanih nosača za 2D štampanje

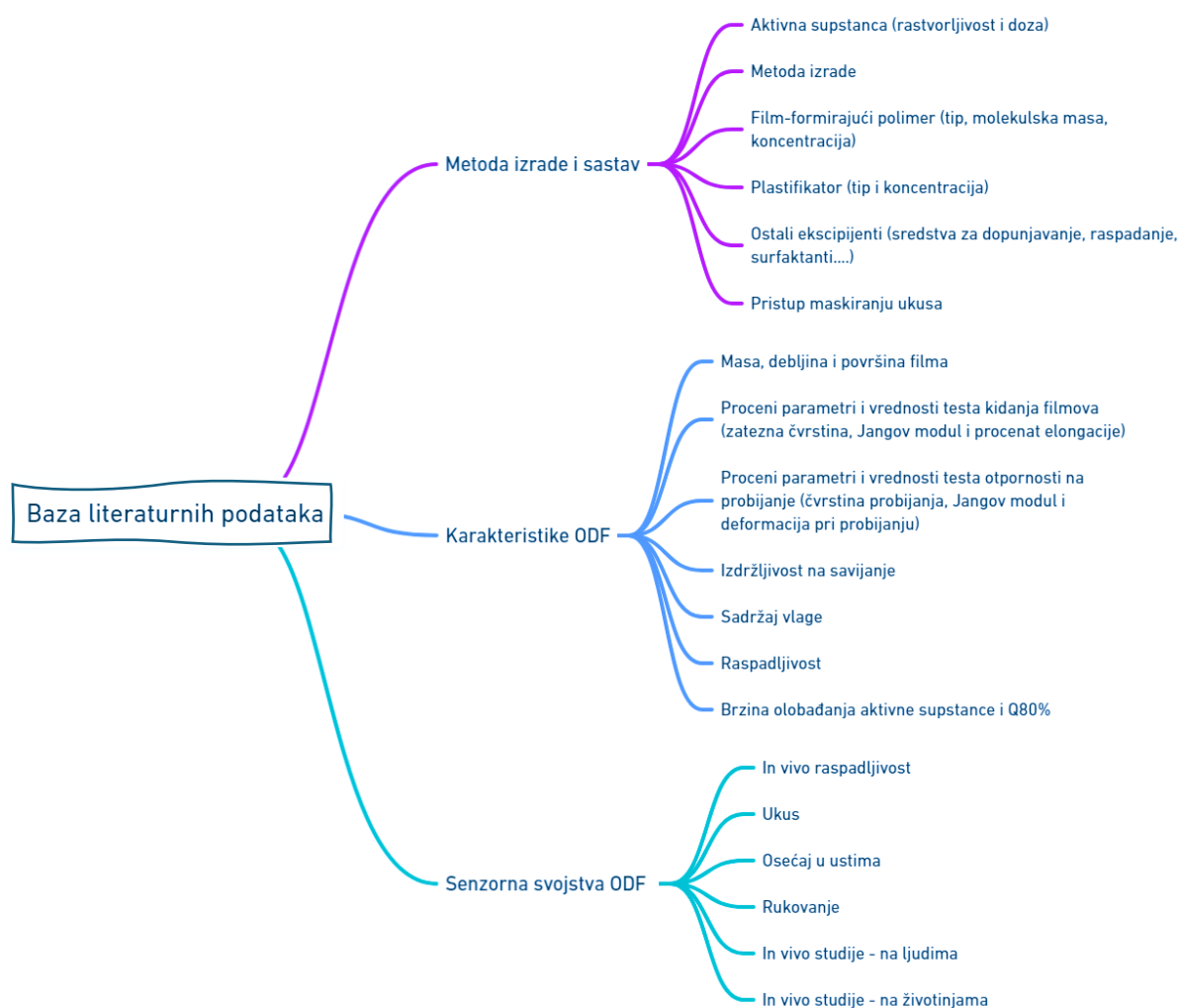
Eksperimentalno dobijeni rezultati za poroznost, debljinu, procenat elongacije, zateznu čvrstinu, Jangov modul, kompleksni modul i sadržaj aktivne supstance su matematički transformisani na skalu od 0-100%, kako bi se izvršila komparativna evaluacija pogodnosti ispitanih nosača za 2D štampanje. Procenjeni kvalitet štampanog uzorka opisan je na skali sa vrednostima 0, 5 ili 10, u zavisnosti od toga da li je uzorak ocenjen sa 0, 1 ili 2 plusa. Ove vrednosti su takođe transformisane na skalu od 0-100%, pri čemu se vrednost 100% smatrala povoljnom, jer je ukazivala na uniformnost filma i preciznost distribucije aktivne supstance. Visoka poroznost i debljina nosača su prepoznati kao faktori koji doprinose inkorporiranju veće količine aktivne supstance (Iftimi i saradnici, 2019, Steiner i saradnici, 2019). Matematička transformacija eksperimentalno dobijenih mehaničkih karakteristika zasnivala se na graničnim vrednostima koje su preporučili Visser i saradnici (2015a). U skladu s tim, ciljna vrednost za zateznu čvrstinu bila je 2 MPa ili više, dok je u slučaju procenta elongacije ona bila jednaka ili veća od 10%. Jangov modul je bio zadovoljavajući u slučaju nižih vrednosti, dok su vrednosti veće od 400 MPa označene kao nepovoljne. Kompleksni modul može biti koristan u predviđanju otpornosti nosača na deformaciju. Stoga su veće vrednosti okarakterisane kao povoljne, jer mogu ukazivati na sposobnost nosača da izdrži ponovljene cikluse štampe (Drašković i saradnici, 2020). Rezultati multivarijantne analize podataka o faktorima koji utiču na pogodnost nosača za 2D štampanje predstavljeni su kao radijalni dijagrami, gde veća površina označava bolje karakteristike nosača.

3.6. Formiranje Baze literaturnih podataka

Sveobuhvatna pretraga podataka je sprovedena u bazi podataka PubMed koristeći odabrane ključne reči u množini ili u jednini (“*orally disintegrating films*“ OR “*orodispersible films*“ OR “*oral soluble strips*“ OR “*oral disintegrating films*“ OR “*strip-films*“ OR “*fast dissolving oral strips*“ OR “*oral dissolving strips*“ OR “*fast dissolving strips*“ OR “*oral disintegrating films*“ OR “*oral dissolving films*“ OR “*fast dissolving oral films*“ OR “*oral soluble strips*“ OR “*fast dissolving films*“ OR “*orodispersible strips*“ OR “*orally disintegrating strips*“). Različite ključne reči predstavljale su različitu terminologiju korišćenu za opisivanje ODF u literaturi. Uključeni su samo radovi objavljeni na engleskom jeziku. Da bi se pretraga ograničila samo na originalne naučne radove zasnovane na eksperimentalnom radu, pregledni članci i oni koji se odnose na druge puteve primene lekova (vaginalno, sublingvalno, bukalno) su isključeni. Dodatni kriterijumi za isključenje su bili: (i) nedostatak detaljnih informacija o sastavu ispitivanih uzoraka (npr. izveštaji iz kliničkih ili farmakokinetičkih studija; studije usmerene na razvoj metoda izrade ODF i studije o karakterizaciji komercijalnih ODF proizvoda); (ii) upotreba supstanci koje su sintetisane ili

ekstrahovane u laboratoriji (pomoćnih i aktivnih), kao što su različite supstance prirodnog porekla; i (iii) nepotpuna karakterizacija uzoraka ili nedostatak relevantnih parametara za formiranje baze podataka.

Prikupljeni podaci su kritički razmatrani i formirana je baza podataka podeljena na tri domena. Prvi domen (A) su činili podaci koji se odnose na metode izrade ODF, kao i sastav formulacije, kao što su tip aktivne supstance i pomoćne supstance. Drugi domen (B) odnosio se na rezultate karakterizacije uzoraka, kao što su mehaničke karakteristike, ispitane primenom različitih testova, raspadljivost i vreme potrebno da se oslobodi više od 80% aktivne supstance. Treći domen (C) baze su činili podaci o senzornim karakteristikama ODF, *in vivo* raspadljivost, ukus, osećaj u ustima i procena mogućnosti rukovanja, što može uticati na prihvatljivost filmova. Na Slici 14 je prikazana struktura baze formirane na osnovu prikupljenih literaturnih podataka.



Slika 14. Prikaz strukture baze literaturnih podataka

Kako bi se osigurala doslednost prikaza rezultata različitih studija, izvršena su odgovarajuća prilagođavanja i transformacije podataka, pri čemu su relevantni parametri: (i) skalirani na istu jedinicu, (ii) izračunati na osnovu postojećih eksperimentalnih podataka ili (iii) ekstrahovani iz dostupnih grafičkih prikaza pomoću softvera za čitanje grafika (graphreader.com).

3.7. Formiranje Baze eksperimentalnih podataka

Kako bi se obezbedili sveobuhvatni i uniformni ulazni podaci, druga baza podataka je izgrađena korišćenjem rezultata dobijenih karakterizacijom uzroka koji su izrađeni metodom izlivanja disperzije: pripremljene su vodene disperzije polimera i glicerola, sa ili bez dodatka aktivne supstance i sredstva za raspadanje. Takođe, bazi su dodati i rezultati iz prethodne studije koju je sproveda naša istraživačka grupa (Drašković i saradnici, 2020). Svaka pojedinačna kolona sa podacima o formulacionim faktorima i rezultatima karakterizacije uzoraka označena je kao pojedinačni atribut baze podataka. Korišćen je operator koji uočava odstupanja u podacima kako bi se ta odstupanja eliminisala iz baze. Primenjeni operator je otkrio odstupanja na osnovu udaljenosti podataka, mereći udaljenost tačke od njenog k-najbližeg suseda. Svaka tačka je ocenjena na osnovu udaljenosti do k-najbližeg suseda, a najviše n tačke su proglašene za podatke koji odstupaju (Ramaswamy i saradnici, 2000).



Slika 15. Prikaz strukture Baze eksperimentalnih podataka

3.8. Napredna analiza podataka

Softver RapidMiner 9.10.011 (RapidMiner Studio, SAD) je korišćen za izgradnju modela. RapidMiner je *open-source* interaktivni softver za mašinsko učenje i naprednu analizu podataka implementiran u Javi. Ovaj softverski paket ima kompleksne lance operatora za širok spektar problema mašinskog učenja. RapidMiner koristi XML dokumente za opisivanje stabala operatora koja modeluju procese za otkrivanje novih znanja iz dostupnih baza podataka. RapidMiner čine fleksibilni operatori za ulazne i izlazne podatke u raznim formatima datoteka. Uključuje više od 100 šema učenja za zadatke klasifikacije, regresije i klasterovanja (Naik i Samant, 2016).

3.8.1. Klasterovanje podataka

Obrada podataka pre izgradnje modela uključivala je normalizaciju podataka, a zatim unošenje podataka u softver koji je nakon toga grupisao podatke koristeći algoritme k-srednjih vrednosti i x-srednjih vrednosti. Vrednosti su skalirane korišćenjem normalizacije, kako bi se obezbedila uniformna skala atributa za nepristrasno poređenje klastera.

Za algoritam k-srednjih vrednosti, unapred je određen broj klastera (K) po kome je model vršio podelu podataka. Korišćena je metoda lakta (engl. *elbow method*), koja se zasniva na praćenju promena u intraklasterskoj varijansi dok se povećava broj klastera K. Na grafiku se prikazuju

vrednosti intraklasterske varijanse u odnosu na različite vrednosti K, a optimalna vrednost K se nalazi na mestu gde dolazi do tačke prelaza, tj. do tačke u kojoj daljnje povećanje K donosi samo marginalno smanjenje varijanse.

Kod algoritma x-srednjih vrednosti, K je procenjen na nenadgledani način na osnovu samog skupa podataka. K_{\max} i K_{\min} kao gornje i donje granice za moguće vrednosti K postavljeni su prema dostupnim preporukama iz literature (Zendrato i saradnici, 2020). Minimalan broj klastera K_{\min} je postavljen na vrednost 2, a maksimalan broj klastera K_{\max} je postavljen na 20. Softver je automatski generisao i stablo odluke kako bi objasnio koje tačke podataka su deo svakog klastera.

Za procenu performansi modela klasterovanja korišćeni su tačnost (engl. *accuracy*), preciznost i odziv (eng. *precision* i *recall*) kao i F1 vrednost. Tačnost klasterovanja je određivana kao odnos tačno klasterovanih uzoraka u odnosu na ukupan broj uzoraka u bazi podataka (5). Preciznost i odziv parametra su omogućili bolje razumevanje sposobnosti modela da vrši ispravno grupisanje međusobno sličnih uzoraka. Preciznost je mera tačnosti klasterovanja, odnosno koliko klaster sadrži istinski slične uzorke, dok odziv meri koliko istinski sličnih uzoraka je uključeno u isti klaster (6, 7). F1 vrednost je takozvana harmonijska sredina preciznosti i odziva (8).

$$\text{Tačnost} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (5)$$

$$\text{Preciznost} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (6)$$

$$\text{Odziv} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (7)$$

$$F1 = 2 \times \frac{\text{Preciznost} \times \text{Odziv}}{\text{Preciznost} + \text{Odziv}} \quad (8)$$

Stvarno pozitivne (engl. *true positive*) komponente su pozitivne komponente koje je model prepoznao kao pozitivne. Broj takvih komponenti označen je sa TP. Stvarno negativne (engl. *true negative*) komponente su negativne komponente koje je model prepoznao kao negativne. Broj takvih komponenti označen je sa TN. Lažno pozitivne (engl. *false positive*) komponente su negativne komponente koje je model pogrešno prepoznao kao pozitivne. Broj takvih komponenti označen je sa FP. Lažno negativne (engl. *false negative*) komponente su pozitivne komponente koje je model pogrešno prepoznao kao negativne. Broj takvih komponenti označen je sa FN.

3.8.2. Modeli za predviđanje

Baze podataka su analizirane nezavisno jedna od druge. Prilikom analize baza korišćen je isti princip analize, pri čemu su korišćeni algoritmi potpornih vektora i nasumičnih šuma za obe baze. Algoritam višeslojnih neuronskih mreža propagacije unapred je korišćen samo za Bazu eksperimentalnih podataka.

Baza eksperimentalnih podataka bila je ujednačena, što znači da su podaci prikupljeni korišćenjem istih metoda karakterizacije. Ova uniformnost je ključna za performanse veštačkih neuronskih mreža, pošto se u literaturi preporučuje da se ove mreže treniraju korišćenjem dobro strukturiranih i uniformnih baza podataka. Uniformni podaci osiguravaju da mreža može efikasno da nauči obrasce bez varijabilnosti ulaznih podataka (Li i saradnici, 2010). Glavni uzrok slabih performansi algoritma višeslojnih neuronskih mreža propagacije unapred kada je baza podataka neuniformna jeste sklonost da model usvoji obrasce iz šumova što vodi ka pogrešnim predviđanjima. Za heterogenu bazu literaturnih podataka, u literaturi se predlaže korišćenje drugih modela mašinskog učenja, kao što su stabla odluke, nasumične šume ili potporni vektori. Ovi modeli se smatraju jednostavnijim i manje sklonim da usvoje šumove iz podataka (Pedregosa i saradnici, 2011).

Nakon filtriranja podataka iz baza, rezultati klasterovanja korišćenjem algoritama k-srednjih ili x-srednjih vrednosti su iskorišćeni za izbor ključnih karakteristika filmova koje će biti modelovane u daljem procesu.

Razvoj modela je započeo podelom skupa podataka na grupe za treniranje i testiranje sa odnosom 70:30, što je ključni korak za obezbeđivanje sposobnosti modela da generalizuje nove podatke (Pisner i Schnyer, 2019). Da bi se održala uniformnost u okviru skupa podataka, korišćeno je stratifikovano uzorkovanje, osiguravajući da svaki podskup oslikava distribuciju podataka u celoj bazi podataka i unutar pojedinačnog klastera podataka. 10 nedostajućih vrednosti je bilo prisutno za atribut (kompleksni modul) u Bazi eksperimentalnih podataka, što je rešeno izračunavanjem srednje vrednosti u odnosu na dostupne vrednosti za kompleksni modul i korišćenjem te vrednosti umesto nedostajućih podataka. Ovaj pristup je smatran pouzdanim jer je algoritam za uočavanje odstupanja, korišćen u fazi pripreme baze, potvrdio da nedostajuće vrednosti nisu značajno uticale na ukupni kvalitet Baze eksperimentalnih podataka, pokazujući da nije bilo ekstremnih vrednosti koje bi mogle da utiču na srednju vrednost. Tokom faze treniranja, unakrsna validacija je korišćena kao ključna strategija za proveru moći predviđanja. To je uključivalo sistematično deljenje skupa podataka na nekoliko delova, treniranje modela na podskupu tih delova i validaciju na preostalom delu. Ovaj proces unakrsne validacije je ponavljan više puta, uz rotiranje kroz sve delove baze, kako bi se optimizovali hiper-parametri modela. Hiper-parametri su konfiguracije koje se koriste za kontrolu procesa učenja modela. Hiper-parametri se postavljaju pre početka procesa izgradnje modela i ne uče se, za razliku od parametara modela (Goodfellow i saradnici, 2016).

Za model slučajnih šuma, podešavani su hiper-parametri, kao što su broj stabala odluke i njihova maksimalna dubina. U slučaju potpornih vektora, fokus je bio na podešavanju parametra kazne (C) i kernel koeficijentu (gama). Performanse modela su procenjivane kako bi se procenila moć predviđanja svakog modela. Za regresione zadatke, vrednosti koeficijenta determinacije (R^2) su izračunate kako bi se procenio udeo varijacija koje model objašnjava, a istovremeno osigurala ravnoteža između moći predviđanja i sposobnosti generalizacije za nepoznate podatke (9).

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (9)$$

$y - \hat{y}$ je neobjašnjeno odstupanje ili greška u odnosu na stvarnu vrednost

$y_i - \bar{y}$ je ukupno odstupanje od stvarne vrednosti

3.9. Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka je sprovedena korišćenjem kombinacije parametarskih i neparametarskih testova, kako bi se osigurala robusnost i pouzdanost rezultata. Korišćene su sledeće metode:

- t-test nezavisnih uzoraka je korišćen za poređenje srednjih vrednosti između dve grupe, da bi se utvrdilo da li postoje statistički značajne razlike. Ovaj test pretpostavlja da podaci prate normalnu distribuciju i da su promenljive dve grupe podataka jednake.
- ANOVA je primenjena za poređenje srednjih vrednosti tri ili više nezavisnih grupa.
- Mann-Vhitney U test korišćen je za poređenje razlika između dve nezavisne grupe, kada podaci nisu ispunjavali uslove za korišćenje t-testa.

Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$ za sve testove.

Pirsonov koeficijent korelacije (r) je izračunat da bi se procenila jačina i pravac veze između dve kontinualne promenljive. Ovaj koeficijent se kreće od -1 do 1, gde -1 označava savršen negativan linearni odnos, 0 označava da nema linearnog odnosa, a 1 označava savršen pozitivan linearni odnos. Uz to, konstruisane su korelacione matrice kako bi se prikazale veze između

različitih promenljivih. Matrice pomažu u razumevanju međusobnih odnosa i ukazuju na potencijalne multikolinearnosti između promenljivih. Vrednostni Pirsonovog koeficijenta su tumačene prema Moore i saradnicima (2012), koji navode da se vrednosti kofeicijenta od 0,7 do 1 mogu smatrati visokim stepenom korelacije, 0,3 do 0,7 umerenim i 0,0 do 0,3 niskim stepenom korelacije ili da korelacija ne postoji.

U cilju vizualizacije podataka u kvartilima korišćenim su *Box and Whiskers* grafici. Na ovim graficima, donji rub kvadrata prikazuje vrednost prvog kvartila (25% podataka je ispod ove vrednosti), dok gornji rub kutije prikazuje vrednost trećeg kvartila (75% podataka je ispod ove vrednosti). Linija unutar kvadrata označava medijanu, a odstupajuće vrednosti (engl. *outliers*) su prikazane kao izdvojene tačke van "brkova" (engl. *whiskers*) grafika.

Analiza glavnih komponenti (PCA) je korišćena da bi se smanjila dimenzionalnost skupa podataka uz zadržavanje varijanse prisutne u originalnim podacima. Podaci su standardizovani kako bi se osiguralo da svaka karakteristika podjednako doprinosi analizi. Matrica kovarijanse je izračunata iz standardizovanih podataka da bi se razumeo odnos varijanse između različitih varijabli. Nakon toga, iz matrice kovarijanse su dobijene sopstvene vrednosti i vektori. Kao glavne komponente odabrani su sopstveni vektori koji odgovaraju najvećim vrednostima. Originalni podaci su projektovani na izabrane glavne komponente, tako da je dobijen transformisani skup podataka smanjene dimenzionalnosti.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. Rezultati karakterizacije izrađenih oralno-disperzibilnih filmova

4.1.1. Uticaj metode izrade i izbora polimera na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova

Karakterizacija uzoraka dobijenih različitim metodama izrade, obuhvatila je ispitivanje ujednačenosti izrađenih filmova, njihovog poroziteta, morfologija površine, unutrašnje strukture, sadržaja vlage, raspadljivosti i mehaničkih karakteristika.

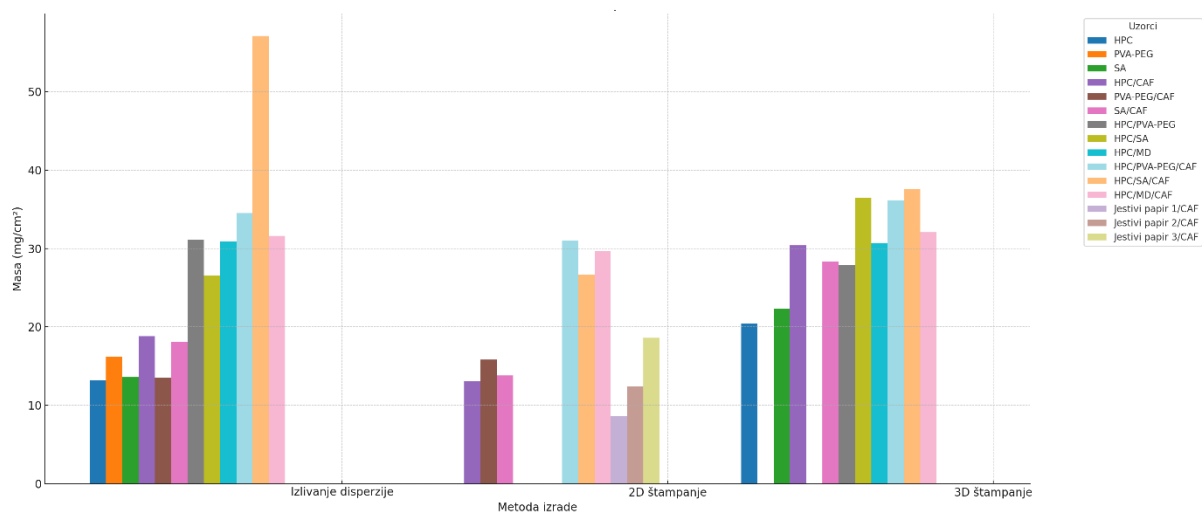
Uzorci koji su sadržali maltodekstin kao film-formirajući polimer nisu korišćeni kao nosači za 2D štampanje jer je dolazilo do brzog raspadanja filma pri kontaktu sa disperzijom za štampanje. Takođe, filmovi izrađeni korišćenjem ovog polimera su bili kruti, što ih je činilo teškim za rukovanje, a pripremljena disperzija je curila iz 3D štampača. Ovi uzorci su iz navedenih razloga isključeni iz daljeg ispitivanja.

Disperzija polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimera (PVA-PEG disperzija), sa ili bez dodatka kofeina, nije mogla da se koristi za 3D štampanje, zbog curenja iz mlaznice štampača.

4.1.2. Ispitivanje ujednačenosti

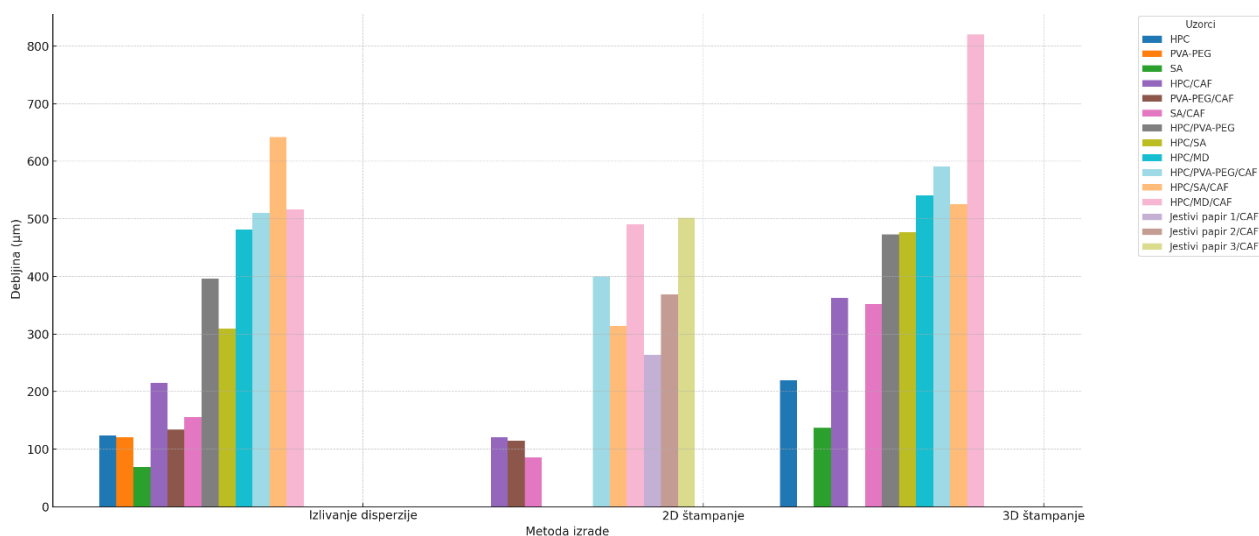
Svi izrađeni filmovi su bili u vidu glatkih listova, bez vidljivih oštećenja i zaostalih mehurića vazduha. Filmovi su uglavnom bili transparentni, a dodatak različitih pomoćnih i aktivnih supstanci je dovodio do blagog zamućenja koje nije bilo značajno izraženo.

Masa uzoraka koji su dobijeni metodom izlivanja se kretala od 8,4 mg/cm² za uzorke izrađene sa maltodekstrinom, do 57,1 mg/cm² za uzorke izrađene sa hidroksipropilcelulozom i polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimerom koji su sadržali kofein kao model aktivnu supstancu (Tabela 6). Kod uzoraka koji su izrađeni 2D štampanjem nije uočena značajna razlika u odnosu na placebo izliveno filmove, jer je naneta mala zapremina disperzije za štampanje (zapremina jedne kapi koju nanosi štampač je bila 2 pl). Jestivi papir 1 imao je najmanju masu (8,6 mg/cm²) u odnosu na ostale jestive papire, kao i filmove izrađene izlivanjem (osim uzoraka sa maltodekstrinom). Masa 3D štampanih uzoraka je bila veća u poređenju sa filmovima dobijenim metodom izlivanja i kretala se od 20,4 mg/cm² za uzorak izrađen sa hidroksipropilcelulozom kao sredstvom za formiranje filma do 37,6 mg/cm² za uzorke izrađene sa hidroksipropilcelulozom i natrijum-alginatom uz dodatak kofeina kao model aktivne supstance. Filmovi dobijeni izlivanjem i 3D štampanjem u koje je bio inkorporiran kofein su imali veću masu u odnosu na filmova sa kofeinom dobijene 2D štampanjem, zbog razlike u količini kofeina koji je mogao da se nanese 2D štampanjem, u odnosu na količinu koja je dodata u formulaciju. Uporedni pregled prosečne mase i debljine uzoraka izrađenih različitim metodama, uz primenu različitih sredstava za formiranje filma, prikazan je na Slici 16. ANOVA testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u masi uzoraka istog sastava izrađenih različitim metodama izrade ($p=0,18$). Takav rezultat u skladu je sa činjenicom da su uzorci izrađeni tako da debljina sloja izliveno, odnosno štampane disperzije bude uvek ista.



Slika 16. Prosečna masa ispitivanih uzoraka

Uočen je visok stepen pozitivne korelacije ($r=0,92$) između prosečne mase i debljine filmova. 3D štampani filmovi su imali najveću debljinu (do $820 \mu\text{m}$) i postoji značajna razlika u odnosu na debljinu izlivenih ($p=0,011$), kao i 2D štampanih filmova ($p=0,008$). Debljina filmova dobijenih izlivanjem disperzije se kretala od $69 \mu\text{m}$ do $642 \mu\text{m}$, dok je kod 2D štampanih uzoraka opseg bio od $85 \mu\text{m}$ do $502 \mu\text{m}$ (Tabela 6). Nije uočena statistički značajna razlika između debljine uzoraka dobijenih izlivanjem ili 2D štampanjem ($p=0,762$). Na Slici 17 su prikazane debljine uzoraka dobijenih različitim metodama izrade, pri čemu se uočava da 3D štampani uzorci imaju veće vrednosti u odnosu na ostale.



Slika 17. Debljina uzoraka dobijenih metodama izlivanja disperzije i 2D i 3D štampanja

Kada je reč o kvalitetu 2D štampanja, uočeno je da je kod uzorka sa hidroksipropilcelulozom i polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom postojala uniformna raspodela boje i nakon pet ciklusa štampanja. Kada su filmovi izrađeni sa hidroksipropilcelulozom (uzorak HPC), hidroksipropilcelulozom i natrijum-alginatom (uzorak HPC/SA), hidroksipropilcelulozom i maltodekstrinom (uzorak HPC/MD) i Jestivi papir 1 korišćeni kao nosači za štampanje, dolazilo je do formiranja otiska intenzivnije boje. Jasno definisane ivice štampanog šablona su ukazivale da se disperzija za štampanje nije razmazivala zbog prelaska valjaka štampača preko nosača, takođe, ponovnim prelaskom nije dolazilo do uklanjanja nanetog sloja. Pojava nepravilnosti prilikom

štampanja i slabo definisane ivice šablona uočene su kod filmova sa hidroksipropilcelulozom, ali i filmova sa natrijum-alginatom, koji su stoga su označeni kao „loši“ (Tabela 5).

Tabela 6. Prikaz ocena kvaliteta 2D štampe

	Kvalitet štampanog otiska *	
	Uniformna boja otiska na nosaču	Definisane ivice odštampanog otiska
HPC/CAF	–	–
PVA-PEG/CAF	+	+
SA/CAF	+	–
MD/CAF	n/p **	
HPC/PVA-PEG/CAF	+	+
HPC/SA/CAF	–	+
HPC/MD/CAF	–	+
Jestivi papir 1/CAF	–	+
Jestivi papir 2/CAF	+	+
Jestivi papir 3/CAF	+	+

* + dobro, – loše; ** n/p – nije primenjivo – uzorak se raspadao prilikom kontakta sa disperzijom za štampanje

Tabela 7. Rezultati karakterizacije ispitivanih uzoraka

Uzorci *		Masa \pm SD (mg/cm ²)			Debljina \pm SD (μ m)			Sadržaj vlage \pm SD (%)			Porozitet \pm SD (%)			Raspadljivost \pm SD (s)		
Izliveni ODF	HPC	13,2	\pm 1,1	124	\pm 5	5,1	\pm 0,2	1,3	\pm 0,1	27,0	\pm 2,0					
	PVA-PEG	16,2	\pm 0,6	121	\pm 2	4,8	\pm 0,3	1,8	\pm 0,2	32,5	\pm 0,8					
	SA	13,6	\pm 0,4	78	\pm 4	3,7	\pm 0,1	0,8	\pm 0,1	41,7	\pm 0,9					
	MD	8,4	\pm 0,4	69	\pm 4	5,4	\pm 0,8	0,8	\pm 0,1	3,5	\pm 0,5					
	HPC/CAF	18,8	\pm 0,7	215	\pm 9	2,1	\pm 0,7	1,0	\pm 0,8	24,0	\pm 0,4					
	PVA-PEG/CAF	13,5	\pm 0,2	134	\pm 2	3,7	\pm 0,2	0,9	\pm 0,6	26,0	\pm 1,0					
	SA/CAF	18,1	\pm 0,1	156	\pm 3	3,8	\pm 0,2	1,0	\pm 0,4	68,3	\pm 6,1					
	HPC/PVA-PEG	31,1	\pm 0,7	396	\pm 8	5	\pm 0,7	8,2	\pm 0,5	28,2	\pm 1,9					
	HPC/SA	26,5	\pm 0,7	309	\pm 4	4,2	\pm 0,5	3,0	\pm 0,6	52,5	\pm 1,4					
	HPC/MD	30,9	\pm 1,0	481	\pm 11	5,2	\pm 0,6	7,3	\pm 0,5	46	\pm 1,3					
	HPC/PVA-PEG/CAF	34,5	\pm 0,8	510	\pm 12	6,9	\pm 0,4	7,8	\pm 0,5	61,3	\pm 5,0					
	HPC/SA/CAF	57,1	\pm 0,9	642	\pm 18	8,0	\pm 0,4	2,1	\pm 0,4	150,0	\pm 0,8					
HPC/MD/CAF	31,6	\pm 0,2	516	\pm 22	7,4	\pm 0,1	6,6	\pm 0,6	108,0	\pm 1,0						
2D štampani ODF	HPC/CAF	13,1	\pm 0,5	120	\pm 6	8,2	\pm 0,8	1,2	\pm 0,1	26,7	\pm 1,0					
	PVA-PEG/CAF	15,8	\pm 0,3	115	\pm 11	8,7	\pm 0,6	1,7	\pm 0,3	32,2	\pm 1,8					
	SA/CAF	13,8	\pm 0,7	85	\pm 10	7,4	\pm 0,2	0,8	\pm 0,4	41,5	\pm 2,0					
	HPC/PVA-PEG/CAF	31,0	\pm 0,7	400	\pm 17	6,2	\pm 0,1	8,3	\pm 0,4	28,8	\pm 1,6					
	HPC/SA/CAF	26,7	\pm 0,6	314	\pm 19	7,6	\pm 0,7	3,1	\pm 0,6	53,1	\pm 1,6					
	HPC/MD/CAF	29,7	\pm 0,7	490	\pm 21	8,3	\pm 0,5	7,5	\pm 0,3	46,5	\pm 2,1					
	Jestivi papir 1/CAF	8,6	\pm 0,1	264	\pm 6	5,0	\pm 0,9	6,9	\pm 0,2	17,0	\pm 0,9					
	Jestivi papir 2/CAF	12,4	\pm 0,2	369	\pm 6	4,3	\pm 0,4	9,7	\pm 0,2	20,5	\pm 1,0					
Jestivi papir 3/CAF	18,6	\pm 0,2	502	\pm 7	5,2	\pm 0,3	6,1	\pm 0,4	129,3	\pm 1,4						

3D štampani ODF	HPC	20,4	±	0,4	220	±	4	6,2	±	0,1	0,8	±	0,7	50,0	±	0,9
	SA	22,3	±	1,0	137	±	9	6,1	±	0,8	0,5	±	0,3	180,0	±	10,0
	HPC/PVA-PEG	27,9	±	0,7	473	±	11	6,2	±	0,4	6,8	±	0,8	87,7	±	4,0
	HPC/SA	36,5	±	0,9	477	±	20	5,0	±	0,2	2,3	±	0,4	145,7	±	2,1
	HPC/MD	30,7	±	1,7	541	±	19	3,0	±	0,2	4,7	±	0,5	137,7	±	9,3
	HPC/CAF	30,4	±	0,1	363	±	6	6,4	±	0,1	0,4	±	0,4	20,0	±	0,4
	SA/CAF	28,3	±	1,0	352	±	5	4,9	±	0,5	0,4	±	0,1	53,7	±	5,5
	HPC/PVA-PEG/CAF	36,1	±	0,7	591	±	15	6,0	±	0,6	6,3	±	0,3	141,0	±	3,5
	HPC/SA/CAF	37,6	±	0,9	526	±	21	6,2	±	0,6	2,0	±	0,9	212,7	±	1,2
	HPC/MD/CAF	32,1	±	1,2	820	±	19	6,1	±	0,9	4,2	±	0,8	299,7	±	1,5

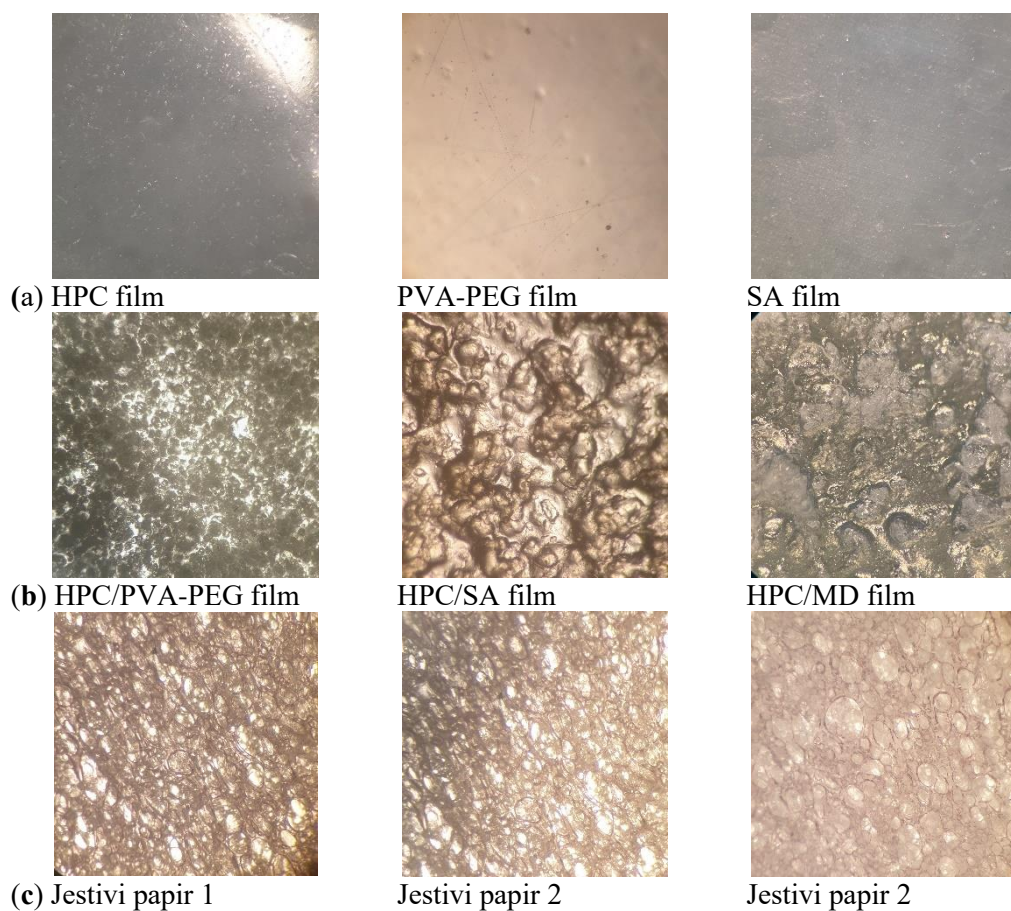
**Nazivi uzoraka odnose se na njihov sastav i to: film-formirajući polimer/dispergovani polimer/aktivna supstanca*

4.1.3. Ispitivanje morfologije površine i unutrašnje strukture

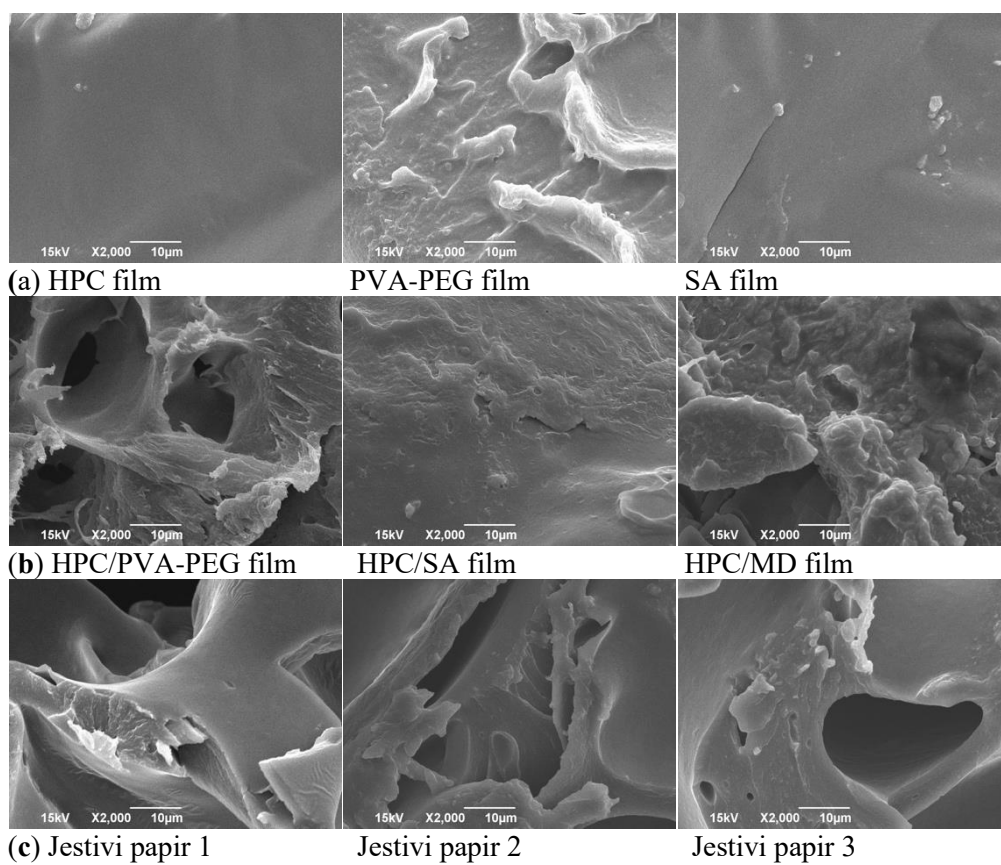
Uzorci koji se koriste kao nosači za 2D štampanje imali su mikrostrukturu koja omogućava adsorbovanje odgovarajuće količine disperzije za štampanje, a sama mikrostruktura direktno može uticati na performanse finalnog oblika (Ferreira i saradnici, 2017). Filmovi koji su korišćeni kao nosači za 2D štampanje ispitani su korišćenjem različitih mikroskopskih metoda u cilju utvrđivanja mogućnosti adsorbovanja tečne faze. Fotomikrografije dobijene korišćenjem trinokularnog mikroskopa prikazane su na Slici 18. Filmovi koji sadrže jedan film-formirajući polimer su bili transparentni, bez unutrašnje strukture, dok se na fotomikrografijama strukturiranih filmova uočavaju značajne razlike u pogledu njihove unutrašnje strukture i raspodele pora.

Otvorene pore koje omogućavaju prolaz svetlosti bile su vidljive kod uzoraka izrađenih sa hidroksipropilcelulozom i polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimerom (uzorak HPC/PVA-PEG), kao i hidroksipropilcelulozom i maltodekstrinom (uzorak HPC/MD), pri čemu je uzorak sa polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimerom imao ujednačeniju raspodelu pora (Slika 18). Takva struktura je u skladu sa relativno visokom poroznošću ovih uzoraka. Uzorak sa hidroksipropilcelulozom i natrijum-alginatom (uzorak HPC/SA) pokazao je kompaktnu unutrašnju strukturu bez providnih delova (Slika 18), što je u skladu sa niskim vrednostima za poroznost dobijenim za ovaj uzorak. Komercijalni jestivi papiri su imali ujednačenu raspodelu otvorenih pora. Pored toga, za razliku od strukturiranih filmova, kod jestivih papira uočen je intenzivan prolaz svetlosti, verovatno zbog nedostatka zatvorene donje strane koja postoji kod strukturiranih filmova.

Poprečni presek strukture odabranih uzoraka snimljen je korišćenjem skenirajućeg elektronskog mikroskopa. Odabrane fotomikrografije prikazane su na Slici 19. Uzorak koji sadrži hidroksipropilcelulozu i polietilenglikol-polivinilalkohol graft kopolimer (uzorak HPC/PVA-PEG) pokazao je ravnomerno raspoređene pore, dok su u slučaju uzorka koji sadrži hidroksipropilcelulozu i maltodekstrin (uzorak HPC/MD) uočene neravnomerno raspoređene pore, nepravilnog oblika. SEM mikrografija uzorka izrađenog sa hidroksipropilcelulozom i natrijum-alginatom (uzorak HPC/SA) dala je uvid u neporoznu strukturu sa nekoliko otvorenih pora, dok se struktura Jestivog papira 3 značajno razlikovala i bila je okarakterisana višestrukim slojevima između kojih je bio prazan prostor (Slika 19).

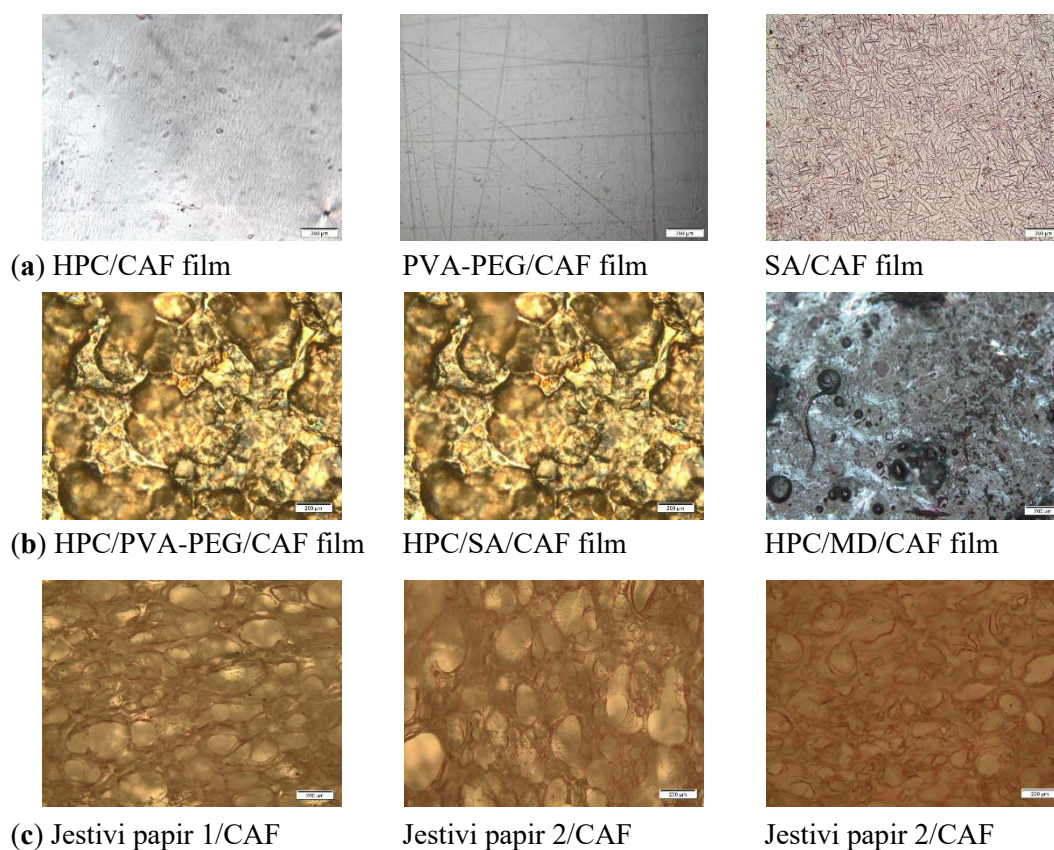


Slika 18. Mikrografije ispitivanih uzoraka dobijene korišćenjem trinokularnog mikroskopa



Slika 19. SEM mikrografije odabranih uzoraka

Fotomikrografije štampanih filmova snimljenih polarizacionim mikroskopom prikazane su na Slici 20. Dobijene fotomikrografije pružaju uvid u prisustvo kristala kofeina u obliku iglica samo kod filmova izrađenih sa natrijum-alginatom (uzorak SA/CAF), dok kristali nisu bili vidljivi kod drugih ispitivanih uzoraka. Kristalizacija kofeina na površini nosača od natrijum-alginata može biti povezana sa slabim prijanjanjem aktivne supstance na nosač za štampanje i nepreciznim doziranjem usled razmazivanja. Polimer hidroksipropilceluloza potencijalno ima sposobnost da inhibira rekristalizaciju aktivne supstance, što može objasniti zašto kristali kofeina nisu uočeni u uzorcima koji sadrže hidroksipropilcelulozu. Ovakva zapažanja u skladu su sa rezultatima koje su objavili Janßen i saradnici (2014) koji su pokazali da je hidroksipropilceluloza inhibirala rekristalizaciju rasagilin-mesilata nakon 2D štampanja. Pored toga, uočeno je da je penetracija disperzije za štampanje u porozne nosače povezana sa odsustvom rekristalizacije aktivne supstance u poređenju sa štampanjem na neporoznim nosačima, što je u skladu sa rezultatima Sandler i saradnici (2011). Može se pretpostaviti da kofein koji se nalazi inkorporiran u unutrašnju strukturu poroznog nosača neće preći u kristalno stanje. Ova pretpostavka je, takođe, u skladu sa odsustvom vidljivih kristala kod uzoraka izrađenih korišćenjem jestivih papira.



Slika 20. Mikrografije ispitivanih uzoraka dobijene metodom polarizacione mikroskopije

4.1.4. Ispitivanje poroziteta

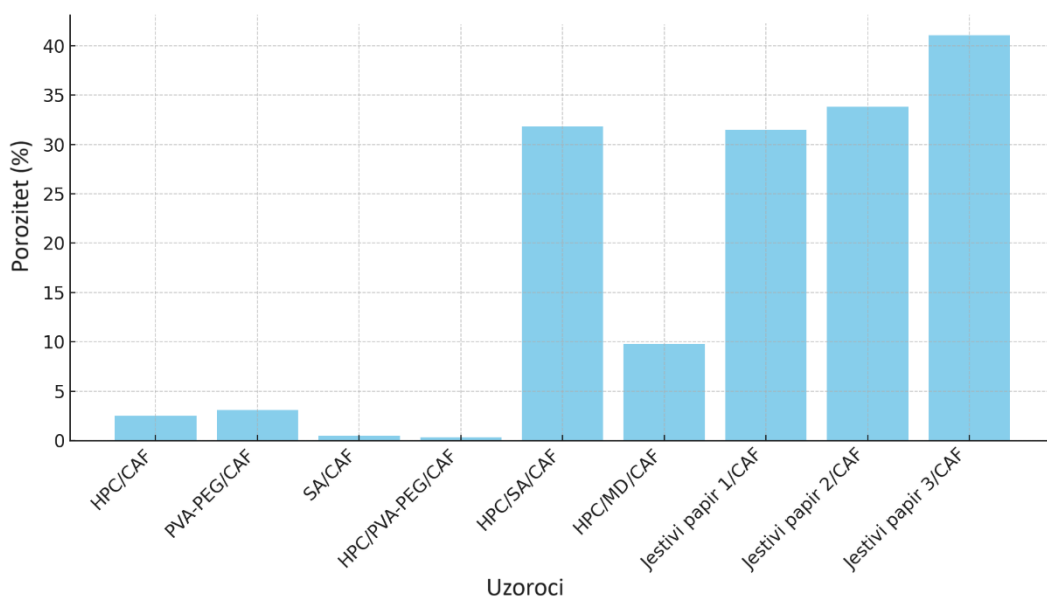
Rezultati gravimetrijskog određivanja poroziteta ispitivanih filmova su prikazani u Tabeli 6. Tanki filmovi izrađani sa jednim polimerom imali su porozitet od 0,8 do 1,8%, što ukazuje na malu sposobnost adsorbovanja tečne faze. Strukturirani oralno-disperzibilni nosači su pokazali različit porozitet, od 3% za uzorak koji je sadržao hidroksipropilcelulozu i natrijum-alginat (uzorak HPC/SA), što je vrednost bliska vrednostima određenim za tanke filmove, do preko 6%, za uzorke koji su bili izrađeni od hidroksipropilceluloze i polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimera (uzorak HPC/PVA-PEG) ili maltodekstrina (HPC/MD), što su vrednosti uporedive sa vrednostima za komercijalno dostupne nosače. Strukturirani oralno-disperzibilni film sa niskim vrednostima za porozitet (uzorak HPC/SA) je kao dispergovani polimer sadržao natrijum-alginat koji ima izraženu sposobnost bubrenja i geliranja. Polimeri polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimer ili maltodekstrin se razlikuju u odnosu na natrijum-alginat gde bubrenje i geliranje tokom izlivanja i sušenja nosača potencijalno može biti razlog za kompaktniju strukturu i niže vrednosti poroziteta (Shi i saradnici, 2014). Komercijalno dostupni jestivi papiri su imali visoke vrednosti poroziteta, od 6,1 do 9,7%.

Porozitet uzoraka koji su korišćeni kao nosači za 2D štampanje određen je i na osnovu analize slike, korišćenjem ImageJ softvera. Dobijeni rezultati prikazani su na Slici 21. Porozitet uzoraka koji su izrađeni korišćenjem jednog polimera određen na osnovu analize slike bio je veoma nizak (od 0,3 do 3,1 %) što je u skladu sa rezultatima dobijenim gravimetrijskom metodom. Vrednosti za strukturirane filmove i jestive papire, koje su bile značajno veće (do 40,1%), imale su isti trend kao i rezultati dobijeni gravimetrijskim ispitivanjem. Pokazano je da postoji visok stepen korelacije između gravimetrijski određenih i vrednosti dobijenih analizom slike ($r=0,98$) pa se analiza slike može potencijalno koristiti kao alternativa gravimetrijskom određivanju poroziteta.

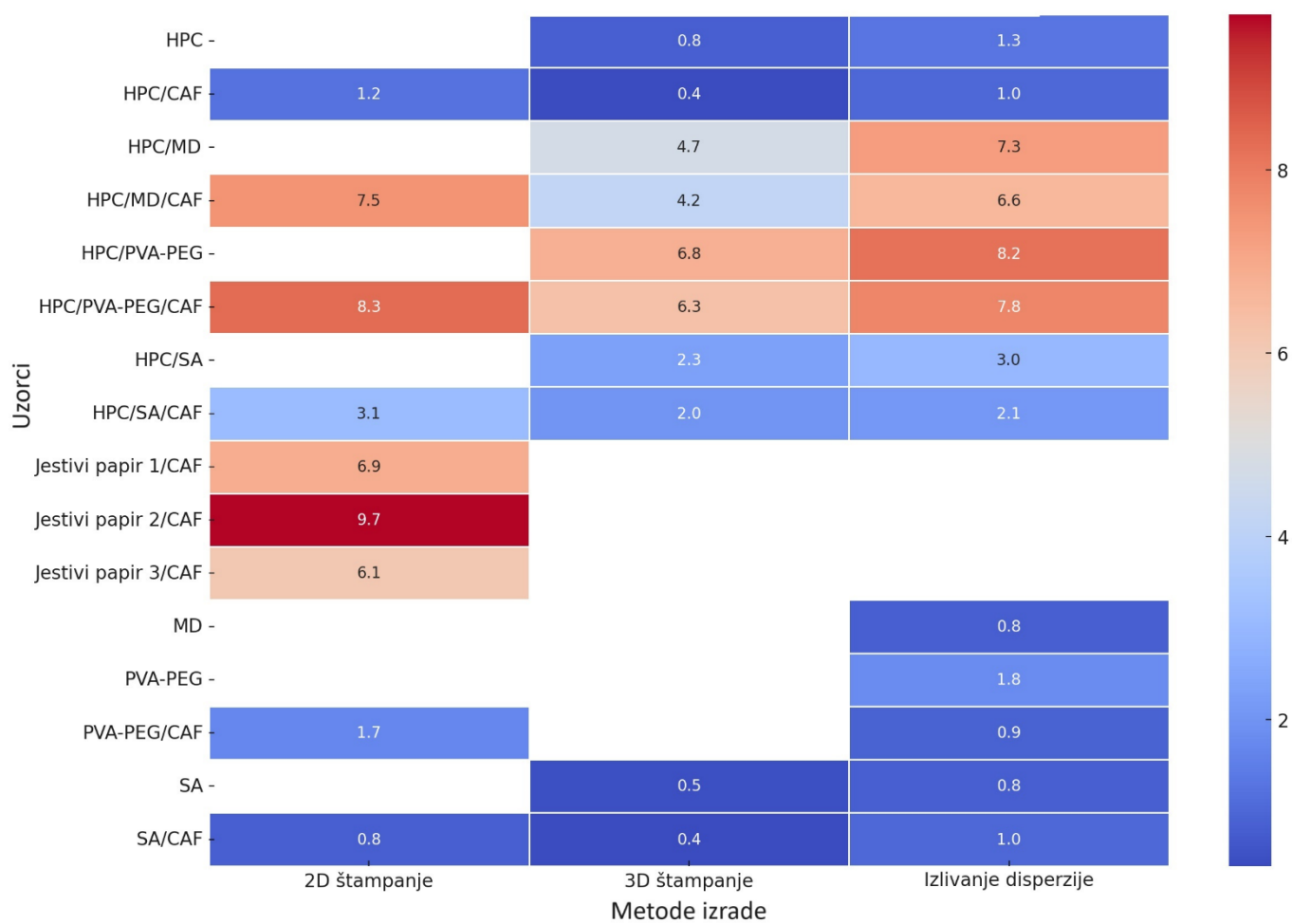
Porozitet svih ispitivanih uzoraka pokazuje visok stepen korelacije ($r=0,84$) sa masom uzoraka, pa porastom vrednosti mase rastu i vrednosti poroziteta. Takođe, najdeblji filmovi su bili i najporozniji ($r=0,95$). Dodatak dispergovanog polimera u formulaciju vodio je ka nastanku poroznijih filmova, i u slučaju uzoraka izrađenih izlivanjem disperzije i u slučaju 3D štampanih uzoraka. Dodatak kofeina kao model aktivne supstance formulacijama koje su izlivanje ili štampane korišćenjem 3D štampača imao je različite efekte na porozitet strukturiranih filmova. Kod tankih jednokomponentnih filmova, dodatak kofeina je uglavnom doveo do smanjenja poroznosti. Isti trend smanjena poroznosti nakon dodatka kofeina je uočen i kod strukturiranih filmova koji su generalno porozniji u odnosu na jednokomponentne filmove. Ovi rezultati ukazuju na potencijalne efekte kofeina na promenu mikrostrukture filmova i promene u načinu pakovanja molekula unutar strukture filma (Steiner i saradnici, 2022, Cilurzo i saradnici, 2016).

Filmovi koji su sadržali hidroksipropilcelulozu i polietilenglikol-polivinilalkohol kopolimer (uzorak HPC/PVA-PEG) ili maltodekstrin (uzorak HPC/SA) izrađeni izlivanjem disperzije bili su porozniji u odnosu na uzorke izrađene metodom 3D štampanja. Postoje značajne razlike u vrednostima poroziteta izrađenih filmova u zavisnosti od primenjene metode izrade ($p=0,030$). Na Slici 22 je grafički prikazan porozitet izrađenih uzoraka u zavisnosti od izabranog polimera za formiranje filma i primenjene metode izrade. Skala ukazuje na vrednosti poroziteta, pri čemu plave nijanse označavaju niže vrednosti, dok crvene nijanse označavaju više vrednosti poroziteta.

Porozitet filmova je od naročitog značaja u slučaju uzoraka filmova koji su korišćeni kao nosači za 2D štampanje. Veće vrednosti poroziteta mogu da ukazuju na mogućnost adsorbovanja veće količine disperzije za štampanje, a samim tim i postizanja većeg udela inkorporirane aktivne supstance.



Slika 21. Vrednosti poroziteta 2D štampanih uzoraka dobijene metodom analize slike

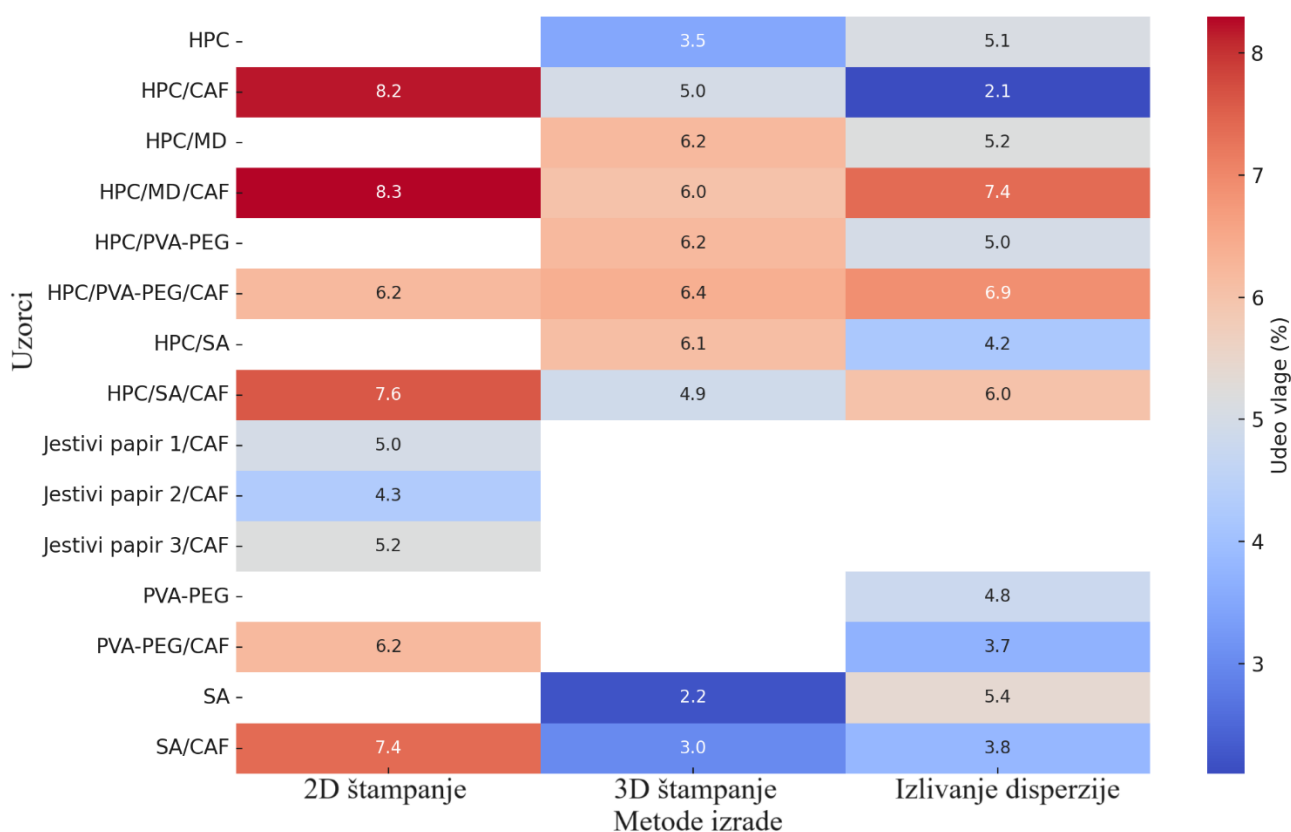


Slika 22. Uporedni prikaz poroziteta filmova u zavisnosti od sastava i metode izrade

4.1.5. Određivanje sadržaja vlage

2D štampani filmovi su imali visoke vrednosti sadržaja vlage, do 8,3% za uzorak izrađen sa hidroksipropilcelulozom i maltodekstrinom (uzorak HPC/MD), što se može objasniti načinom izrade, gde nakon sušenja placebo filmova, oni služe kao nosači disperzija pripremljenih korišćenjem vode i glicerola. 3D štampani i izliveni filmovi su imali slične vrednosti za sadržaj vlage, mada su, generalno, najniže vrednosti uočene kod 3D štampanih filmova. 3D filmovi se suše u toku izrade jer se nalaze na ploči zagrejanjoj na 40 °C, a ubrzo nakon završetka ciklusa štampanja seku i čuvaju u eksikatoru. Izliveni filmovi su izloženi ambijentalnim uslovima, a sušenje nije kontrolisano i najčešće traje duže, u poređenju sa 3D štampanom (do 24 h).

Na Slici 23 je prikazan sadržaj vlage u uzorcima, u zavisnosti od metode izrade, gde se uočavaju najniže vrednosti (plave nijanse) kod filmova izrađenih 3D štampanjem.



Slika 23. Uporedni prikaz sadržaja vlage filmova u zavisnosti od sastava i metode izrade

4.1.6. Mehanička karakterizacija

Mehanička svojstva ispitivanih uzoraka, uključujući zateznu čvrstinu, procenat elongacije, Jangov modul i kompleksni modul, prikazana su u Tabeli 7.

Tabela 8. Rezultati ispitivanja mehaničkih karakteristika uzoraka izrađenih različitim metodama izrade

Uzorci *	Zatezna čvrstina (MPa)		Procenat elongacije (%)		Jangov modul (MPa)		Kompleksni modul (MPa)	
Izliveni ODF	HPC	0,43 ± 0,01	272,91 ± 0,04	2,99 ± 0,04	0,58 ± 0,06			
	PVA-PEG	8,26 ± 0,36	21,14 ± 1,07	146,25 ± 0,07	0,73 ± 0,12			
	SA	53,63 ± 6,67	2,50 ± 0,37	3498,00 ± 173,09	90,35 ± 4,34			
	HPC/CAF	0,36 ± 0,04	201,00 ± 1,25	1,74 ± 0,21	82,31 ± 5,41			
	PVA-PEG/CAF	5,46 ± 0,27	3,16 ± 0,15	101,94 ± 10,12	50,29 ± 6,24			
	SA/CAF	30,44 ± 2,45	1,02 ± 0,10	3090,63 ± 20,15	262,63 ± 26,12			
	HPC/PVA-PEG	1,52 ± 0,16	11,31 ± 1,66	182,67 ± 8,95	433,12 ± 15,34			
	HPC/SA	1,07 ± 0,13	28,77 ± 8,43	111,86 ± 13,33	642,98 ± 16,12			
	HPC/MD	4,11 ± 0,31	11,27 ± 0,52	403,67 ± 36,18	467,63 ± 28,98			
	HPC/PVA-PEG/CAF	1,67 ± 0,14	3,17 ± 0,08	106,12 ± 0,16	151,55 ± 12,10			
	HPC/SA/CAF	0,48 ± 0,09	33,17 ± 4,02	10,27 ± 0,45	142,97 ± 1,12			
HPC/MD/CAF	2,10 ± 0,01	3,08 ± 0,01	184,94 ± 5,10	316,29 ± 5,67				
2D štampani ODF	HPC/CAF	0,38 ± 0,10	273,00 ± 0,56	5,78 ± 1,03	1,00 ± 0,03			
	PVA-PEG/CAF	9,47 ± 2,15	22,40 ± 3,11	160,14 ± 12,12	0,94 ± 0,10			
	SA/CAF	60,57 ± 9,24	2,70 ± 1,95	3548,46 ± 161,07	100,12 ± 12,10			
	HPC/PVA-PEG/CAF	7,69 ± 0,04	20,14 ± 2,18	97,01 ± 5,74	41,97 ± 1,21			
	HPC/SA/CAF	2,00 ± 0,11	25,16 ± 3,17	8,97 ± 2,04	116,68 ± 6,32			
	HPC/MD/CAF	3,78 ± 0,21	9,17 ± 0,18	398,26 ± 14,19	179,78 ± 7,52			
	Jestivi papir 1/CAF	3,81 ± 0,66	1,86 ± 0,21	300,45 ± 0,64	0,35 ± 0,06			
	Jestivi papir 2/CAF	1,14 ± 0,53	1,49 ± 0,31	105,49 ± 16,84	2,65 ± 0,07			
	Jestivi papir 3/CAF	1,66 ± 0,38	0,67 ± 0,18	290,2 ± 22,77	601,29 ± 0,08			
3D štampani ODF	HPC	3,46 ± 0,11	137,18 ± 3,27	18,50 ± 5,94	131,18 ± 10,17			
	SA	118,67 ± 11,12	2,61 ± 0,17	4722,47 ± 41,12	97,13 ± 6,15			
	HPC/PVA-PEG	2,75 ± 0,13	11,17 ± 1,23	116,23 ± 10,18	146,18 ± 12,71			
	HPC/SA	2,16 ± 0,57	58,11 ± 4,98	93,15 ± 7,85	219,24 ± 5,14			
	HPC/MD	1,44 ± 0,03	4,62 ± 1,21	300,01 ± 20,14	298,15 ± 12,54			
	HPC/CAF	1,73 ± 0,15	108,47 ± 6,18	38,65 ± 2,15	136,59 ± 2,18			
	SA/CAF	24,82 ± 0,66	0,84 ± 0,01	2710,67 ± 35,17	278,16 ± 4,13			
	HPC/PVA-PEG/CAF	2,07 ± 0,53	3,85 ± 0,04	115,80 ± 5,84	290,15 ± 7,18			
	HPC/SA/CAF	1,73 ± 0,08	46,88 ± 1,45	95,83 ± 3,38	268,18 ± 2,17			
	HPC/MD/CAF	3,25 ± 0,38	3,08 ± 0,87	331,64 ± 2,15	149,68 ± 3,47			

*Nazivi uzoraka odnose se na njihov sastav film-formirajući polimer/dispergovani polimer/aktivna supstanca

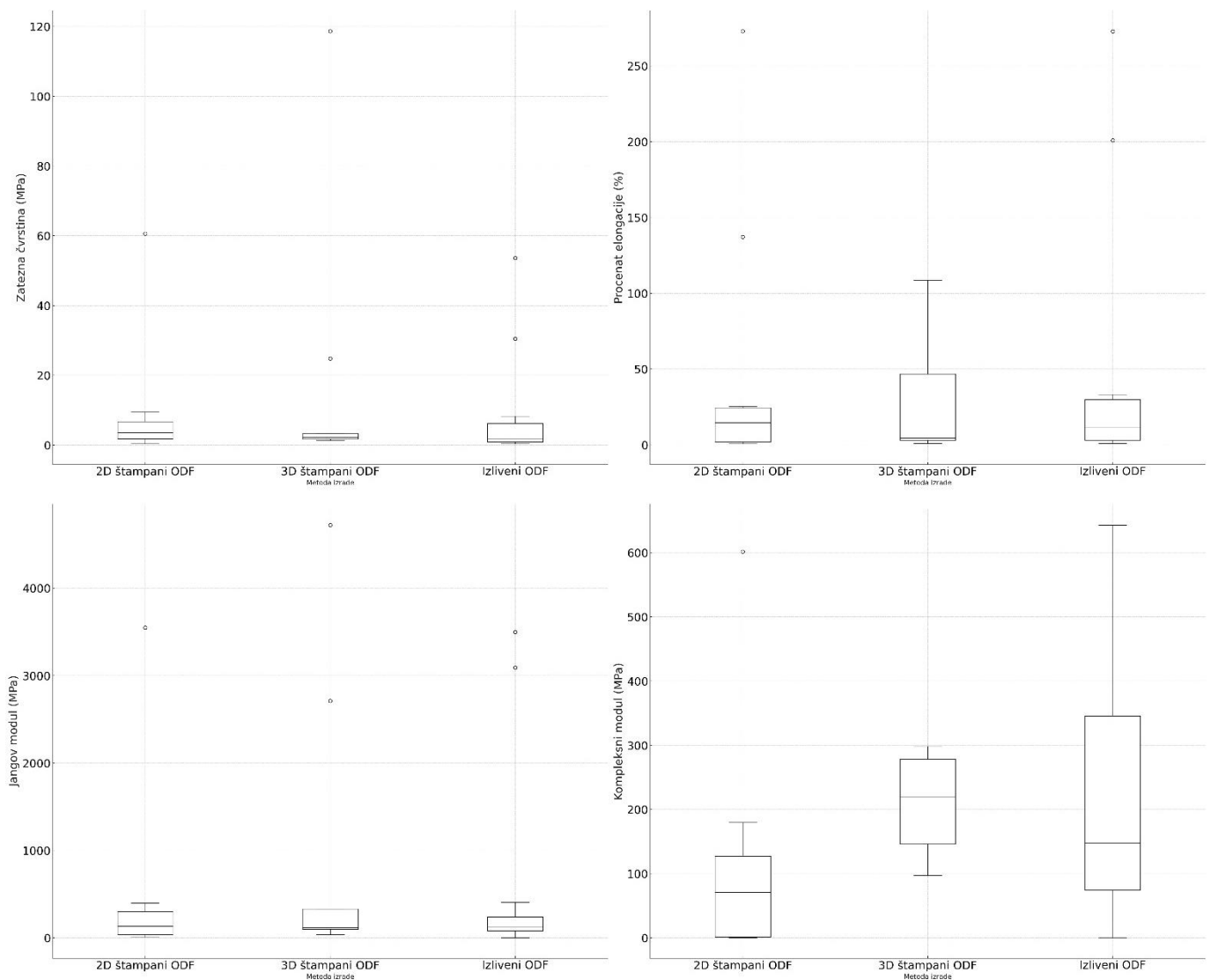
Odabir film-formirajućeg polimera ima bitnu ulogu kada su u pitanju mehaničke karakteristike dobijenog filma. Filmovi izrađeni sa natrijum-alginatom imali su najveće vrednosti zatezne čvrstine, Jangovog i kompleksnog modula, bez obzira na metodu izrade. Ovi rezultati ukazuju da su uzorci izrađeni sa natrijum-alginatom kao film-formirajućim polimerom bili izrazito kruti i da može doći do problema prilikom rukovanja ovim uzorcima zbog pucanja. Kod uzoraka gde je hidroksipropilceluloza jedini film-formirajući polimer uočene su visoke vrednosti procenta elongacije, za razliku od niskih vrednosti Jangovog modula. Filmovi izrađeni sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, imali su umeren procenat elongacije, odnosno, u poređenju sa filmovima izrađenim korišćenjem drugih polimera, bili su fleksibilni.

U Tabeli 8 je prikazana matrica korelacije koja ukazuje da postoji visok stepen pozitivne korelaciju između Jangovog modula i zatezne čvrstine, što ukazuje da su čvrsti filmovi imali i krutu strukturu. Negativna korelacija između čvrstine i procenta elongacije postoji, ali nije značajna.

Kompleksni modul nije imao visok stepen korelacije sa ostalim parametrima mehaničke karakterizacije. Potencijalni razlog za to može biti razlika u načinu merenja ovih parametara, kao i činjenica da oni ukazuju na različite aspekte strukture i otpornosti filma. Kompleksni modul se određuje primenom torziona sile na celu površinu uzorka, dok se za ostale parametre mehaničke karakterizacije uzorci uniaksijalno istežu primenom tenziona sile. Kompleksni modul odražava interakcije unutar strukture filma, dok ostali parametri odražavaju otpornost filma na istezanje (Takeuchi i saradnici, 2020).

Tabela 9. Matrica korelacije mehaničkih karakteristika uzoraka

	Zatezna čvrstina (MPa)	Procenat elongacije (%)	Jangov modul (MPa)	Kompleksni modul (MPa)
Zatezna čvrstina (MPa)	1,00	-0,23	0,93	-0,15
Procenat elongacije (%)	-0,23	1,00	-0,28	-0,31
Jangov modul (MPa)	0,93	-0,28	1,00	-0,05
Kompleksni modul (MPa)	-0,15	-0,31	-0,05	1,00

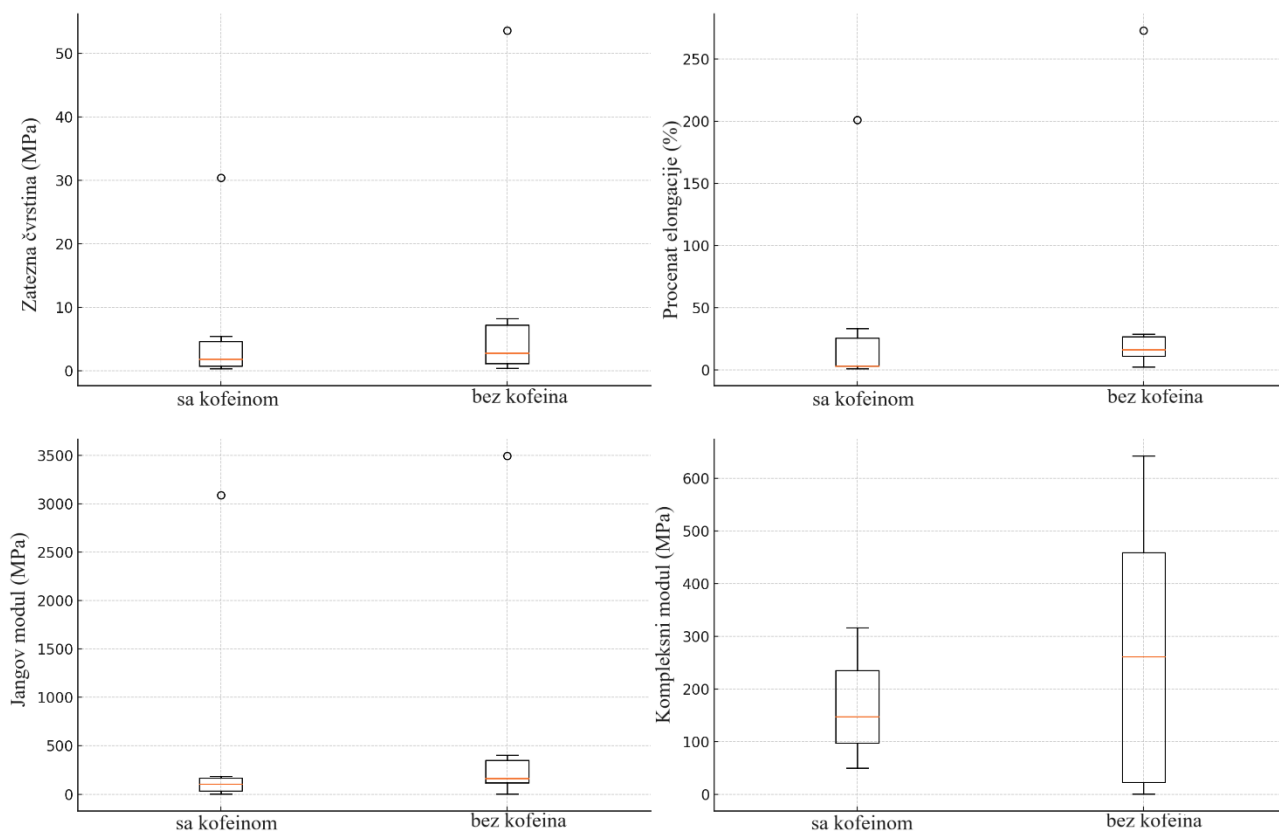


Slika 24. Opseg vrednosti parametara mehaničke karakterizacije za uzorke izrađene različitim metodama

Na Slici 24 su prikazani opsezi vrednosti parametara mehaničke karakterizacije u zavisnosti od primenjene metode izrade. Prikazani rezultati mehaničke karakterizacije pokazali su da postoji uočljiva razlika u zateznoj čvrstini između uzoraka izrađenih različitim metodama. Izliveni i 2D štampani filmovi imaju široke opsege vrednosti, dok su one kod 3D štampanih ODF generalno niže. Vrednosti procenta elongacije, Jangovog i kompleksnog modula su varijabilne za izlivenne filmove. Ispitivani uzorci nisu pokazali veliku fleksibilnost, što se odražava kroz relativno niske vrednosti procenta elongacije, osim u slučajevima gde je hidroksipropilceluloza korišćen kao jedini polimer koji formira film. Kompleksni modul je visoki kod izlivenih filmova, a vrednosti opadaju kod uzoraka dobijenih 3D štampanjem, do najnižih vrednosti za uzorke dobijene 2D štampanjem.

4.1.6.1. Mehanička karakterizacija uzoraka izrađenih izlivanjem disperzije

Izliveni filmovi su imali opseg vrednosti zatezne čvrstine od 0,36 do 53,63 MPa (Tabela 7). Uzorci sa visokim vrednostima zatezne čvrstine su bili i krtiji što se oslikava kroz visoke vrednosti Jangovog modula. Postoji negativna korelacija zatezne čvrstine i Jangovog modula sa procentom elongacije koja ukazuje da fleksibilni filmovi nisu bili čvrsti i krti. Dodatak kofeina u formulaciju uticao je na formiranje filmova sa nižim vrednostima zatezne čvrstine i Jangovog modula u odnosu na placebo uzorke. Ali, filmovi sa kofeinom su bili i nešto fleksibilniji. Kompleksni modul se menjao sa inkorporiranjem kofeina u formulaciju, odnosno došlo je do smanjenja ili povećanja vrednosti kod različitih uzoraka. Kod strukturiranih filmova, izrađenih izlivanjem i 3D štampanjem, uzorci sa kofeinom su imali niže vrednosti kompleksnog modula u odnosu na placebo uzorke istog sastava. Kod jednokomponentnih filmova, izliveni filmovi sa kofeinom su imali veće vrednosti, dok su 3D štampani filmovi imali niže vrednosti kompleksnog modula. To sugeriše da kofein stupa u interakciju sa ostalim komponentama filma na način koji menja njegovu mikrostrukturu. Ove interakcije mogu uključivati formiranje novih veza ili promene u postojećim, što vodi ka različitim mehaničkim svojstvima. Na primer, kofein može formirati vodonične veze sa polimerima u filmu, što može povećati ili smanjiti krtost filma u zavisnosti od formulacije (Vlad i saradnici, 2023). Na Slici 25 su prikazani opsezi vrednosti parametara mehaničke karakterizacije za placebo uzorke i uzorke sa kofeinom kao model aktivnom supstancom.



Slika 25. Procena uticaja dodatka kofeina na mehaničke karakteristike uzoraka izrađenih metodom izlivanja disperzije

4.1.6.2. Mehanička karakterizacija uzoraka dobijenih 2D štampanjem

Kod uzoraka koji su korišćeni kao nosači za 2D štampanje nije došlo do značajnih promena u mehaničkim karakteristikama nakon nanošenja disperzije za štampanje. Iz dobijenih rezultata se uočava da su najveću vrednost procenta elongacije imali filmovi koji su izrađeni sa hidroksipropilcelulozom kao jedinim film-formirajućim polimerom. Iako je određeni nivo fleksibilnosti potreban da bi nosač mogao da se savija kada prolazi kroz štampač, prekomerna fleksibilnost može izazvati istežanje uzorka što dovodi do nepreciznog nanošenja tečne faze prilikom štampanja (Thabet i saradnici, 2018). Suprotno tome, niske vrednosti procenta elongacije uočene su kod uzoraka izrađenih sa natrijum-alginatom, kao i kod svih jestivih papira, što ukazuje na mogućnost pucanja uzoraka zbog izrazite krтости, tokom savijanja. Vrednosti procenta elongacije za uzorke izrađene sa hidroksipropilcelulozom, dispergovanim polivinil-polietilneglikol kopolimerom ili natrijum-alginatom bile su uporedive, dok su uzorci izrađeni sa hidroksipropilcelulozom, dispergovanim maltodekstrinom pokazali nešto manju fleksibilnost. Dodatak dispergovanog polimera vodio je ka smanjenu fleksibilnosti nosača i povoljnijim osobinama za prolazak kroz štampač, što je podrazumevalo da ne dolazi do plastične deformacije i trajnog istežanja uzorka zbog pritiska koji se vrši valjcima štampača. Dobijene vrednosti ukazuju da strukturirani filmovi mogu da izdrže savijanje tokom prolaska kroz inkdžet štampač, bez negativnih efekata na preciznost nanošenja disperzije za štampanje. Jestivi papiri su imali niske vrednosti procenta elongacije što potencijalno može da vodi ka problemu štampanja u više ciklusa, jer je krta struktura sklona pucanju tokom savijanja.

Veće vrednosti zatezne čvrstine su pogodnije kako bi se izbeglo cepanje usled konstantnog mehaničkog stresa izazvanog prolaskom filmova ispod valjaka štampača. Visoka fleksibilnost uzorka izrađenog sa hidroksipropilcelulozom bila je praćena nižom mehaničkom otpornošću.

Uzorak izrađen korišćenjem natrijum-alginata pokazao je izraženu krtost i čvrstinu, pa je vrednost zatezne čvrstina bila mnogo veća u poređenju sa vrednostima kod ostalih ispitivanih uzoraka, što bi tokom ponovljenih ciklusa štampanja moglo izazvati probleme kao što su pucanje filma i njegovo zaglavljivanje između valjaka štampača. Uzorci koji su sadržali hidroksipropilcelulozu kao osnovni film-formirajući polimer i dispergovani polimer na površini, su bili veoma fleksibilni. Filmovi koji su bili izrađeni korišćenjem drugih polimera su bili veoma krti. Istraživanja su pokazala da hidroksipropilceluloza u kombinaciji sa drugim komponentama može poboljšati fleksibilnost filmova (Anjireddy i Karpagam, 2020).

Komercijalno dostupni jestivi papiri su imali niže vrednosti zatezne čvrstine, što je u skladu sa podacima iz literature (Vakili i saradnici, 2016). Kod ovih uzoraka uočen je visok stepen pozitivne korelacije između vrednosti Jangovog modula i zatezne čvrstine ($r=0,98$), što ukazuje na to da su mehanički otporniji nosači takođe krtiji. Jangov modul predstavlja parametar koji može služiti kao pouzdan indikator izdržljivost nosača tokom štampanja i daljeg rukovanja. Dobijeni rezultati su pokazali da su ispitivani nosači imali različite vrednosti Jangovog modula, odnosno da je njihova krtost bila raznolika u zavisnosti od karakteristika film-formirajućeg polimera. Uzorci izrađeni samo sa hidroksipropilcelulozom kao film-formirajućim polimerom su imali najnižu vrednost za Jangov modul (5,78 MPa), dok je kod uzoraka izrađenih sa natrijum-alginatom Jangov modul bio najveći (3548 MPa), što je bilo u skladu sa ostalim ispitivanim mehaničkim svojstvima. Prisustvo maltodekstrina u uzorku može biti povezano sa povećanom čvrstinom i krtošću filma, bez uticaja na fleksibilnost filma kao što je diskutovano od strane Cilurzo i saradnika (2008). Prema prikazanim rezultatima, svi ispitivani uzorci, osim uzorci sa natrijum-alginatom kao film-formirajućim polimerom, imali su vrednosti Jangovog modula u skladu sa literatunim preporukama, tj. niže od 430 MPa (Visser i saradnici, 2015a). Uzorci koji imaju veći udeo čvrstih supstanci u formulaciji pokazali su i veće vrednosti kompleksnog modula, kao rezultat interakcije čestica i rigidnije strukture. Ovakvi rezultati u skladu su sa rezultatima objavljenim u literaturi (Lippacher i saradnici, 2004, Drašković i saradnici, 2020). Niske vrednosti kompleksnog modula određene za uzorke sa hidroskipropilcelulozom i polivinilalkohol-polierilenglikol kopolimerom kao film-formirajućim polimerom ukazuju na veću fleksibilnost, dok bi najviša vrednost kompleksnog modula uočena kod uzoraka u kojima je dispergovani polimer bio natrijum-alginat mogla biti povezana sa krtijom i manje fleksibilnom strukturom. Iako su vrednosti Jangovog modula za jestive filmove bile uporedive, jestivi film 3 imao je veoma visoku vrednost kompleksnog modula, verovatno zbog veće debljine i složenije unutrašnje strukture.

S ciljem uporedne evaluacije mehaničkih karakteristika ispitivanih nosača primenjen je ANOVA test. U Tabeli 9 prikazani su rezultati koji ukazuju da postoji statistički značajna razlika između filmova sa jednim polimerom, dispergovanim drugim polimerom i jestivim papirima, kada su u pitanju procenat elongacije, zatezna čvrstina i Jangovog modul, dok za kompleksni modul ne postoji statistički značajna razlika između nosača.

Tabela 10. ANOVA analiza mehaničkih osobina različitih nosača

Parametri mehaničke karakterizacije	F	p
Procenat elongacije (%)	11,74	< 0,01
Zatezna čvrstina (MPa)	2,89	< 0,05
Jangov modul (MPa)	2,65	< 0,05
Kompleksni modul (MPa)	1,63	> 0,05

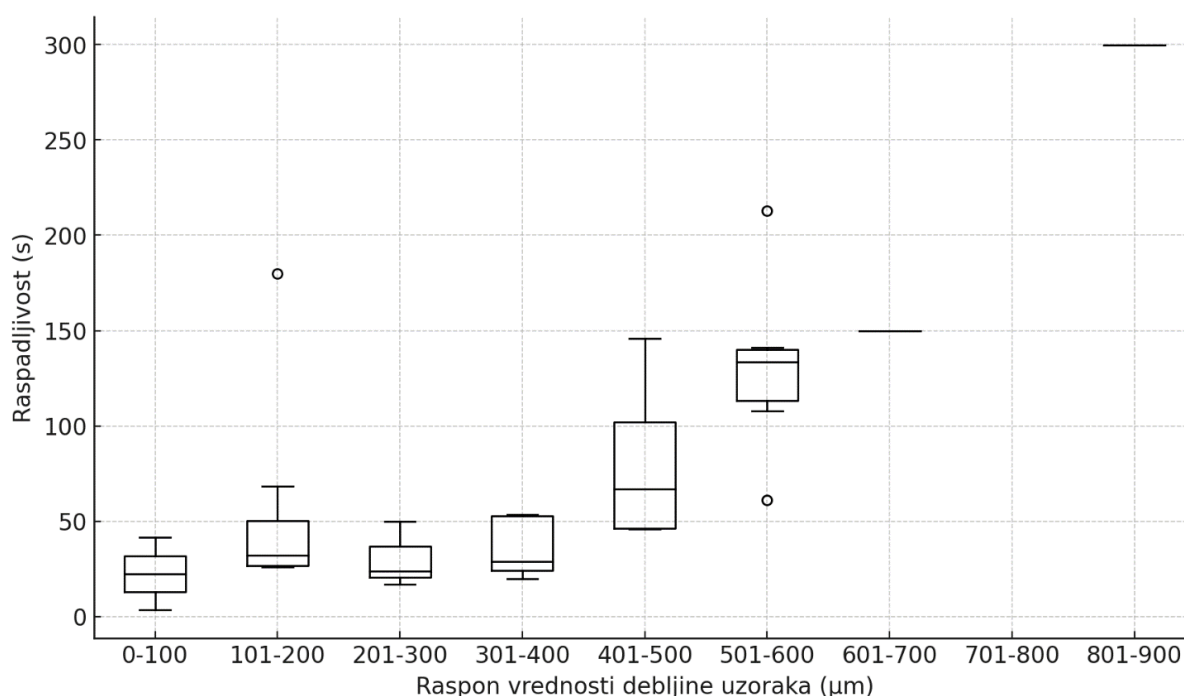
4.1.6.3. Mehanička karakterizacija uzoraka izrađanih 3D štampanjem

3D štampani filmovi, kao i filmovi izrađeni drugim metodama izrade, imali su visok stepen korelacije između zatezne čvrstine i Jangovog modula. Kompleksni modul je imao umerenu negativnu korelaciju sa zateznom čvrstinom ($r=-0,419$) što ukazuje da u određenom stepenu čvršći filmovi imaju niže vrednosti kompleksnog modula. Visok procenat elongacije je uočen kod filmova izrađenih sa hidroksipropilcelulozom što je stvaralo probleme prilikom odvajanja filmova sa ploče štampača, pa se ove vrednosti mogu smatrati nepoželjnim kod 3D štampanih uzoraka. Vrednosti zatezne čvrstine su bile uglavnom niske kod uzoraka izrađenih metodom 3D štampanja, a dodatak dispergovanog polimera nije pokazao značajan efekat na čvrstinu izrađenih filmova. Fleksibilnost ovih uzoraka je bila manja u poređenju sa uzorcima izrađenim samo sa hidroksipropilcelulozom, što je olakšalo rukovanje i uklanjanje filma sa ploče štampača. Dispergovani polimeri su dodatno doprineli formiranju krutih uzoraka, što se odražava u visokim vrednostima za Jangov modul. Dodatak kofeina u disperziju za štampanje je uglavnom praćen nižim vrednostima zatezne čvrstine, procenta elongacije i Jangovog modula, ali većim vrednostima kompleksnog modula, mada postoji velika varijabilnost rezultata. Dodati kofein je uticao na smanjenje fleksibilnosti filmova u odnosu na placebo uzorke, ali je procenat dodatog kofeina bio mali u odnosu na procenat dodatih dispergovanih polimera, pa je i efekat manje izražen u odnosu na efekat dodatka polimera. Nizak udeo kofeina u formulaciji može biti razlog zašto razlika u mehaničkim karakteristikama nije statistički značajana (p je manje od 0,05 za sve parametre) u odnosu na placebo uzorke. Uzroci izrađeni sa natrijum-alginatom su bili kruti i čvrsti, ali je kofein imao izražen efekat u slučaju ovog polimera i dodatak kofeina doveo do formiranja manje krutih filmova pa je vrednost Jangovog modula bila 2710 MPa u odnosu na placebo uzorak gde je vrednost bila 4722 MPa. Analizirani filmovi dobijeni 3D štampanjem formulacija sa natrijum-alginatom kao dodatnim dispergovanim polimerom nisu pokazali iste mehaničke karakteristike u smislu krtosti i čvrstine kao filmovi gde je natrijum-alginat korišćen kao jedini polimer za formiranje filma. Manje izražena krtost i čvrstina se potencijalno mogu objasniti time što kod filmova gde je natrijum-alginat korišćen kao film-formirajući polimer, polimerna mreža je gusta i bolje organizovana, u odnosu na dispergovani natrijum-alginat, gde dolazi do bubrenja, ali ne do formiranja čvrstih veza između polimernih lanaca (Liu i saradnici, 2017).

4.1.7. Ispitivanje raspadljivosti

Rezultati ispitivanja raspadljivosti ispitivanih filmova su prikazani u Tabeli 6. 2D štampani izrađeni filmovi su, generalno, imali kraće vreme dezintegracije, od 27 do 47 s. Pet ciklusa štampanja nije imalo značajnih efekata na raspadljivost uzoraka, jer su vremena nepromenjena u poređenju sa placebo nosačima. Filmovi izrađeni sa maltrodekstrinom (uzorak MD) se gotovo trenutno raspadaju (za oko 3s), te nisu bili pogodni kao nosači za inkdžet štampanje s obzirom na brzu dezintegraciju pri kontaktu sa disperzijom za štampanje. Kod 3D štampanih filmova je uočena najveća varijabilnost i širi opseg vrednosti raspadljivosti (od 20 do 300 s). Filmovi dobijeni izlivanjem disperzija su imali medijanu raspadljivosti oko 42 s. Jednokomponentni filmovi izrađeni sa hidroksipropilcelulozom su imali slične vrednosti raspadljivosti, bez obzira na metodu izrade. Dodatak aktivne supstance nije u velikoj meri uticao na raspadljivost, dok je dispergovanje dodatnog polimera vodilo ka produženom vremenu dezintegracije ispitivanih filmova bez obzira na primenjenu metodu izrade. Kada je reč o komercijalno dostupnim jestivim papirima, uzorci tipa 1 i 2 su se raspadali brzo (17,0 s i 20,5 s), dok je kod tipa 3 uočeno duže vreme raspadanja (300 s). Raspadljivost uzoraka pokazuje visok stepen korelacije sa masom i debljinom uzoraka, sa koeficijentom korelacije $r=0,721$. S druge strane, poroznost i sadržaj vlage nisu imali značajnu korelaciju sa raspadljivošću, sa koeficijentima korelacije od 0,303 i 0,112, redom. Ovi podaci sugerišu da masa i debljina ODF mogu da ukažu na raspadljivost uzoraka. Nasuprot tome, poroznost i sadržaj vlage nisu značajni prediktori raspadljivosti.

Postoji očigledan trend da filmovi većih debljina generalno imaju i veće vrednosti raspadljivosti. Ovaj trend se posebno uočava kod filmova čija debljina prelazi 300 μm . Kod filmova dobijenih izlivanjem disperzija, raspadljivost je u okvirima koji odgovaraju zahtevima za oralno-disperzibilne farmaceutske oblike (kraće od 180 s), pri čemu samo filmovi čija je debljina preko 500 μm imaju raspadljivost preko 100 s. Jestivi papiri 1 i 2 imaju kratka vremena raspadanja (oko 20 s) iako su generalno većih debljina (preko 250 μm). Najduža vremena raspadanja su uočena kod filmova dobijenih 3D štampanjem, gde su uzorci imali najveće vrednosti za debljinu. Na Slici 22 je prikazana distribucija vrednosti raspadljivosti ispitivanih uzoraka (zbirni rezultati za uzorke izrađene primenom različitih metoda). Uzorci debljine do 100 μm imaju niske vrednosti za raspadljivost i malu varijabilnost. Uzorci debljine od 101 do 400 μm pokazuju duže vremena dezintegracije, ali su rezultati generalno praćeni i većim varijacijama. Kod uzoraka debljine preko 501 μm trend porasta raspadljivosti se nastavlja, uz veliku varijabilnost. Linearnom regresijom moguće je kvantifikovati efekat debljine na raspadljivost. Kod linearne regresije vrednost R^2 je bila 0,523, što znači da oko 52,3% varijacija u raspadljivosti mogu biti objašnjene pomoću regresionog modela. Kao statistički značajan atribut, debljina je imala koeficijent 0,281 što je ukazivalo da je svako povećanje od 1 μm u debljini povezano sa povećanjem vremena potrebnog da se uzorak raspadne za 0,281 s.



Slika 26. Raspadljivost ispitivanih uzoraka u zavisnosti od raspona debljine filmova

4.1.8. Određivanje količine inkorporirane aktivne supstance

U Tabeli 10 su prikazani rezultati određivanja količine inkorporirane aktivne supstance u ispitivanim uzorcima. U slučaju filmova dobijenih izlivanjem, nisu uočene velike varijacije u pogledu količine inkorporiranog kofeina kao izabrane model aktivne supstance. Uzorci u kojima je kofein bio potpuno rastvoren (uzorci sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom (PVA-PEG/CAF) i natrijum-alginatom (SA/CAF) kao film-formirajućim polimerima) sadrže nešto manju količinu kofeina u odnosu na uzorke u kojima je kofein delimično suspendovan. Ova razlika može se objasniti različitim mehanizmima migracije i taloženja supstanci tokom sušenja filma.

Kada se kofein rastvara, on je homogeno raspoređen u izlivenoj disperziji, što dovodi do ravnomernog rasprostriranja disperzije u kalupu, ali i potencijalno manjeg ukupnog sadržaja zbog

veće mobilnosti molekula rastvorene supstance i kretanja ka ivicama posude tokom sušenja. S druge strane, kada je kofein prisutan u obliku sitnih nerastvorenih čestica koje su manje sklone migraciji tokom sušenja, dolazi do veće koncentracije u centralnom delu filma. Suspendovane čestice imaju manju tendenciju da migriraju ka ivicama kalupa.

Tabela 11. Rezultati određivanja količine inkorporiranog kofeina u uzorcima

Metoda izrade	Uzorci prema sastavu	Količina aktivne supstance (mg)		
Izliveni ODF	HPC/CAF	19,7	±	0,1
	PVA-PEG/CAF	17,3	±	0,1
	SA/CAF	16,4	±	0,9
	HPC/PVA-PEG/CAF	27,4	±	0,7
	HPC/SA/CAF	24,2	±	1,0
	HPC/MD/CAF	23,5	±	0,8
2D štampani ODF	HPC/CAF	0,20	±	0,0
	PVA-PEG/CAF	0,18	±	0,0
	SA/CAF	0,05	±	0,0
	HPC/PVA-PEG/CAF	0,44	±	0,0
	HPC/SA/CAF	0,98	±	0,0
	HPC/MD/CAF	0,29	±	0,0
	Jestivi papir 1/CAF	0,22	±	0,0
	Jestivi papir 2/CAF	0,33	±	0,0
	Jestivi papir 3/CAF	0,15	±	0,0
3D štampani ODF	HPC/CAF	25,0	±	0,6
	SA/CAF	25,5	±	2,2
	HPC/PVA-PEG/CAF	30,1	±	2,9
	HPC/SA/CAF	27,4	±	3,9
	HPC/MD/CAF	25,9	±	3,7

Strukturirani filmovi su imali su veću količinu inkorporiranog kofeina, što se, takođe, može objasniti usporenom migracijom supstance ka ivicama kalupa. U ovim filmovima postoji veći udeo suspendovanih čvrstih supstanci nakon izlivanja disperzije, koje se brže talože. Ove supstance, uključujući dispergovani kofein, ostaju koncentrisane u sredini filma, što vodi ka većoj ukupnoj količini aktivne supstance. Još jedan faktor koji može da utiče na količinu kofeina je ponašanje polimera tokom sušenja. Sečenje filmova nakon sušenja može predstavljati problem kada je sadržaj aktivne supstance u pitanju, zbog različitog ponašanja polimera i tendencije da migriraju ka ivicama posude, pri čemu se ivice sečenjem uklanjaju (Quan i saradnici, 2020).

Količina inkorporirane aktivne supstance u 2D štampanim uzorcima je određena nakon pet ciklusa nanošenja disperzije za štampanje i kretala se od 54,2 µg kod uzoraka sa natrijum-alginatom do 437,1 µg kod uzoraka izrađenih sa hidroksipropilcelulozom i suspendovanim polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom. Uzorci sa jednim film-formirajućim polimerom su sadržali veoma male količine inkorporirane aktivne supstance, što se može objasniti niskom poroznošću, tako da se aktivna supstanca nalazi samo na površini filma. Kod strukturiranih filmova uočava se veća količina inkorporirane aktivne supstance, što je u skladu sa rezultatima koji su ukazali na visoku poroznost i

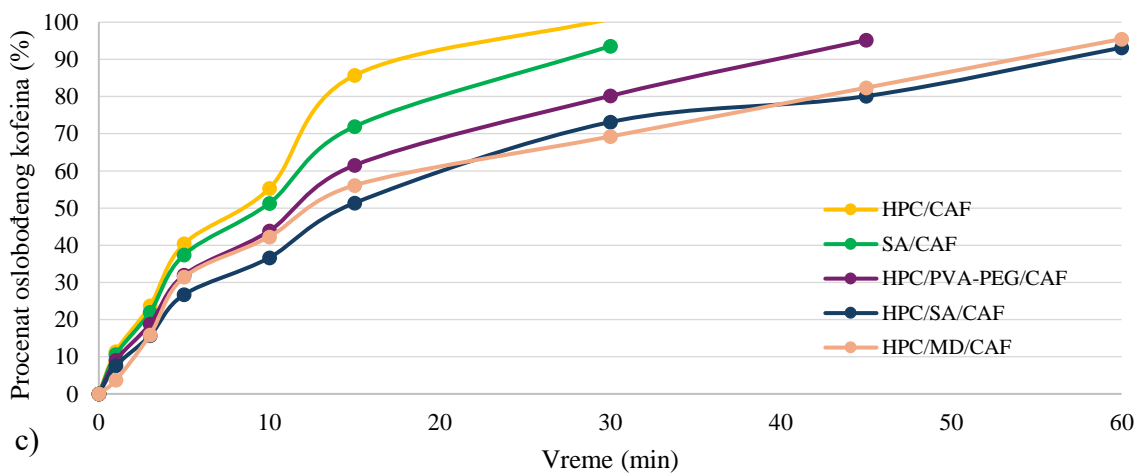
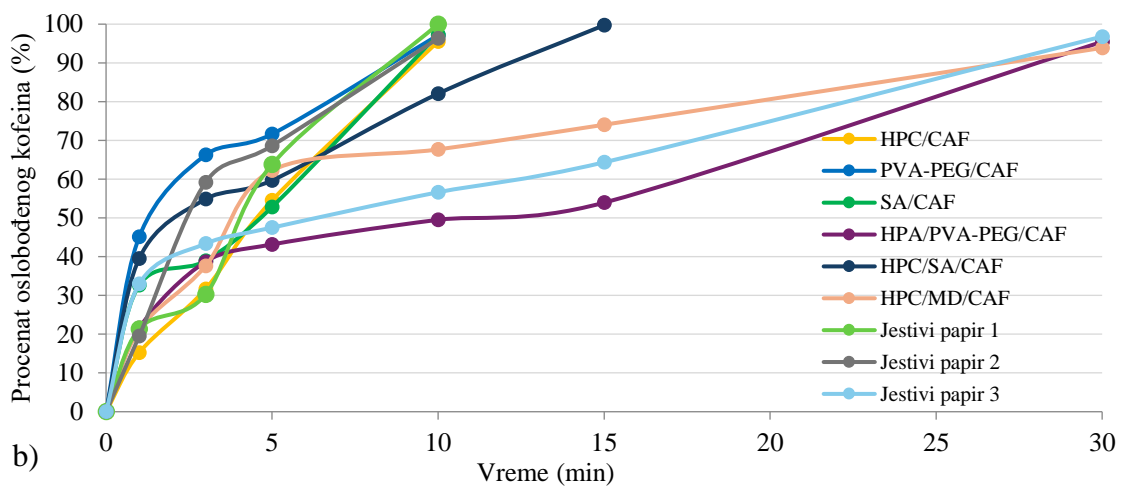
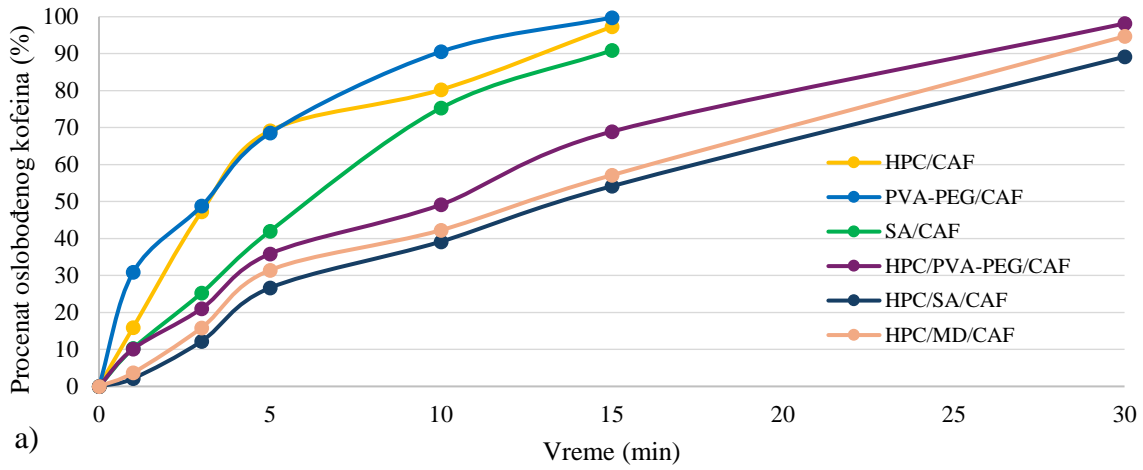
uniformnu distribuciju otvorenih pora. Uočava se da porozitet utiče na količinu inkorporirane aktivne supstance u uzorcima, tako da uzorak sa hidroksipropilcelulozom i dispergovanim polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom (HPC/PVA-PEG) ima najpovoljnije karakteristike kada je u pitanju mogućnost zadržavanja veće količine disperzije za štampanje, a time i veće količine aktivne supstance.

Kod filmova dobijenih 3D štamptom količina aktivne supstance je veća u odnosu na uzorke dobijene drugim metodama izrade. Uzorci su štampani na ploču štampača i nije bilo naknadnog sečenja, cela količina aktivne supstance iz odštampane disperzije je deo finalnog oblika, a brzo sušenje pri kontaktu sa pločom sprečava migraciju disperzije. Visok udeo suspendovanih supstanci je vodio ka taloženju u mlaznici štampača, pa se nešto veća varijabilnost kod uzoraka izrađenih 3D štamptom može povezati sa praktičnim problemima u vezi sa postupkom izrade uzoraka.

4.1.9. Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance

Brzina oslobađanja kofeina iz ispitivanih uzoraka dobijenih različitim metodama izrade je prikazana na Slici 27. Ispitivanje je izvedeno pod uslovima koji simuliraju uslove u usnoj duplji, a agitacija je bila manje intenzivna nego što je to slučaj u standardnoj aparaturi sa rotirajućom lopaticom ili korpicom. Kod uzoraka dobijenih izlivanjem disperzije, više od 85% kofeina je oslobođeno nakon 15 minuta za uzorke filmova sa jednim film-formirajućim polimerom, dok je kod strukturiranih filmova vreme bilo duže i više od 85% kofeina je oslobođeno nakon 30 minuta. Duže vreme raspadanja kao i kompleksnija unutrašnja struktura mogu biti razlog za produženo vreme oslobađanja, iako je u oba slučaja oslobađanje brzo. Kod 2D štampanih filmova ne postoji značajna razlike u brzini oslobađanja aktivne supstance iz ispitivanih uzoraka. Kofein se dominantno zadržavao na površini nosača, tako da je dolazilo do brzog rastvaranja neposredno nakon kontakta sa medijumom. Više od 85% kofeina je oslobođeno za 10 minuta iz svih ispitivanih filmova, iako su se značajno razlikovali po strukturi, debljini i poroznosti. Jestivi papir 3 je imao najveću debljinu, pa se kofein nešto sporije oslobađao, što može da bude uzrokovano i postojanjem više slojeva unutar strukture i potencijalnim zadržavanjem aktivne supstance između slojeva. Nešto sporije oslobađanje uočeno je kod uzoraka sa hidroksipropilcelulozom i dispergovanim polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, gde se više od 85% aktivne supstance oslobodilo za 30 minuta. 3D štampani uzorci su pokazali duže vreme oslobađanja u odnosu na uzorke dobijene izlivanjem ili 2D štampanjem. Kod jednokomponentnih ODF sa hidroksipropilcelulozom i natrijum-alginatom vreme za koje se oslobodi više od 85% kofeina bilo je uporedivo kod svih metoda izrade (15-30 minuta). Međutim, kod strukturiranih filmova, više od 85% kofeina je oslobođeno nakon 45 do 60 minuta. Ova brzina oslobađanja može se objasniti dužim raspadaanjem filmova u poređenju sa ostalim uzorcima. Uz duže raspadaanje, mala agitaciji tokom ispitivanja može da vodi ka sporijem oslobađanju kofeina iz fragmenata na koje se film raspada. Kod 2D štampanih uzoraka najbrže oslobađanje kofeina uočeno je kod uzorka izrađenog sa hidroksipropilcelulozom pri čemu je nakon 10 minuta rastvoreno više od 85% kofeina. Kod ostalih uzoraka je više od 85% kofeina oslobođeno nakon 15 minuta. Generalno, kod uzoraka izrađenih korišćenjem polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimera ne postoji značajna razlika u vremenu za koje se oslobodi više od 85% kofeina u zavisnosti od metode izrade. Kod uzoraka sa natrijum-alginatom vreme oslobađanja više od 85% kofeina je najkraće kod izlivenih uzoraka i produžava se kod 2D i dodatno kod 3D štampanih uzoraka. Oslobađanje kofeina je bilo najduže kod strukturiranih filmova dobijenih 3D štampanjem.

Mann-Whitney U test je korišćen kao neparametarski test za poređenje dve nezavisne grupe podataka da bi se procenilo da li izrada uzoraka korišćenjem različitih metoda izrade značajno utiče na vreme oslobađanja više od 85% kofeina. Vrednosti p za sve kombinacije parova ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u oslobađanja aktivne supstance između bilo koje dve metode izrade za uzorke istog sastava. Ovakvi rezultati ukazuju na značaj sastava formulacije za vremena oslobađanja aktivne supstance iz ispitivanih uzoraka.



Slika 27. Brzina oslobađanja kofeina iz ispitivanih uzoraka dobijenih metodom a) izlivanja disperzije, b) 2D štampanja, c) 3D štampanja

4.1.10. Pogodnost ispitivanih nosača za 2D štampanje

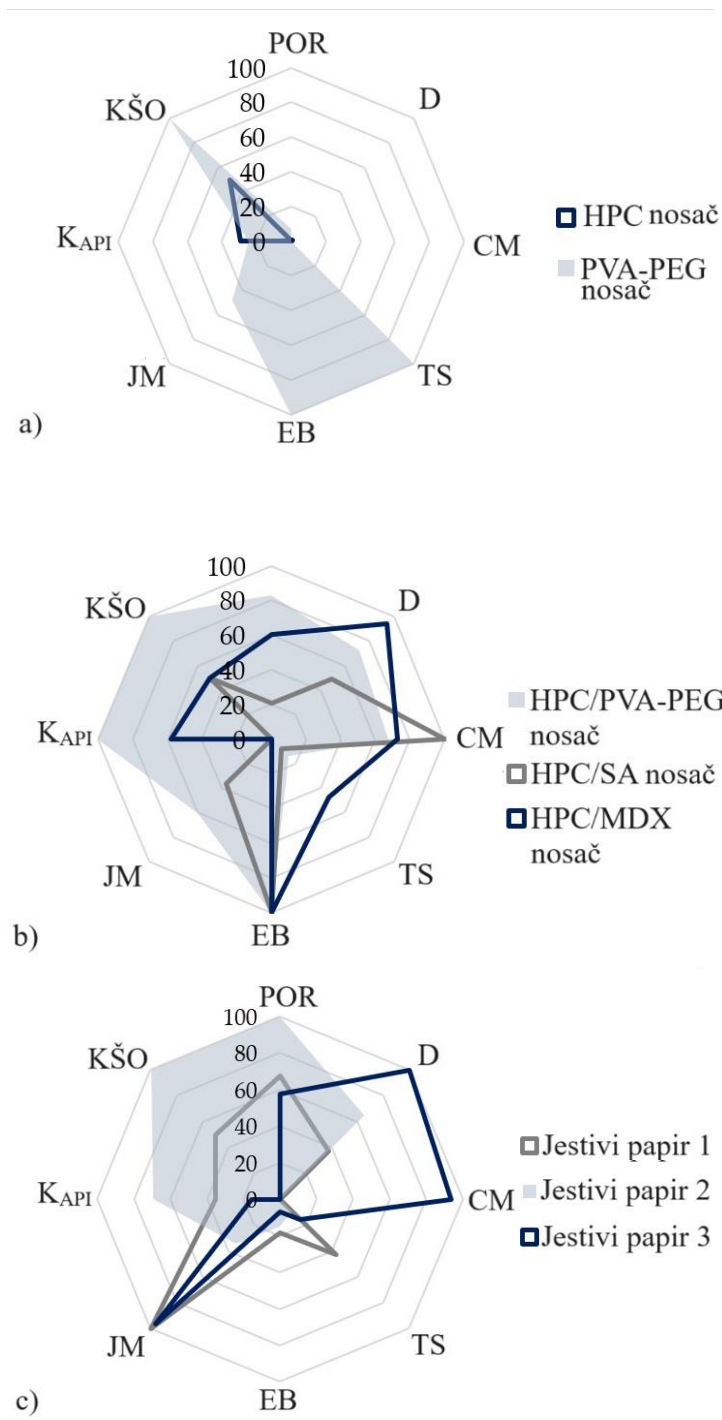
Rezultati procene mogućnosti štampanja disperzija aktivne supstance na nosače su predstavljeni na Slici 28, kao radarski dijagrami izabranih parametara koji utiču na finalni kvalitet štampanja. Eksperimentalno određeni parametri su matematički transformisani u rasponu od 0 do 100%, u cilju standardizacije vrednosti i lakšeg poređenja mogućnosti štampanja.

Povoljnim vrednostima radarskih parametara smatrane su veće vrednosti (0% - neprihvatljivo, 100% - prihvatljivo). Takođe, veća površina dijagrama ukazivala je na bolju mogućnost štampanja. Granice koje su predložili Visser i saradnici (2015a) za mehanička svojstva nosača prevedena su na skalu od 0 do 100%. Najveće vrednosti poroznosti, debljine i kompleksnog modula, kao i najpovoljnije osobine vizuelno procenjenog kvaliteta štampanja odgovarali su vrednosti 100%.

Uzorak sa natrijum-alginatom kao film-formirajućim polimerom je izostavljen iz procene mogućnosti štampanja, zbog uočene pojave kristala kofeina na površini i prekomerne krtosti, što se odrazilo i na veoma visoke vrednosti Jangovog modula (3548 MPa). Radarski dijagram za uzorke sa jednim film-formirajućim polimerom (slika 28a) pokazao je da uzorak sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom ima veću relativnu površinu (20,4%) u poređenju sa uzorkom izrađenim sa hidroksipropilcelulozom (6,9%). Mehanička svojstva filmova su bili najvažniji parametri koji su doprineli boljem štampanju uzorka sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, jer su filmovi bili mehanički otproniji, ali, u isto vreme, dovoljno fleksibilni da izdrže štampanje. Suprotno, manja krtost u kombinaciji sa slabom mehaničkom otpornošću uočena kod uzorka izrađenog sa hidroksipropilcelulozom, je negativno uticala na mogućnost štampanja. Izgled štampanih otisaka je imao veću vrednost radarskog parametra u slučaju uzorka sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom što je doprinelo njegovom ukupno boljem učinku kao nosaču za štampanje lekova.

U okviru strukturiranih filmova, sa dispergovanim dodatnim polimerom, uzorak izrađen sa hidroksipropilcelulozom i polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom imao je znatno veću relativnu površinu radarskog dijagrama (59,2%) u poređenje sa uzorcima gde je dispergovani polimer bio natrijum-alginat (26,1%) ili maltodekstrin (42,1%) (Slika 28b). Kako je procenat elongacije bio veći od 10%, doprinos tog parametra je bio jednak za sva tri uzorka. Zatezna čvrstina i Jangov modul nisu bili kritični parametri za mogućnost štampanja na strukturirane filmove, s obzirom da su filmovi bili jako fleksibili i imali odgovarajuću zateznu čvrstinu i Jangov modul (u granicama literaturnih preporuka za nosače za 2D štampanje). Količina inkorporirane aktivne supstance i poroznost strukturiranih uzoraka su bili glavni diskriminatorni faktori. Uzorak izrađen sa hidroksipropilcelulozom i dispergovanim polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom je imao najveće vrednosti za ta dva parametra, kao i odgovarajući kvalitet štampe na osnovu vizuelne procene. Može se pretpostaviti da sličnosti u strukturi uzoraka sa dispergovanim polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom i maltodekstrinom doprinosi i sličnosti u parametrima koji utiču na mogućnost štampanja na ove nosače. Nasuprot tome, uzorci izrađeni sa hidroksipropilcelulozom i dispergovanim natrijum-alginatom su imali drugačiju strukturu i kompleksni modul je bio glavni parametar koji je uticao na kvalitet štampanja.

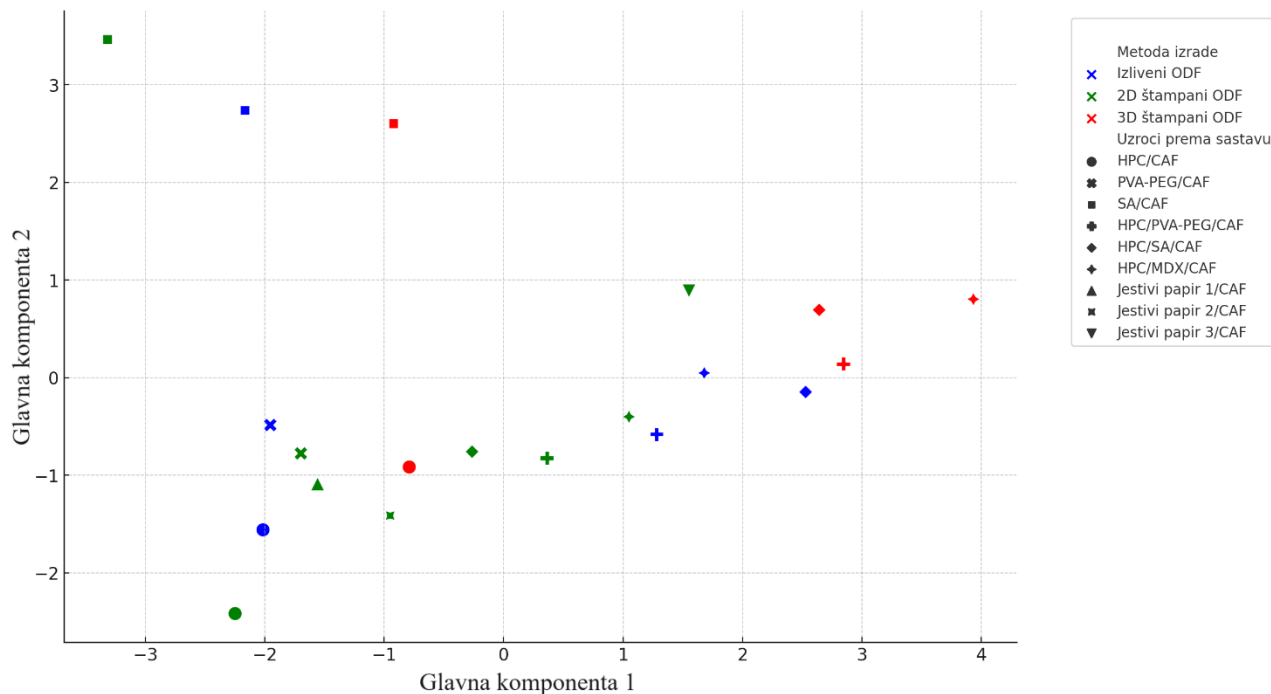
Kod jestivih papira, uzorci 1 i 3 su imali slične relativne površine na radarskim dijagramima (23,5 i 23,7%, redom) mada su različiti parametri doprineli ovim površinama (Slika 28c). Jestivi papir 2 je imao nešto veću relativnu površinu (29,9%) jer su visoke vrednosti poroznosti i posledično veća količina naštampane aktivne supstance pozitivno uticale na rezultate pogodnosti štampanja na ove uzorke. Takođe, kod jestivog papira 2 su uočeni najbolji odštampani otisci. Svi jestivi papiri su imali vrednost procenta elongacije ispod 10%, pa ovaj parametar nije uticao na rezultate procene kvaliteta štampanja. Najznačajnija razlika između jestivih papira 1 i 3 jeste što se kod uzorka 3 uočava značajno veća debljina i vrednost kompleksnog modula. Veća debljina nosača je generalno omogućavala i veću količinu naštampane aktivne supstance, ali kod uzorka Jestivi papir 3 taj trend nije postojao, odnosno količina inkorporirane supstance nije pratila visoke vrednosti debljine.



Slika 28. Radarski dijagrami za procenu mogućnosti 2D štampanja na različite nosače (POR - porozitet, D - debljina, CM – kompleksni modul, TS – zatezna čvrstina, EB – procenat elongacije, JM – Jangov modul, K_{API} - količina inkorporirane aktivne supstance, KŠO – kvalitet štampanog otiska)

4.1.11. Analiza glavnih komponenti

Analiza glavnih komponenti (PCA) je primenjena sa dve glavne komponente, glavna komponenta 1 - PC1 i glavna komponenta 2 - PC2. PCA je primenjena da bi se smanjila dimenzionalnost postojeće baze podataka i istakli najznačajniji atributi ove baze.

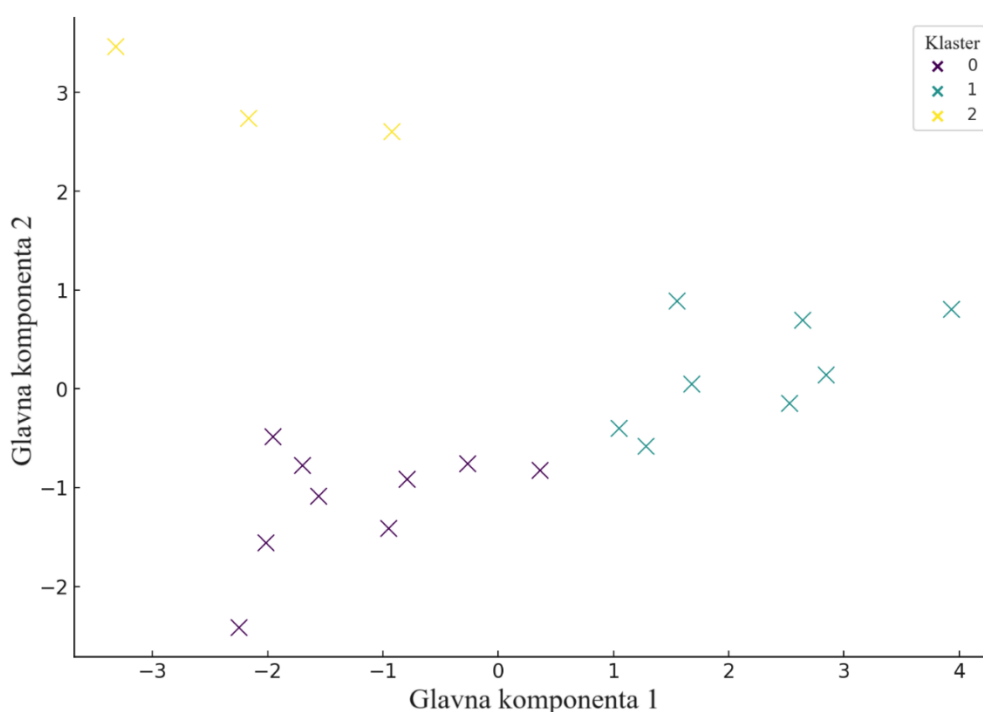


Slika 29. Analiza glavnih komponenti baze podataka za oralno-disperzibilne filmove dobijene različitim metodama izrade

Slika 29 predstavlja prikaz rezultata PCA analize i ukazuje da je uzorke izrađene različitim metodama moguće razlikovati na osnovu glavnih komponenti. Izliveni ODF su prikazani plavom bojom i distribucija većeg dela podataka u negativnom delu grafika, na levoj strani, ukazuje da uzorci imaju uporedive osobine i da se razlikuju od uzoraka izrađenih drugim metodama. 2D štampani uzorci su označeni zelenom bojom i nalaze se u regionu negativnih vrednosti, ali postoji više varijacija u glavnoj komponenti PC2, ukazujući na razlike u osobinama u odnosu na izliveno filmove. 2D filmovi imaju tendenciju da se grupišu bliže centru grafika. 3D štampani uzorci su predstavljeni crvenom bojom, imaju pozitivne vrednosti za PC1. Postoje jasno uočljivi klasteri podataka između tri metode izrade, pri čemu se 3D filmovi značajno razlikuju u odnosu na filmove izrađene drugim metodama. Varijabilnost u podacima koja se uočava kao tačke na grafiku koje odstupaju od ostalih podataka za istu metodu izrade može da sugeriše postojanje određenih razlika u osobinama uzoraka. Korelacija (r) između početnih varijabli i PC1 i PC2 prikazana je u Tabeli 12. PC1 ima pozitivnu korelaciju sa varijablama: masa (mg/cm^2), debljina (μm), raspadljivost (s) i vreme (min) za koje se oslobodi više od 85% kofeina. PC2 ima pozitivnu korelaciju sa varijablama: zatezna čvrstina (MPa) i Jangov modul (MPa) i negativnu korelaciju sa procentom elongacije (%), što sugeriše da PC2 prevashodno proizilazi iz mehaničkih karakteristika podataka.

Tabela 12. Vrednosti korelacije početnih varijabli sa vrednostima PC1 i PC2

Varijable	PC1	PC2
Zatezna čvrstina (Mpa)	-0,2	0,6
Procenat elongacije (%)	-0,1	-0,4
Jangov modul (MPa)	-0,2	0,6
Kompleksni modul (MPa)	0,2	0,4
Masa (mg/cm ²)	0,4	0,1
Debljina (μm)	0,5	0,1
Raspadljivost (s)	0,4	0,2
Sadržaj vlage (%)	0,2	-0,1
Porozitet (%)	0,2	-0,2
Vreme za koje se oslobodi više od 85% kofeina	0,5	0,1



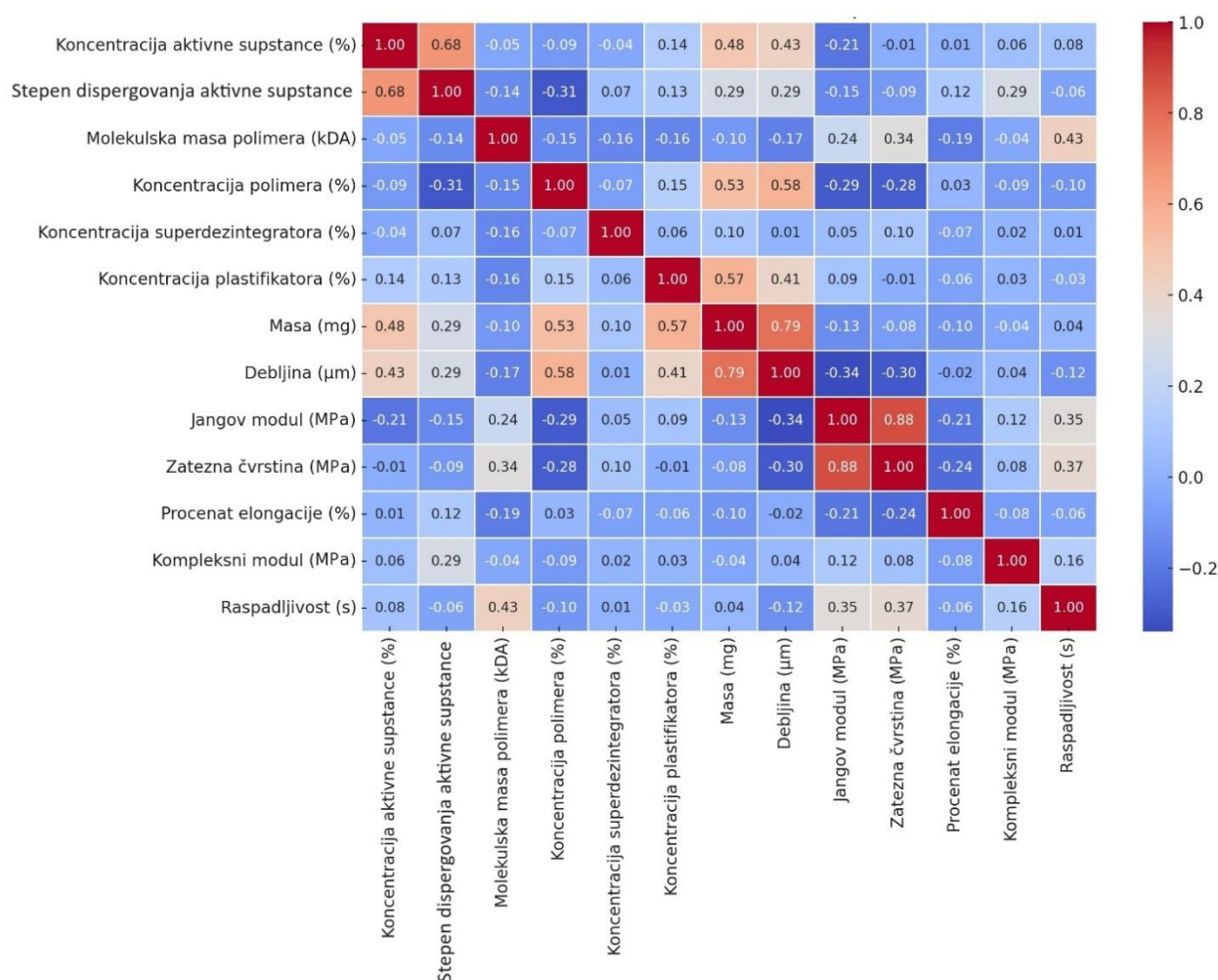
Slika 30 Klasterovanje podataka prema glavnim komponentama analize

Daljim klasterovanjem podataka dobijenih PC analizom uočena su tri klastera kao što je prikazano na Slici 30. Klaster 0 sadrži uzorke sa veoma niskim vrednostima PC1 i niskim vrednostima za PC2, gde su klasterovani uzorci male mase, debljine, raspadljivosti i niskih vrednosti mehaničkih parametara. Uzorci imaju umerenu čvrstinu i krtost (zatezna čvrstina je oko 8 MPa, a Jangov modul oko 200 MPa,) i veoma su fleksibilni (procenat elongacije je oko 74 %). Takođe, ovi uzorci imaju visoke vrednosti sadržaja vlage i vremena dezintegracije, a 85% kofeina se oslobodi za oko 20 minuta. Klaster 1 sadrži uzorke sa većim vrednostima za PC1 i srednjim vrednostima za PC2. Ovi uzorci imaju veću masu, debljinu, kao i duže vreme raspadanja i oslobađanja aktivne supstance u odnosu na uzorke grupisane u Klaster 0. Čvrstina ovih uzoraka je mala (oko 3 MPa) i krtiji su u odnosu na uzorke iz Klastera 0 (Jangov modul je oko 400 MPa). U Klaster 2 su svrstani uzorci sa najnižim vrednostima za PC1 i najvišim vrednostima za PC2, što ukazuje na to da su u pitanju krti uzorci (Jangov modul je oko 1350 MPa), čija je raspadljivost bliska vrednostima uočenim kod uzoraka iz klastera 0 (oko 90 s), a vreme za koje se oslobodi više od 85% kofeina je oko 30 minuta.

4.2. Uticaj faktora formulacije na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova izrađenih metodom izlivanja disperzije

S ciljem ispitivanja uticaja faktora formulacije na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova, izrađeno je 77 uzoraka ODF koristeći različite polimere kao film-formirajuća sredstva, uz ili bez dodatka različitih aktivnih supstanci i superdezintegratora. Izrađeni uzorci okarakterisani su u pogledu mase, debljine, mehaničkih karakteristika i raspadljivosti. Sastav i rezultati karakterizacije izrađenih uzoraka prikazani su u Tabeli 13. Naziv uzoraka definisan je tako da ukazuje na njihov sastav, kao kombinacija skraćenice za film-formirajući polimer, njegove koncentracije, skraćenice za dodatni dispergovani polimer, skraćenice za dodatnu aktivnu supstancu i superdezintegrator. Detaljni podaci o kvantitativnom sastavu izrađenih uzoraka naveden je u okviru poglavlja Materijali i metode - Tabela 5. U nastavku je dat detaljan prikaz i diskusija sprovedenih ispitivanja.

Na Slici 31 je prikazana matrica korelacije koja pokazuje koeficijent korelacije izračunat na osnovu linearne regresione analize ispitivanih faktora formulacije i karakteristika izrađenih filmova. Matrica korelacije pružila je uvid u međusobne odnose između različitih parametara formulacije i kako promena jednog parametra može biti povezana sa promenama u drugim parametrima. Većina koeficijenata ima srednje do niske vrednosti, što ukazuje na slabije linearne veze između većine parametara. Sama matrica ne može prikazati nelinearne veze, a niske vrednosti koeficijenta ukazuju na njihovo postojanje, pri čemu bi za analizu potencijalno nelinearnih veza bilo potrebno koristiti napredne analize podataka.



Slika 31. Matrica korelacije parametara oralno-disperzibilnih filmova

Tabela 13. Rezultati karakterizacije oralno-disperzibilnih filmova izrađenih metodom izlivanja disperzije

Uzorak	Masa (mg) ± SD		Debljina (µm) ± SD		Jangov modul (MPa) ± SD		Zatezna čvrstina (MPa) ± SD		Procenat elongacije (%) ± SD		Kompleksni modul (MPa) ± SD		Raspadljivost (s) ± SD	
CMC-Na-5/PI*	72,5	± 0,5	75,0	± 4,4	4813,5	± 12,1	74,6	± 3,9	1,8	± 0,1	11,3	± 0,5	28	± 1
CMC-Na-5/PI/CP*	71,3	± 0,9	79,0	± 2,1	5001,2	± 21,0	80,3	± 0,1	2,2	± 0,1	0,9	± 0,2	25	± 2
CMC-Na-5/PI/CCS*	75,3	± 1,2	87,5	± 3,6	4642,7	± 11,8	60,5	± 3,2	1,6	± 0,2	0,1	± 0,3	28	± 1
CMC-Na-5/PI/SSG*	74,9	± 3,0	80,6	± 1,9	3055,5	± 15,2	59,9	± 3,2	3,4	± 0,1	3,1	± 0,1	38	± 2
CMC-Na-5/PI**	69,7	± 1,5	74,5	± 1,9	4986,7	± 12,3	82,3	± 4,3	2,3	± 0,3	12,0	± 4,3	22	± 1
CMC-Na-5/PI/CP**	82,4	± 0,8	90,9	± 3,3	4599,5	± 24,2	83,3	± 4,4	2,6	± 0,1	6,8	± 0,3	37	± 2
CMC-Na-5/PI/CCS**	84,2	± 1,3	100,3	± 1,8	3481,8	± 23,2	64,1	± 3,4	1,9	± 0,4	8,1	± 0,4	45	± 1
CMC-Na-5/PI/SSG**	81,5	± 0,5	85,8	± 1,9	3706,2	± 17,1	67,8	± 3,6	3,0	± 0,1	1,0	± 0,1	38	± 5
CMC-Na-5/CAF*	77,8	± 0,9	84,6	± 3,8	3292,7	± 14,6	25,9	± 1,4	4,2	± 0,2	8,9	± 1,4	38	± 2
CMC-Na-5/CAF/CP*	92,5	± 1,2	92,5	± 2,4	3042,4	± 20,1	36,3	± 1,9	1,2	± 0,2	1,3	± 0,2	44	± 6
CMC-Na-5/CAF/CCS*	83,6	± 3,0	91,7	± 4,1	3850,4	± 12,2	58,7	± 3,0	1,9	± 0,1	1,0	± 0,1	36	± 2
CMC-Na-5/CAF/SSG*	88,1	± 1,5	94,3	± 1,0	3188,9	± 19,3	21,5	± 1,2	0,7	± 0,1	42,7	± 4,2	52	± 3
CMC-Na-5/CAF**	93,1	± 0,8	84,4	± 1,1	2371,6	± 10,1	39,4	± 2,1	2,3	± 0,6	1,3	± 0,1	43	± 2
CMC-Na-5/CAF/CP**	98,7	± 1,3	97,8	± 3,7	2503,8	± 17,2	39,5	± 2,1	1,7	± 0,1	1,5	± 0,1	46	± 3
CMC-Na-5/CAF/CCS**	90,9	± 0,1	99,3	± 3,3	2545,6	± 12,3	37,2	± 2,0	1,7	± 0,4	1,3	± 0,1	41	± 2
CMC-Na-5/CAF/SSG**	91,3	± 0,2	95,2	± 4,1	2507,4	± 14,1	26,1	± 1,4	1,0	± 0,1	2,4	± 0,1	39	± 7
HPC-7/PI*	84,0	± 1,3	124,0	± 4,5	3,0	± 0,1	0,4	± 0,5	272,9	± 13,3	0,6	± 0,1	27	± 1
HPC-7/CAF	117,5	± 3,1	215,0	± 2,7	1,2	± 0,1	0,4	± 0,1	210,4	± 10,2	n/p	± n/p	24	± 2
HPC-7/IBU	136,1	± 1,6	225,0	± 4,5	0,3	± 0,1	0,1	± 0,6	226,2	± 11,0	n/p	± n/p	27	± 1
HPC-7/EN	100,4	± 0,9	178,2	± 4,9	11,8	± 0,2	3,4	± 0,2	93,0	± 4,5	n/p	± n/p	30	± 2
HPC-7/PI	77,6	± 1,4	151,5	± 4,4	31,0	± 2,1	3,5	± 0,2	105,7	± 5,1	n/p	± n/p	28	± 5
HPMC-5/PI*	44,6	± 0,2	69,5	± 2,4	245,1	± 1,8	31,9	± 1,8	7,0	± 0,3	1,4	± 0,1	16	± 5
HPMC-5/PI/CP*	55,1	± 0,3	73,1	± 1,7	161,9	± 5,2	31,9	± 1,8	4,7	± 0,2	3,4	± 0,2	22	± 1
HPMC-5/PI/CCS*	56,5	± 1,4	78,5	± 3,7	194,0	± 4,1	33,6	± 1,9	2,7	± 0,3	2,4	± 0,3	21	± 4
HPMC-5/PI/SSG*	50,1	± 1,3	66,5	± 4,9	187,1	± 3,4	24,9	± 1,3	1,7	± 0,1	2,6	± 0,1	19	± 1
HPMC-5/PI**	58,5	± 3,5	73,5	± 3,7	134,1	± 6,2	29,5	± 1,7	3,3	± 0,2	4,1	± 0,2	18	± 5

HPMC-5/PI/CP**	53,9	± 1,3	80,4	± 3,6	93,0	± 3,3	21,6	± 1,2	2,7	± 0,1	4,0	± 1,2	19	± 1
HPMC-5/PI/CCS**	65,8	± 0,2	87,7	± 3,2	128,0	± 4,9	26,5	± 1,4	4,0	± 0,2	6,9	± 0,3	22	± 1
HPMC-5/PI/SSG**	49,7	± 1,3	66,1	± 2,5	100,9	± 5,4	19,0	± 1,1	2,8	± 0,1	3,0	± 0,1	13	± 1
HPMC-10/PI*	100,2	± 0,1	142,5	± 2,5	2073,6	± 30,1	46,9	± 2,5	5,7	± 0,3	11,9	± 2,6	85	± 4
HPMC-10/PI/CP*	115,2	± 0,1	144,1	± 2,7	1886,8	± 25,1	42,6	± 2,3	4,0	± 0,2	15,4	± 0,7	87	± 7
HPMC-10/PI/CCS*	118,1	± 1,3	146,5	± 1,3	2178,9	± 18,9	45,5	± 2,8	3,0	± 0,1	8,4	± 0,4	102	± 9
HPMC-10/PI/SSG*	126,8	± 3,5	151,9	± 3,4	2199,4	± 17,4	47,0	± 2,9	4,0	± 0,2	15,0	± 1,7	99	± 5
HPMC-10/PI**	103,5	± 1,3	141,0	± 1,5	1646,1	± 15,2	36,5	± 2,2	3,3	± 0,2	6,1	± 0,3	72	± 4
HPMC-10/PI/CP**	122,5	± 0,2	149,4	± 2,9	1673,0	± 16,3	38,8	± 2,3	4,7	± 0,2	16,6	± 1,9	91	± 5
HPMC-10/PI/CCS**	118,9	± 1,3	145,9	± 4,2	1881,6	± 17,5	36,1	± 2,2	3,0	± 0,2	14,0	± 0,7	80	± 4
HPMC-10/PI/SSG**	113,8	± 0,1	146,6	± 3,3	1908,7	± 19,5	37,7	± 2,3	3,9	± 0,2	10,0	± 0,5	102	± 5
HPMC-5/IBU*	60,9	± 0,1	79,0	± 4,7	115,2	± 11,0	10,3	± 0,6	1,1	± 0,1	2,8	± 0,1	21	± 1
HPMC-5/IBU/CP*	72,0	± 1,3	140,9	± 4,1	110,9	± 9,2	14,8	± 0,8	1,8	± 0,1	19,5	± 1,0	21	± 3
HPMC-5/IBU/CCS*	68,6	± 3,5	108,4	± 3,2	122,5	± 1,2	11,5	± 0,7	1,1	± 0,1	1,1	± 0,1	20	± 2
HPMC-5/IBU/SSG*	139,7	± 1,3	107,5	± 4,2	107,0	± 2,6	9,2	± 0,6	1,3	± 0,1	11,4	± 0,6	22	± 3
HPMC-5/IBU**	74,0	± 0,2	136,4	± 4,6	740,2	± 5,4	7,9	± 0,4	1,3	± 0,1	4,5	± 0,2	14	± 1
HPMC-5/IBU/CP**	77,6	± 1,3	121,2	± 4,9	753,3	± 5,2	10,6	± 0,6	2,0	± 0,1	1,1	± 0,1	31	± 2
HPMC-5/IBU/CCS**	76,1	± 0,1	119,9	± 3,0	975,3	± 9,6	14,3	± 0,8	2,3	± 0,1	1,9	± 0,1	24	± 1
HPMC-5/IBU/SSG**	72,6	± 0,1	126,3	± 2,4	746,6	± 6,3	8,4	± 0,4	1,5	± 0,1	10,2	± 0,5	23	± 2
HPMC-5/VP	66,7	± 1,3	78,7	± 1,2	790,0	± 12,2	20,9	± 1,1	13,9	± 0,7	14,0	± 0,7	17	± 1
HPMC-5/VP/CP	81,6	± 3,5	94,1	± 3,8	1017,2	± 16,4	22,5	± 1,2	4,2	± 0,4	9,9	± 0,4	21	± 1
HPMC-5/VP/CCS	89,9	± 1,3	129,1	± 1,9	1332,3	± 15,3	20,6	± 1,1	2,7	± 0,1	8,2	± 0,4	27	± 1
HPMC-5/VP/SSG	83,5	± 0,3	97,1	± 3,2	999,5	± 17,2	19,8	± 1,1	3,4	± 0,2	7,6	± 0,4	20	± 1
MD-7/PI/CP	140,0	± 1,3	123,7	± 1,9	23,2	± 1,8	1,6	± 0,1	5,3	± 0,3	n/p	± n/p	17	± 1
MD-7/PI/NUF	140,0	± 5,1	126,3	± 1,2	153,9	± 7,6	1,3	± 0,1	3,1	± 0,2	n/p	± n/p	19	± 1
MD-7/IBU/CP	180,0	± 4,2	220,9	± 4,3	229,0	± 5,3	1,2	± 0,1	1,0	± 0,1	n/p	± n/p	27	± 1
MD-7/PAR/CP	150,0	± 3,3	165,9	± 2,4	1,5	± 0,1	0,1	± 0,4	14,3	± 0,7	n/p	± n/p	26	± 1
MD-7/IBU/NUF	170,0	± 4,5	216,8	± 3,2	208,5	± 8,3	1,0	± 0,1	3,9	± 0,2	n/p	± n/p	25	± 1
MD-7/PAR/NUF	160,0	± 1,4	158,3	± 4,2	37,8	± 1,2	1,4	± 0,1	7,3	± 0,4	n/p	± n/p	16	± 1
PEO N10-7/PI	79,0	± 0,3	133,0	± 3,4	115,9	± 4,2	1,2	± 0,1	1,3	± 0,1	n/p	± n/p	10	± 1
PEO N10-7/PI/CP	90,2	± 1,3	138,4	± 1,2	124,6	± 1,4	1,4	± 0,1	1,5	± 0,1	n/p	± n/p	7	± 1
PEO N10-7/PI/CCS	85,3	± 0,2	147,9	± 1,7	150,9	± 6,9	1,0	± 0,1	0,9	± 0,3	n/p	± n/p	7	± 1

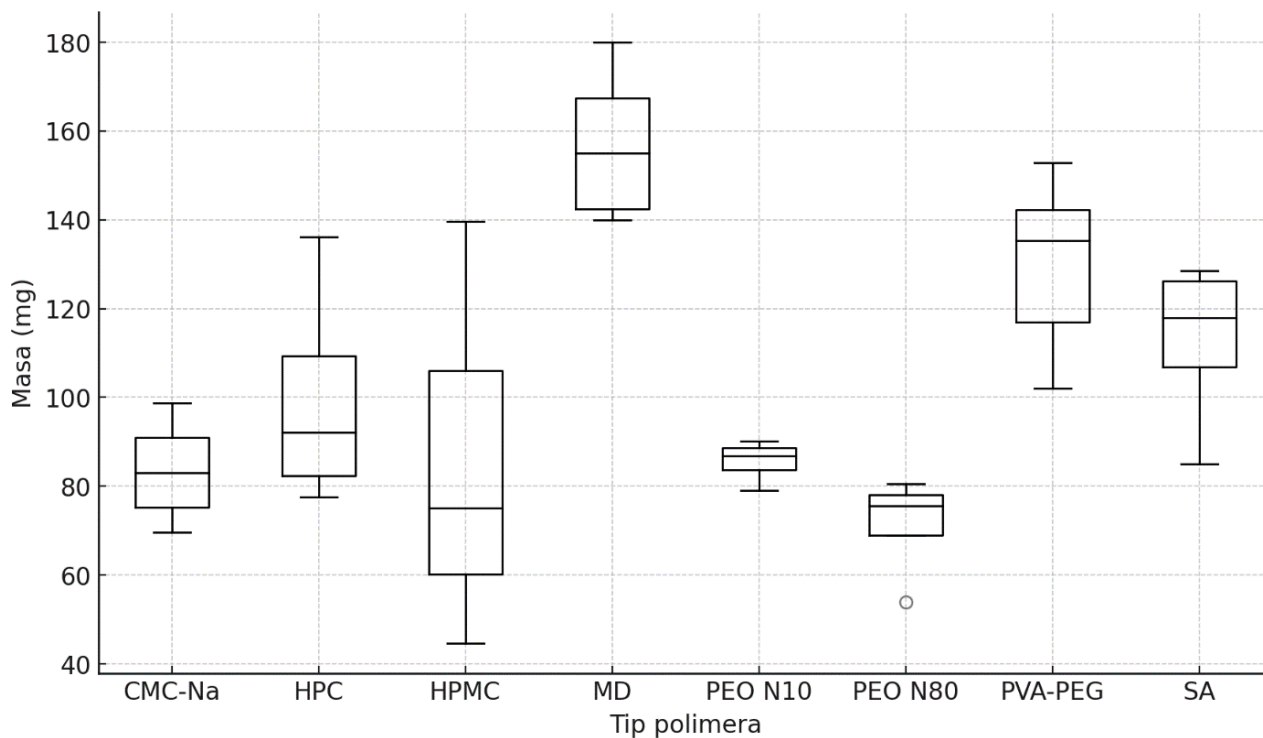
PEO N10-7/PI/SSG	88,3	± 0,2	149,1	± 1,3	57,8	± 2,5	0,4	± 0,2	1,0	± 0,1	n/p	± n/p	6	± 1
PEO N80-7/PI	74,0	± 1,3	118,0	± 3,6	131,5	± 1,0	0,8	± 0,3	1,2	± 0,4	n/p	± n/p	4	± 1
PEO N80-7/PI/CP	77,2	± 3,6	143,6	± 1,7	150,0	± 3,2	1,5	± 0,1	1,6	± 0,1	n/p	± n/p	7	± 1
PEO N80-7/PI/CCS	53,9	± 1,4	95,8	± 1,4	231,9	± 12,1	2,3	± 0,1	1,6	± 0,1	n/p	± n/p	3	± 1
PEO N80-7/PI/SSG	80,6	± 2,3	143,8	± 2,3	92,4	± 3,4	0,8	± 0,5	1,4	± 0,5	n/p	± n/p	7	± 1
PVA/PEG-7/PI	102,0	± 1,3	121,0	± 2,4	146,3	± 2,5	8,3	± 0,4	21,1	± 0,7	0,7	± 0,3	27	± 1
PVA/PEG-7/AT	112,0	± 2,2	145,0	± 4,8	296,8	± 10,5	8,8	± 0,4	12,3	± 0,4	2,4	± 0,1	45	± 2
PVA/PEG-7/CAR	116,9	± 2,2	196,8	± 3,9	189,0	± 7,8	2,1	± 0,1	2,9	± 0,1	2,1	± 0,1	34	± 1
PVA/PEG-7/CAR/CP	152,9	± 1,3	201,4	± 2,6	198,7	± 5,6	3,5	± 0,2	3,3	± 0,1	2,9	± 0,1	68	± 2
PVA/PEG-7/CAR/CCS	144,6	± 3,6	201,2	± 4,5	281,0	± 6,3	5,1	± 0,3	3,4	± 0,1	10,6	± 0,4	53	± 2
PVA/PEG-7/CAR/SSG	135,4	± 1,4	196,5	± 4,8	169,0	± 5,8	2,6	± 0,1	3,0	± 0,1	9,8	± 0,3	60	± 2
PVA/PEG-7/VP*	139,4	± 2,3	179,9	± 1,1	65,1	± 2,3	2,2	± 0,1	19,8	± 2,0	9,8	± 1,0	44	± 4
PVA/PEG-7/VP**	127,3	± 1,4	165,2	± 3,3	80,6	± 5,6	4,3	± 0,2	8,5	± 0,9	15,4	± 1,5	34	± 3
PVA/PEG-7/VP/CP	142,3	± 1,2	198,2	± 1,7	90,5	± 4,5	4,6	± 0,2	20,2	± 2,0	10,1	± 1,0	57	± 6
SA-7/PI	85,0	± 3,2	78,0	± 4,8	3498,0	± 21,8	53,6	± 5,4	2,5	± 0,5	90,4	± 12,1	42	± 8
SA-7/CAR	106,9	± 1,4	110,3	± 4,8	5065,9	± 15,6	50,0	± 2,3	1,1	± 0,2	1,4	± 0,2	50	± 1
SA-7/CAR/CP	118,0	± 3,6	130,3	± 4,8	5381,2	± 31,2	41,0	± 4,9	0,9	± 0,1	5,8	± 0,6	55	± 6
SA-7/CAR/CCS	128,5	± 1,4	130,0	± 1,8	4895,0	± 40,2	63,7	± 2,9	1,5	± 0,1	1,9	± 0,1	74	± 5
SA-7/CAR/SSG	126,3	± 2,3	128,0	± 4,3	4936,7	± 14,2	49,1	± 2,3	1,1	± 0,3	13,2	± 1,3	21	± 2

Nazivi uzoraka ukazuju na njihov sastav: film-formirajući polimer-koncentracija/dispergovani polimer/aktivna supstanca/ superdezintegrator

** koncentracija glicerola 0,5%; ** koncentracija glicerola 1%; n/p – nije primenjivo*

4.2.1. Ispitivanje ujednačenosti

Masa ispitivanih uzoraka kretala se od 44 mg za placebo filmove izrađene sa 5% hipromeloze, do 180 mg za filmove izrađene sa maltodekstrinom i ibuprofenom. Raspon variranja mase uzoraka izrađenih korišćenjem različitih film-formirajućih polimera prikazan je na Slici 30. Primenom linearne regresione analize nije utvrđena jasna veza između mase uzoraka i faktora formulacije kao što su koncentracija aktivne supstance, izabranog polimera i superdezintegratora s obzirom da su vrednosti koeficijenta korelacije za ovaj parametar bile u rasponu od 0,48 do 0,57, što ukazuje na umerenu zavisnost i uticaj dodatnih faktora na masu uzoraka (Slika 32).



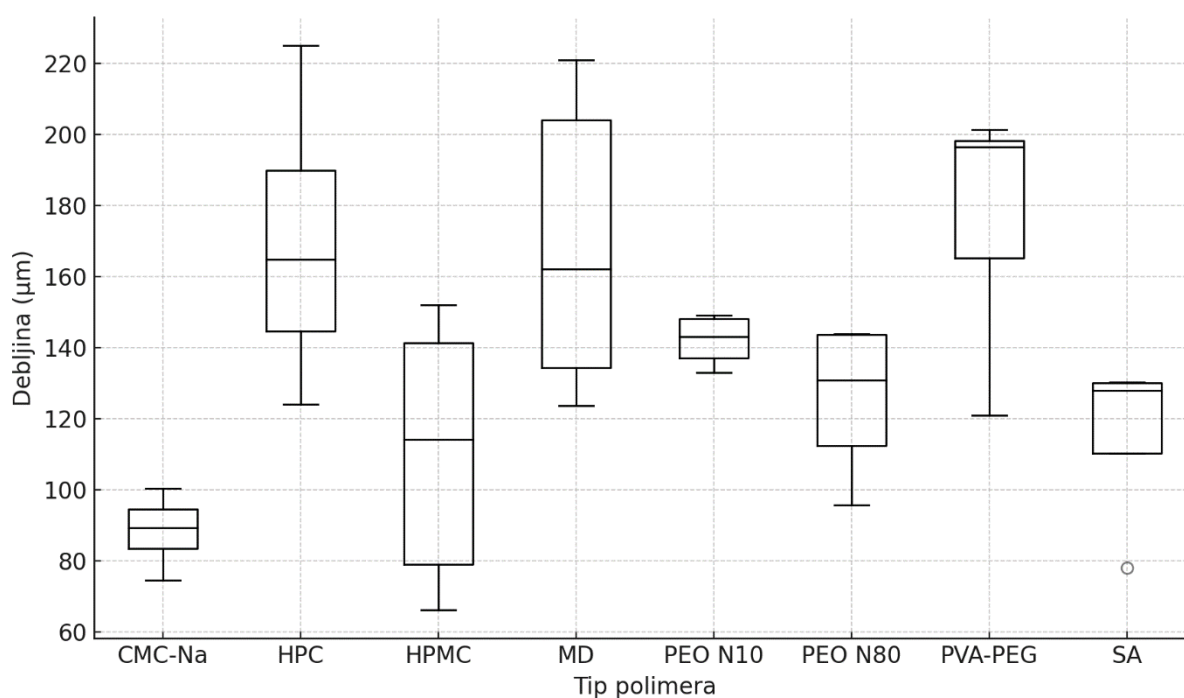
Slika 32. Raspon mase uzoraka izrađenih sa različitim film-formirajućim polimerima

Filmovi izrađeni korišćenjem maltodekstrina i polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimera su imali veću prosečnu masu u odnosu na ostale filmove. Filmovi izrađeni korišćenjem različitih tipova polietilenoksida kao film-formirajućih polimera su imali relativno nisku masu i niske varijacije u vrednostima mase. Filmovi izrađeni sa polietilenoksidom veće molekulske mase su imali manju masu u odnosu na uzorke izrađene sa PEO manje molekulske mase. Polietilenoksidi veće molekulske mase imaju duže polimerne lance koji se unakrsno povezuju, stvarajući kompaktniju unutrašnju strukturu filma. Na ovaj način se smanjuje slobodni prostor unutar filma, što vodi ka nižoj masi u odnosu na isti polimer kraćih polimernih lanaca (Wong i saradnici, 2015).

Filmovi su izrađeni korišćenjem polimera različitih molekulskih masa, pri čemu su filmovi sa maltodekstrinom imali najveću masu (do 180 mg), a najmanju molekulsku masu (15,5 kDa) među ispitivanim uzorcima. S druge strane, niska prosečna masa uočena je kod filmova izrađenih sa natrijum-karboksimetilcelulozom, koji je imao znatno veću molekulsku masu (260 kDa).

U slučaju uzoraka sa hipromelozom, koja je korišćena u koncentraciji od 5 i 10%, uočen je visok stepen korelacije mase uzoraka sa koncentracijom polimera ($r=0,757$). To bi potencijalno moglo ukazivati da povećanjem koncentracije može da se očekuje i povećanje mase uzoraka. Uzorci sa dodatnom aktivnom supstancom su, generalno, imali veću masu, s obzirom na veći udeo supstanci u formulaciji filma i manjem gubitku mase prilikom sušenja filma.

Postoji visok stepen korelacije između mase i debljine uzoraka ($r=0,789$) što ukazuje da veće vrednosti mase uzoraka prate i porast vrednosti debljine.

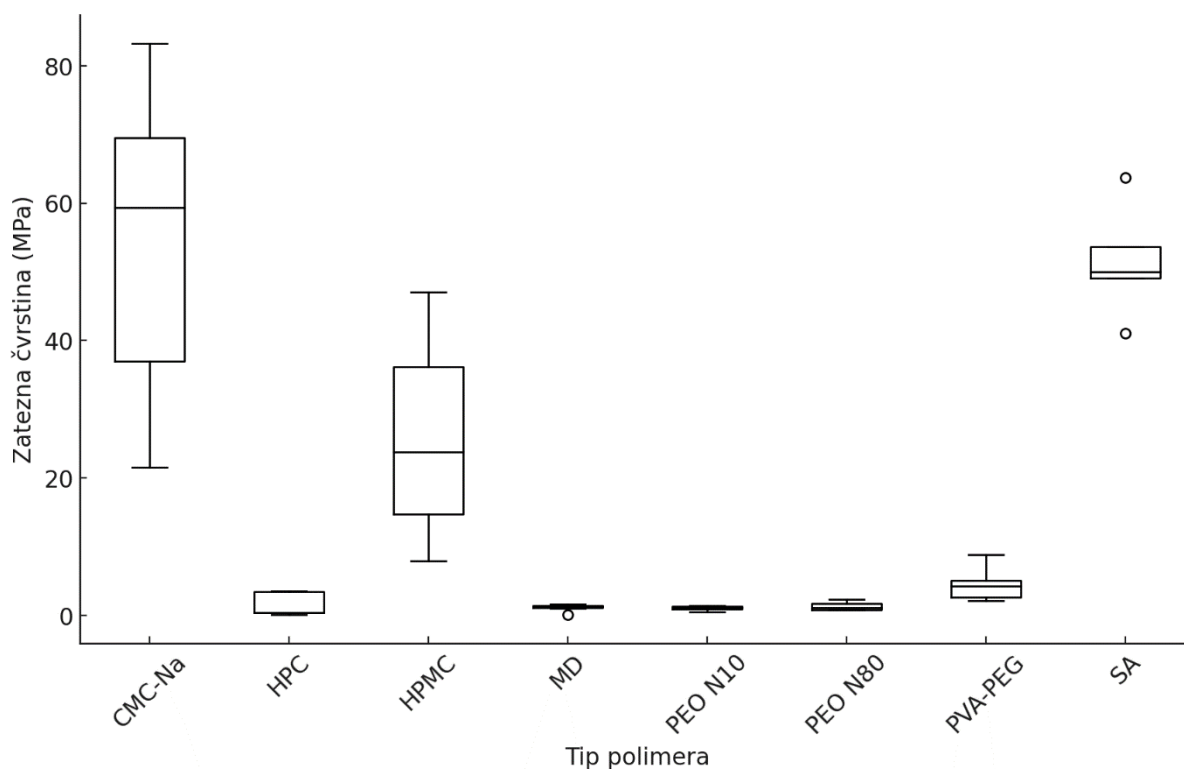


Slika 33. Raspon debljine uzoraka izrađenih sa različitim film-formirajućim polimerima

Na Slici 33 prikazana je distribucija debljine filmova u zavisnosti od vrste primenjenog film-formirajućeg polimera. Debljina filmova se kretala od 66 μm za uzorke sa natrijum-karboksimetilcelulozom do 225 μm za uzorak izrađen korišćenjem 7% hidroksipropilceluloze, uz dodatak ibuprofena. Filmovi izrađeni sa natrijum-karboksimetilcelulozom su imali najniže prosečne vrednosti debljine (74,5-100,3 μm), a relativno niske vrednosti uočavaju se i kod uzoraka sa natrijum-alginatom kao film-formirajućim polimerom (78-130 μm). U slučaju filmova sa polietilenoksidom, uočava se da uzorci izrađeni sa polimerom N10 sa manjom molekulskom masom (100 kDa) imaju veću i manje varijabilnu debljinu u odnosu na uzorke izrađene sa polimerom veće molekulske mase N80 (100 kDa), što je u skladu sa prethodnim saznanjima da promena molekulske mase polimera vodi ka razlikama debljini izrađenih filmova (Chang i saradnici, 2018). Najveća koncentracija polimera u setu uzoraka je bila 10% za filmove izrađene sa hipromelozom, ali to nije vodilo ka debljim filmovima, iako je udeo čvrstih supstanci u disperziji za izlivanje bio najveći u poređenju sa ostalim.

4.2.2. Mehanička karakterizacija

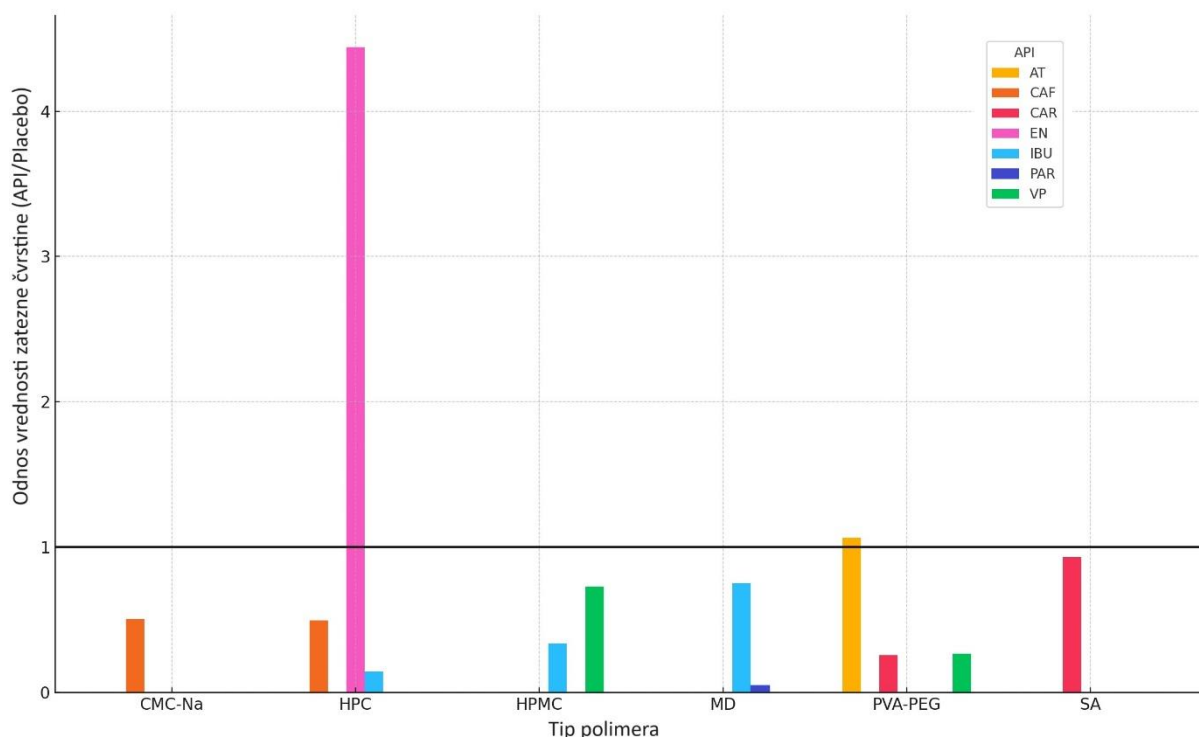
Raspon vrednosti zatezne čvrstine uzoraka u zavisnosti od primenjenog film-formirajućeg polimera je prikazan na Slici 34.



Slika 34. Raspon vrednosti zatezne čvrstine uzoraka izrađenih sa različitim film-formirajućim polimerima

Uočene su značajne razlike u vrednostima zatezne čvrstine filmova izrađenih korišćenjem različitih polimera ($p=0,00028$). Vrednosti zatezne čvrstine su bile najveće kod filmova izrađenih korišćenjem natrijum-karboksimetilceluloze i natrijum-alginata kao film formirajućih polimera (21,5–83,3 i 41,0–63,7 MPa, redom). Natrijum-alginat generalno ima jake intermolekulske vodonične veze koje doprinose stvaranju čvrste umrežene mikrostrukture, pa se korišćenje ovog polimera u ODF formulacijama vezuje za formiranje filmova visokih vrednosti zatezne čvrstine (Rodrigues i saradnici 2021). Takođe, veoma viskozna disperzija natrijum-karboksimetilceluloze doprinosi stvaranju unakrsnih veza u disperziji pre sušenja filma, što doprinosi čvršćoj i krtoj strukturi filma (Knyazeva i saradnici, 2006). Hipromeloza je formirala filmove sa srednjim vrednostima zatezne čvrstine u poređenju sa uzorcima izrađenim sa drugim polimerima (7,9-47,0 MPa). Polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimer je formirao filmove koji su imali čvrstinu u opsegu 2,9-21,1 MPa, što je u skladu sa literaturnim podacima gde se ističe da je čvrstina ovih uzoraka posledica uspostavljanja vodoničnih veza između polietilenglikola i polivinilalkohola (Xu i saradnici, 2014). Polietilenoksid veće molekulske mase (PEO N80) uticao je na formiranje filmova veće zatezne čvrstine (0,8-2,3 MPa) u poređenju sa filmovima sa polietilenoksidom PEO N10 (0,4-1,4 MPa), koji ima dvostruko manju molekulsku masu. To je u skladu sa prethodnim saznanjima koja ukazuju da promene u strukturi polimera i povećanje molekulske mase, mogu dovesti do formiranja čvršćih filmova (Cao i saradnici, 2017). Filmovi izrađeni korišćenjem hidroksipropilceluloze i maltodekstrina imali su najniže vrednosti zatezne čvrstine (0,4–3,5 i 0,1–1,6 MPa, redom).

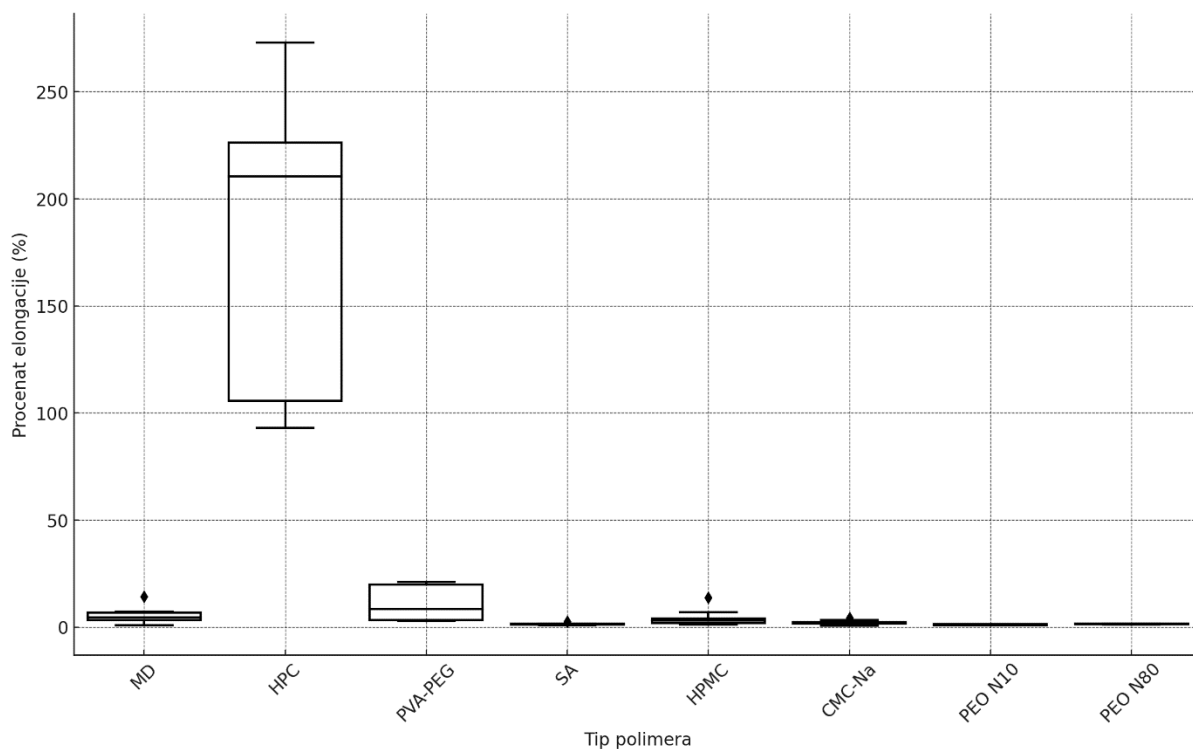
Na Slici 35 je prikazana relativni odnos vrednosti zatezne čvrstine uzoraka kojima je dodata aktivna supstanca, u odnosu na placebo uzorke istog sastava.



Slika 35. Relativni odnos zatezne čvrstine uzoraka sa različitim aktivnim supstancama u odnosu na placebo uzorke izrađene primenom različitih film-formirajućih polimera

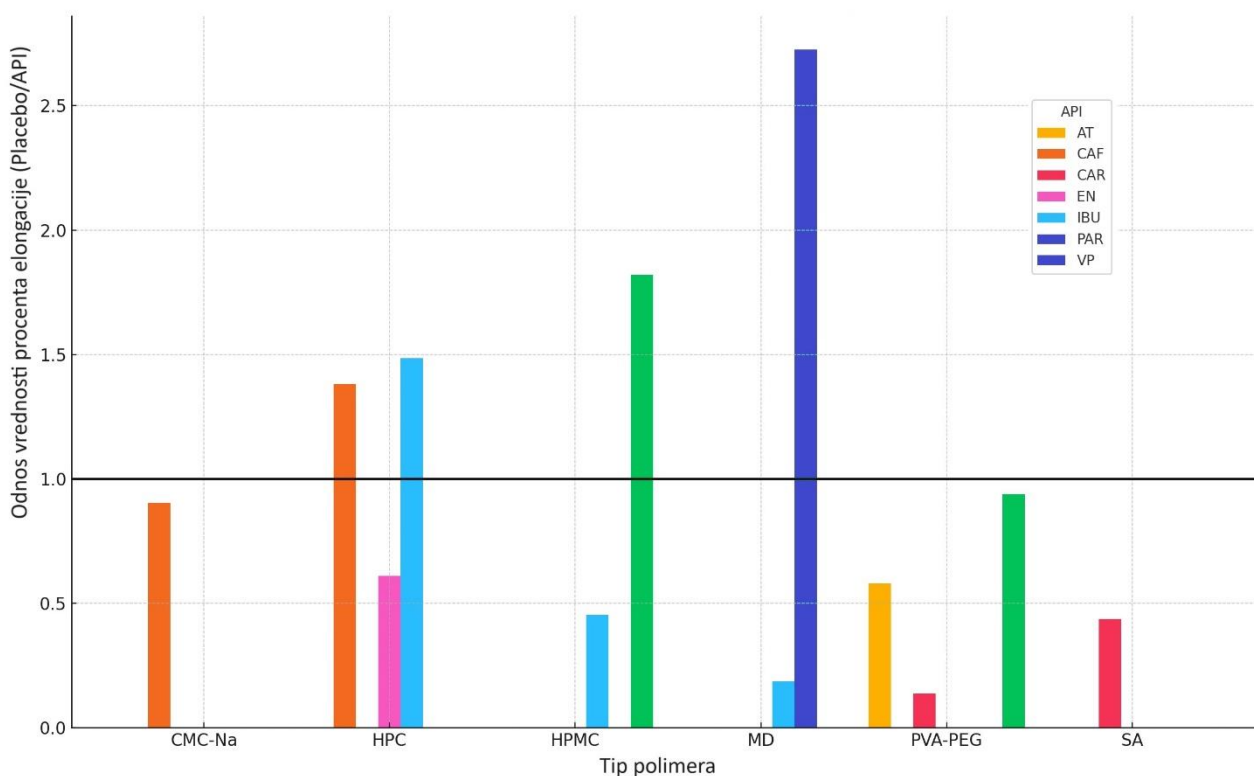
Dodatak aktivne supstance u formulaciju doveo je, kod najvećeg broja uzoraka, do smanjenja zatezne čvrstine (relativni odnos vrednosti <1), što predstavlja i trend opisan u literaturi (Steiner i saradnici, 2022; Kim i saradnici, 2020). Izražen efekat uočen je kod filmova izrađenih korišćenjem disperzije sa natrijum-karboksimetilcelulozom, gde je dodatak kofeina smanjio vrednosti zatezne čvrstine za 36 MPa. Dodatak ibuprofena i verapamila kod uzoraka izrađenih sa hipromelozom je, takođe, dovelo do smanjenja vrednosti zatezne čvrstine za 23, odnosno 14 MPa. Blago povećanje vrednosti zatezne čvrstine primećeno je u slučaju uzoraka sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom kojima je dodat atenolol (0,5 MPa), a izraženo povećanje je primećeno dodatkom enalaprila filmovima sa hidroksipropilcelulozom.

Dodatak superdezintegratora je takođe doveo do promene zatezne čvrstine uzoraka. Dodatak kroskarmeloze-natrijum je vodio ka formiranju čvršćih filmova, što je posebno bilo izraženo kada su film-formirajući polimeri bili natrijum-karboksimetilceluloza ili natrijum-alginat. Uticaj krosprovidona je bio zanemarljiv, pošto su vrednosti zatezne čvrstine ostale približno iste, dok je dodatak natrijum-skrobglikolata vodio ka formiranju filmova manje čvrstine. Dodatak magnezijum-aluminometasilikata, kao apsorpcionog sredstva koje može pospešiti raspadanje filmova, imao je zanemarljiv efekat na zateznu čvrstinu uzoraka (Tabela 13).



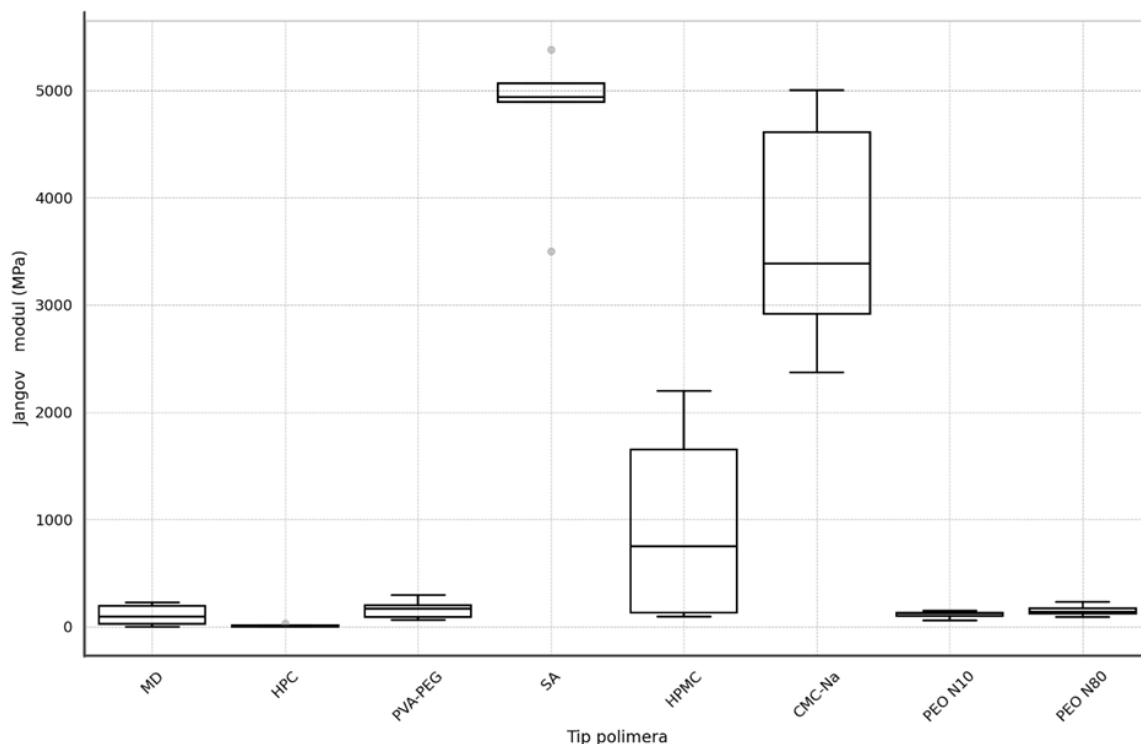
Slika 36. Raspon vrednosti procenta elongacije uzoraka izrađenih primenom različitih film-formirajućih polimera

Na Slici 36 je prikazan raspon vrednosti procenta elongacije za uzorke izrađene korišćenjem različitih polimera. Većina uzoraka pokazala je nizak procenat elongacije, osim filmova sa hidroksipropilcelulozom i, u manjoj meri, filmova sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom. Filmovi izrađeni sa hidroksipropilcelulozom imali su vrednosti procenta elongacije preko 250%, što ukazuje na veliku fleksibilnost uzoraka. Međutim, izuzetno visoke vrednosti procenta elongacije često predstavljaju problem zbog otežanog rukovanja i potencijalno loše ujednačenosti sadržaja aktivne supstance jer dolazi do istežanja uzorka, pa se prilikom sečenja uzorka uklanja veći deo aktivne supstance. Takođe, previše fleksibilni filmovi mogu negativno uticati na komplijansu pacijenata zbog otežanog rukovanja i vađenja filmova iz pakovanja (Jacob i saradnici, 2023). Sa druge strane, filmovi sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom imali su vrednosti procenta elongacije do 50%, što ukazuje na fleksibilne filmove prihvatljivijih mehaničkih svojstava. Njihova fleksibilnost je bila odgovarajuća, jer su vrednosti procenta elongacije bile ispod 100%, što se često smatra graničnom vrednošću za optimalnu fleksibilnost (Centkowska i saradnici, 2020). Povećanje koncentracije istog film-formirajućeg polimera nije dovelo do značajnih promena u procentu elongacije. Za filmove sa koncentracijom od 5% hipromeloze, vrednosti su se kretale od 1,74% do 4,65%, dok su za 10% hipromeloze bile u opsegu od 2,98% do 5,71% (Tabela 13).



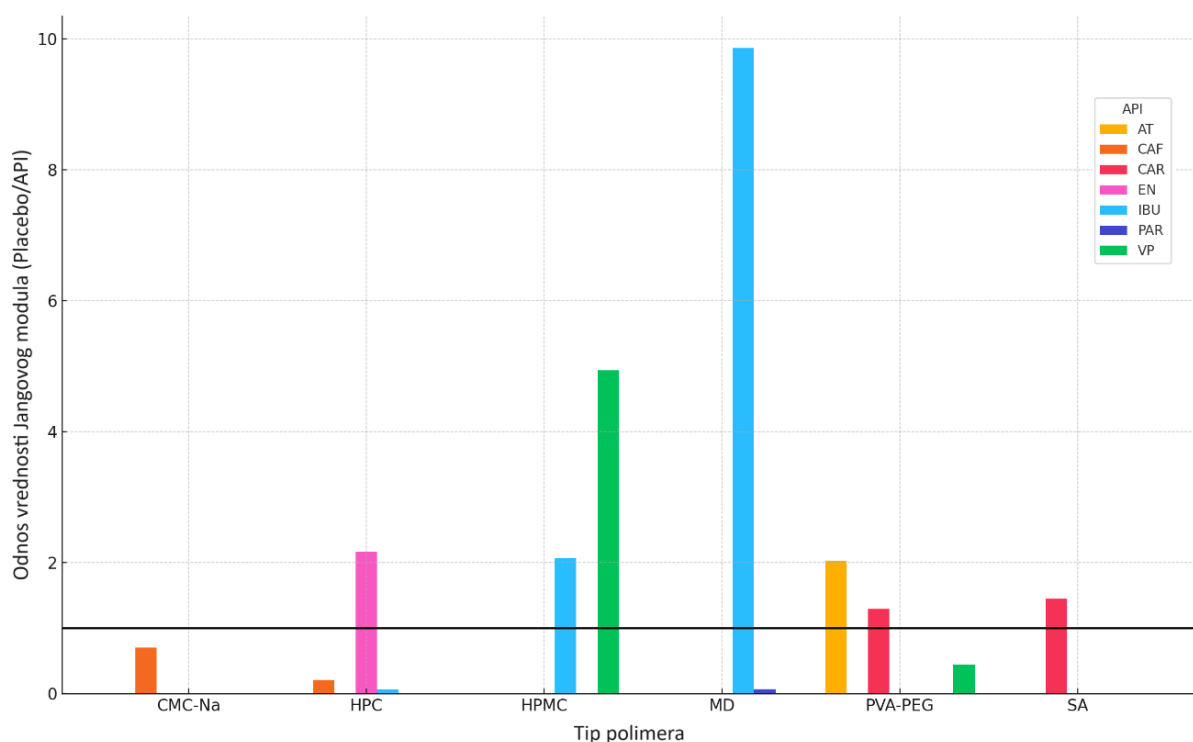
Slika 37. Relativni odnos procenata elongacije uzoraka sa različitim aktivnim supstancama u odnosu na placebo uzorke izrađene primenom različitih film-formirajućih polimera

Dodatak aktivne supstance, vodio je ka promeni procenta elongacije ispitivanih uzoraka, u poređenju sa placebo filmovima (Slika 37). Dodatak kofeina i ibuprofena je doveo do povećanja procenta elongacije filmova sa hidroksipropilcelulozom, što se u ovom slučaju može smatrati negativnim efektom jer su placebo uzorci bili previše rastegljivi. Enalapril kao model aktivna supstanca dodata u formulaciju sa hidroksipropilcelulozom dovela je do formiranja filmova sa nižim procentom elongacije (93%). Procenat elongacije kod filmova izrađenih sa hidroksipropilcelulozom i različitim aktivnim supstancama bio je visok, ukazujući da je potencijalno potrebno izabrati drugi polimer, kao što je natrijum-alginat ili karboksimetilceluloza-natrijum, kada su ove aktivne supstance u pitanju. Inkorporiranje superdezintegratora u filmove nije se značajno odrazilo na fleksibilnost uzoraka. Generalno, procenat elongacije bio je nešto veći u slučaju uzoraka bez superdezintegratora (Tabela 13). Promena koncentracije plastifikatora nije imala značajan efekat na fleksibilnost filmova. Kod uzoraka sa hipromelozom, povećanje koncentracije plastifikatora sa 0,5 na 1% nije značajno promenilo fleksibilnost filmova. Slično, uzorci sa karboksimetilceluloza-natrijum polimerom imali su vrlo nizak procenat elongacije, pa povećanje koncentracije plastifikatora sa 0,5 na 1% nije dovelo do bitne promene u fleksibilnosti ovih krtih uzoraka.



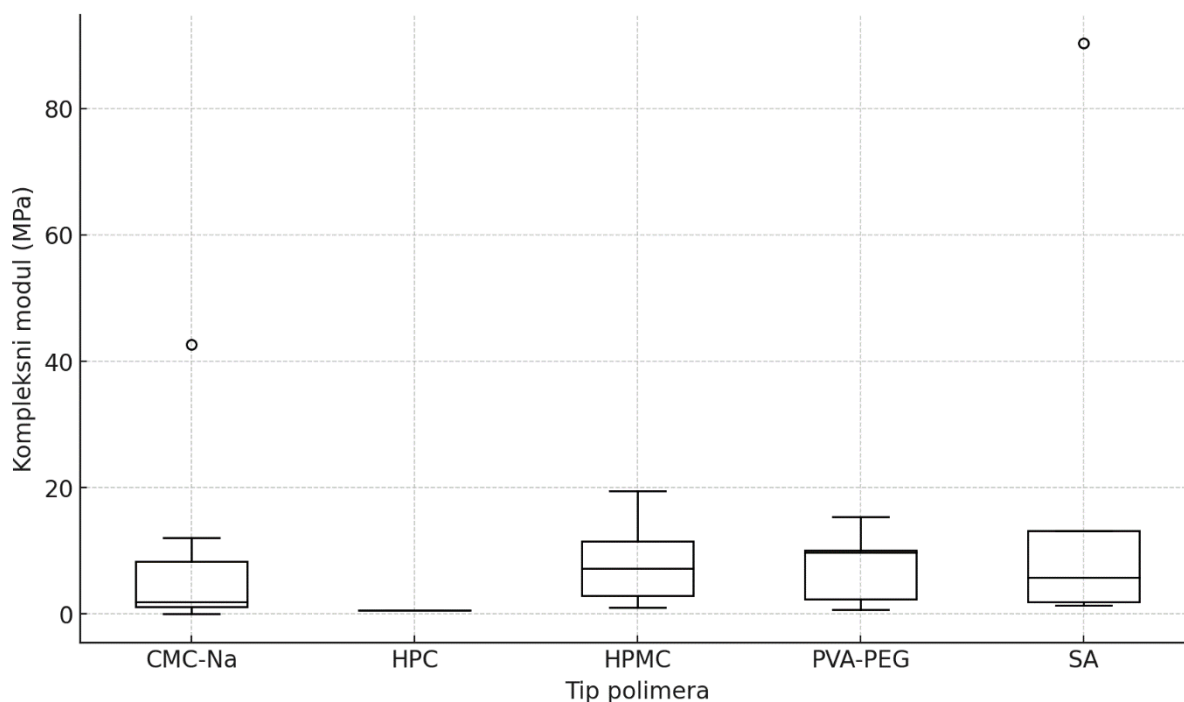
Slika 38. Raspon vrednosti Jangovog modula uzoraka izrađenih primenom različitih film-formirajućih polimera

Na Slici 38 je prikazan raspon vrednosti Jangovog modula za uzorke izrađene korišćenjem različitih polimera. Vrednosti Jangovog modula su najveće kod filmova najveće čvrstine, izrađenih korišćenjem natrijum-karboksimetilceluloze i natrijum-alginata, kao film formirajućih polimera (2371,6-5001,15 MPa i 3498,0-5381,9 MPa, redom). To je u skladu sa uočenim visokim stepenom korelacije ($r=0,88$) između parametara zatezne čvrstine i Jangovog modula, koji ukazuju na čvrstinu i krtost ispitivanih filmova (Tabela 13). U toku eksperimentalnog rada sa filmovima sa natrijum-alginatom javljao se problem pucanja, što je posledica izuzetno velike krtosti, koja može biti nepovoljan aspekt filmova sa ovim polimerom. Filmovi izrađeni sa hipromelozom bili su u određenoj meri krti, što ukazuje na optimalne mehaničke karakteristike ovih filmova, koji imaju prihvatljivu čvrstinu i krtost, ali i fleksibilnost. Povećanje koncentracije polimera hipromeloze sa 5% na 10% imalo je izražen efekat na krtost, gde su vrednosti Jangovog modula za placebo uzorke sa 5% hipromeloze bile do 245 MPa, dok su za placebo uzroke sa 10% hipromeloze vrednost Jangovog modula bile do 2178 MPa.



Slika 39. Relativni odnos Jangovog modula uzoraka sa različitim aktivnim supstancama u odnosu na placebo uzorke izrađene primenom različitih film-formirajućih polimera

Analiza uticaja dodatka aktivne supstance na vrednosti Jangovog modula, odnosno na krtost filmova, ukazala je da su filmovi sa hidroksipropilcelulozom generalno imali veoma niske vrednosti Jangovog modula (od 3 do 31 MPa) i dodatak aktivne supstance nije doveo do značajnijih promena. Mala čvrstina i krtost uzoraka sa hidroksipropilcelulozom generalno se ne menjaju značajno sa promenama u sastavu formulacije (Steiner i saradnici, 2019). Filmovi sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom pokazali su varijacije u Jangovom modulu. Placebo filmovi su imali vrednost od 146 MPa, dok su filmovi sa verapamilom imali još niže vrednosti, do 90 MPa. S druge strane, dodatak karvedilola (do 281 MPa) i atenolola (do 296 MPa) doveo je do povećanja krtosti filmova pa je relativni odnos vrednosti Jangovog modula veći od 1. Placebo uzorci sa hipromelozom su imali niži Jangov modul u poređenju sa uzorcima sa verapamilom (do 134 MPa i do 1332 MPa, redom) i ibuprofenom (do 975 MPa), što u ovom slučaju ukazuje da dodate aktivne supstance doprinose formiranju krtijih filmova. Dodatak kofeina pozitivno je uticao na mehaničke karakteristike uzoraka sa natrijum-karboksimetilcelulozom jer su uzorci bili značajno ($p=0,001$) manje krti. Smatra se da određene aktivne supstance mogu poboljšati fleksibilnost filmova koji su izuzetno krti, što potencijalno može biti rešenje za prevazilaženje problema pucanja takvih filmova (Richert i saradnici, 2004). Međutim, kofein je smanjio krtost filmova sa hidroksipropilcelulozom, što može biti negativan efekat, s obzirom na rastegljivost ovih uzoraka. Isti trend je ispoljio i dodatak ibuprofena filmovima sa hidroksipropilcelulozom, dok je enalapril imao pozitivan efekat i povećao krtost ovih uzoraka. Na Slici 39 se vidi izražen efekat ibuprofena na povećanu krtost filmova sa maltodekstrinom, jer je vrednost odnosa Jangovog modula nešto manje od 10. Dodatak superdezintegratora vodio je, uglavnom, ka formiranju krtijih uzoraka, sa većim vrednostima Jangovog modula. Dodatak natrijum-skrobglikolata pokazao je najmanje izražen efekat povećanja Jangovog modula i krtosti filmova, u poređenju sa ostalim superdezintegratorima (Tabela 13).



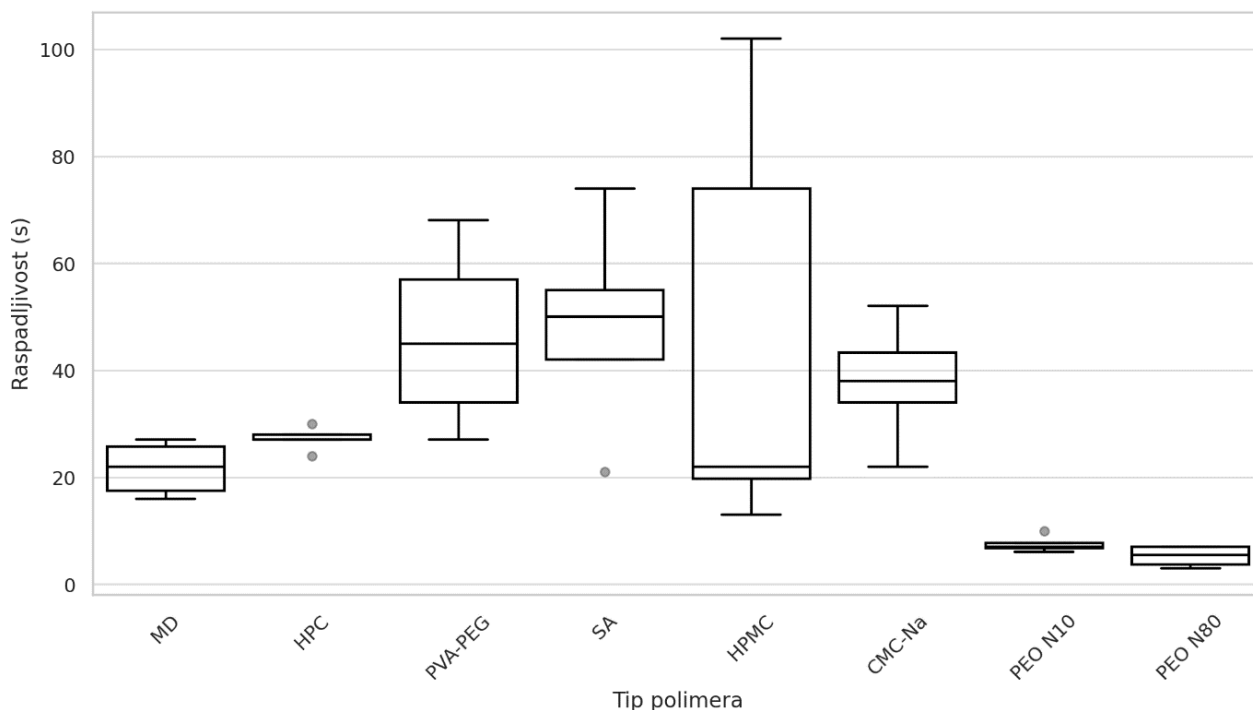
Slika 40. Raspon vrednosti kompleksnog modula za uzorke izrađene primenom različitih film-formirajućih polimera

Raspon vrednosti kompleksnog modula ispitivanih ODF prikazan je na Slici 40. Uočava se da je opseg vrednosti bio je sličan za uzorke izrađene korišćenjem različitih polimera. Filmovi sa vrlo niskim vrednostima zatezne čvrstine (oko 1 MPa i niže) nisu bili pogodni za ispitivanje jer su uništeni pločom uređaja koja je rotirala i primenjivala konstantan pritisak na filmove. Zbog cepanja uzoraka tokom merenja nije bilo moguće odrediti kompleksni modul za sve uzorke (Tabela 13). Vrednosti kompleksnog modula nisu se primetno menjale dodatkom aktivne supstance, sa izuzetkom filmova sa natrijum-alginatom, gde je uočena niža vrednost kompleksnog modula kod uzoraka koji su sadržali karvedilol (CAR) kao model aktivnu supstancu (do 5 MPa) u odnosu na placebo filmove (90 MPa). Khan i saradnici (2015) uočili su da dodatak aktivne supstance vodi ka narušavanju unutrašnje strukture koju formira natrijum-alginat, što može da vodi smanjenju kompleksnog modula.

Inkorporiranje superdezintegratora u filmove, generalno, vodilo je ka smanjenim vrednostima kompleksnog modula kod jako krutih i čvrstih filmova sa natrijum-karboksimetilcelulozom, pri čemu su uzorci bez superdezintegratora imali vrednosti od 11 do 12 MPa, dok su uzorci sa superdezintegratorom imali vrednosti od 0,1 do 8 MPa. Kod filmova sa hipromelozom vrednost kompleksnog modula povećala sa dodatkom superdezintegratora, pa su uzorci bez dodatka imali vrednosti od 1,4 do 11,9, a uzorci sa različitim superdezintegratorima od 3,4 do 15,4 MPa. Sličan trend, kao kod uzoraka sa hipromelozom, uočen je i kod uzoraka sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, gde je dodatkom superdezintegratora vrednost kompleksnog modula porasla sa 2,1 na 10,6 MPa. Dodatak natrijum-skrobglikolata kao superdezintegratora je, generalno, doveo do očiglednih promena vrednosti kompleksnog modula, u poređenju sa uzorcima koji su sadržali druge superdezintegratore. Kod placebo uzoraka izrađenih korišćenjem različitih polimera, dodatak ovog superdezintegratora je vodio ka smanjenju vrednosti, dok je u slučaju uzoraka sa aktivnom supstancom bilo primetno povećanje vrednosti kompleksnog modula. Morales i McConville (2011) su pokazali da natrijum-skrobglikolat može povećati fleksibilnost filmova i smanjiti čvrstinu, stvaranjem specifičnih veza sa polimerom, što potencijalno može da objasni efekat promene kompleksnog modula u zavisnosti od prisustva ili odsustva aktivne supstance, uz dodatak ovog superdezintegratora. Uticaj koncentracije plastifikatora se ne može posmatrati kao zaseban faktor formulacije u slučaju kompleksnog modula, jer ne postoji jasan trend i uticaj na vrednosti ovog parametra.

4.2.3. Ispitivanje raspadljivosti

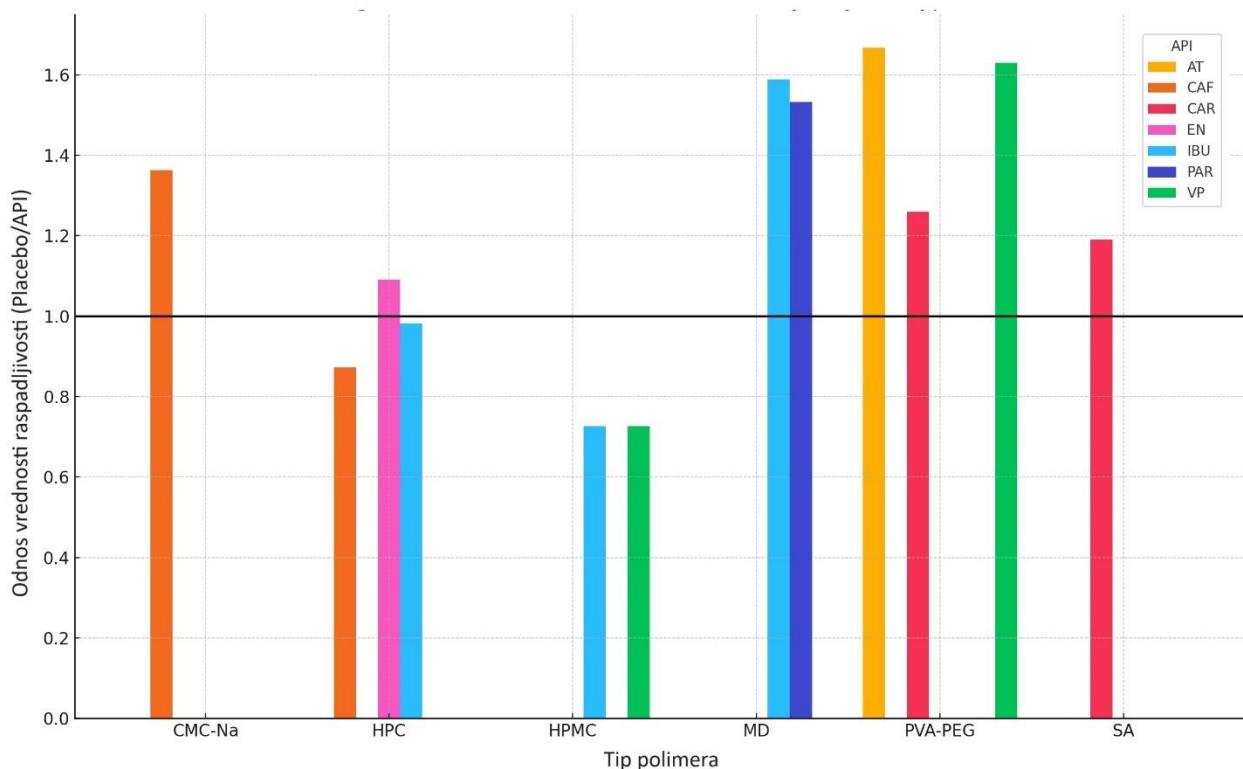
Raspadljivost ODF predstavlja kritični parametar kvaliteta, pa je veoma značajno poznavanje faktora formulacije koji mogu uticati na raspadljivost. Na Slici 41 je prikazan raspon raspadljivost ispitivanih uzoraka izrađenih korišćenjem različitih polimera.



Slika 41. Raspon vrednosti raspadljivosti uzoraka koji su izrađeni primenom različitih film-formirajućih polimera

Filmovi izrađeni sa maltodekstrinom su imali slična vremena raspadanja, bez obzira na dodatak aktivnih supstanci (ibuprofen ili paracetamol) i drugih ekscipijenasa, i svi filmovi su se raspali za vreme kraće od 30 sekundi (Tabela 13). Maltodekstrin je veoma higroskopan polimer, što potencijalno može da utiče na brzo kvašenje ovih filmova (Borges i saradnici, 2016). Takođe, higroskopna priroda je predstavljala izazov za pravilno čuvanje ovih filmova i sprečavanje dezintegracije u toku čuvanja. Zabeležene su niske vrednosti raspadljivosti i za sve filmove izrađene sa hidroksipropilcelulozom (do 30 s). Hidroksipropilceluloza ima sposobnost brzog bubrenja i adsorbovanja vode pri kontaktu sa medijumom, pa se generalno smatra polimerom koji formira filmove kratkih vremena dezintegracije (Woertz i Kleinebudde, 2015). Filmovi izrađeni sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom imali su različitu raspadljivost, u zavisnosti od sastava formulacije (Tabela 13). Najkraće vreme dezintegracije (27 s) pokazao je uzorak PVA/PEG-7/Pl koji nije sadržao ni aktivnu supstancu, ni sredstvo za raspadanje, dok su najduža vremena dezintegracije, 68 s, odnosno 60 s uočena za uzorke PVA/PEG-7/CAR/CP i PVA/PEG-7/CAR/SSG koji su sadržali karvedilol kao model aktivnu supstancu uz dodatak krosprovidona, odnosno natrijum-skrobglikolata kao superdezintegrator. Iako je u pitanju hidrofilni polimer, smatra se da polivinilalkohol, u strukturi ovog polimera, može da predstavlja barijeru za adsorbovanje vode kada se poveže sa polietilglikolom. U literaturi je opisano da filmovi izrađeni sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom bubre, ali ne dolazi do brzog raspadanja zbog jakih vodoničnih veza između dve komponente strukture (Wei i saradnici, 2023). Dodatak aktivnih supstanci i superdezintegratora potencijalno je uticao na stvaranje čvrstih veza i duže dezintegracije uzorka u odnosu na placebo uzorak. Filmovi izrađeni sa natrijum-alginatom su imali relativno kratko vreme dezintegracije, sa izuzetkom uzorka SA-7/CAR/CCS koji je sadržao karvedilol kao model aktivnu

supstancu uz dodatak kroskarmeloza-natrijum superdezintegratora čije je vreme raspadanja bilo 74 s. Natrijum-alginat ima sposobnost brzog geliranja pri kontaktu sa vodom, što može da doprinese raspadljivosti zbog narušavanja čvrste strukture filma (Yamali i saradnici, 2021). Raspadljivost uzoraka izrađenih sa 5% hipromeloze bila je slična i jako brza. Variranje koncentracije glicerola i dodatak superdezintegratora kod ovih uzoraka nije značajno uticalo na vreme dezintegracije (kraće od 20 s). Dvostruko povećanje koncentracije polimera na 10% primetno je produžilo vreme dezintegracije, pri čemu su se uzorci sa natrijum-skrobglikolatom raspadali i duže od 100 s.

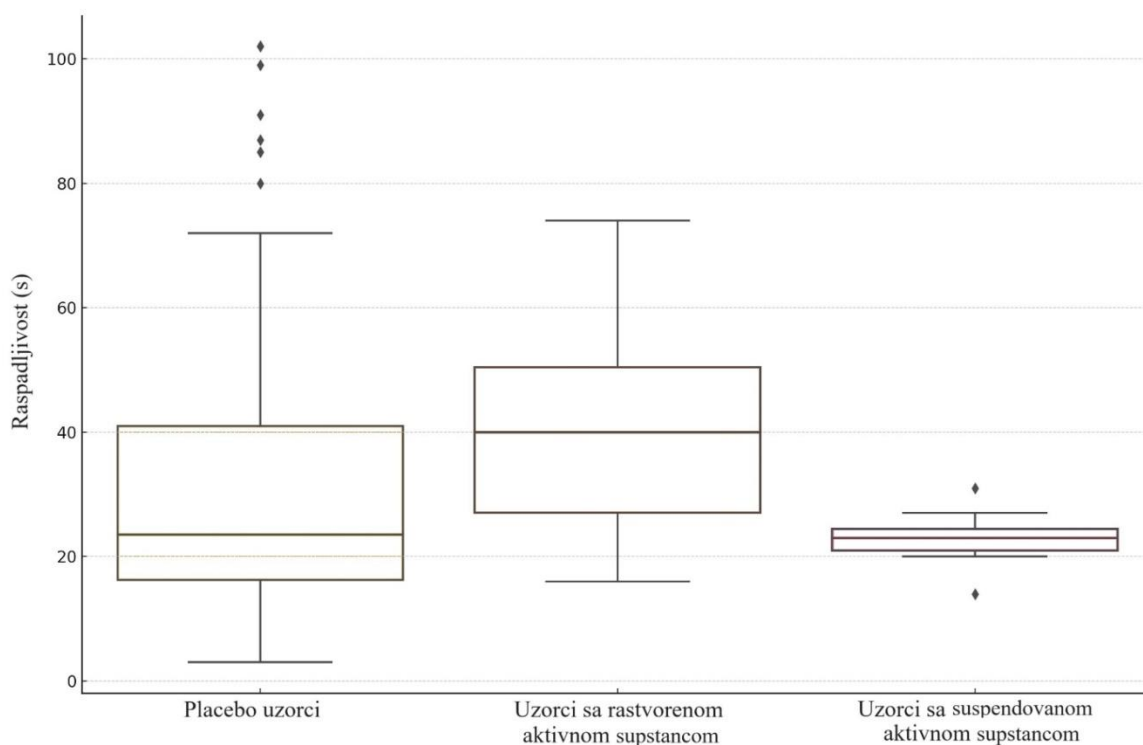


Slika 42. Relativni odnos raspadljivosti uzoraka sa različitim aktivnim supstancama u odnosu na placebo uzorke izrađene primenom različitih film-formirajućih polimera

Na Slici 42 je prikazan odnos raspadljivosti uzoraka koji sadrže različite model aktivne supstancem i odgovarajućih placebo uzoraka. Kod filmova izrađenih korišćenjem polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimera, natrijum-alginata, maltodekstrina i natrijum-karbonskimelceluloze, inkorporiranje aktivne supstance u filmove je vodilo ka dužoj dezintegraciji (Tabela 13). Kod filmova izrađenih sa maltodekstrinom, uticaj dodatka aktivne supstance je postojao (odnos vrednosti >1) ali su se uzorci raspadali veoma brzo, pa je uticaj zanemarljiv jer nije došlo do značajnih promena raspadljivosti. Kod filmova sa hipromelozom je uočen suprotan trend, odnosno dodatak aktivne supstance doveo je, generalno, do nešto kraće dezintegracije uzoraka. Aktivna supstanca inkorporirana u filmove sa hipromelozom potencijalno može da prekine lance polimera i dovede do promena u mikrostrukтури uzorka. Smatra se da dodatkom aktivne supstance filmovima sa hipromelozom dolazi do povećanja sposobnosti adsorbovanja medijuma, bržeg bubrenja i, samim tim, brže dezintegracije (Vlad i saradnici, 2023).

Filmovi kod kojih je aktivna supstanca suspendovana pre izlivanja imali su kraće vreme raspadanja u odnosu na filmove u kojima je aktivna supstanca bila rastvorena. Na Slici 43 je prikazan raspon vrednosti raspadljivosti uzoraka bez aktivne supstance, kao i uzoraka koji sadrže rastvorenu, odnosno suspendovanu aktivnu supstancu. Razlika u raspadljivosti uzoraka sa suspendovanom aktivnom supstancom u odnosu na uzorke sa rastvorenim aktivnom supstancom bila je značajna ($p=0,0009$). Razlog za ovakvo ponašanje filmova potencijalno može biti homogena

struktura koja nastaje kod filmova sa rastvorenom aktivnom supstancom, dok se suspendovane čestice supstance umeću između lanaca polimera, formiraju veću kontaktnu površinu filma i mogu da omoguće brži prodor medijuma i brže raspadanje (Nerella i Nagabhushanam, 2021). Dodatak superdezintegratora, generalno, nije doveo da bržeg raspadanja filmova. U slučaju filmova koji su izrađeni korišćenjem hipromeloze, natrijum-karboksimetilceluloze ili polivinilalkohol-polietilenglikola, dodatak superdezintegratora je imao negativan efekat na raspadljivost, odnosno doveo do sporije dezintegracije uzoraka i nešto dužeg vremena raspadanja. Raspadljivost uzoraka izrađenih sa polietilenoksidima nije značajno promenjena nakon dodatka superdezintegratora, s obzirom da je za sve ispitivane uzorke vreme raspadanja bilo kraće od 10 sekundi.



Slika 43. Raspon vremena dezintegracije uzoraka u zavisnosti od prisustva i stepena disperziteta aktivne supstance

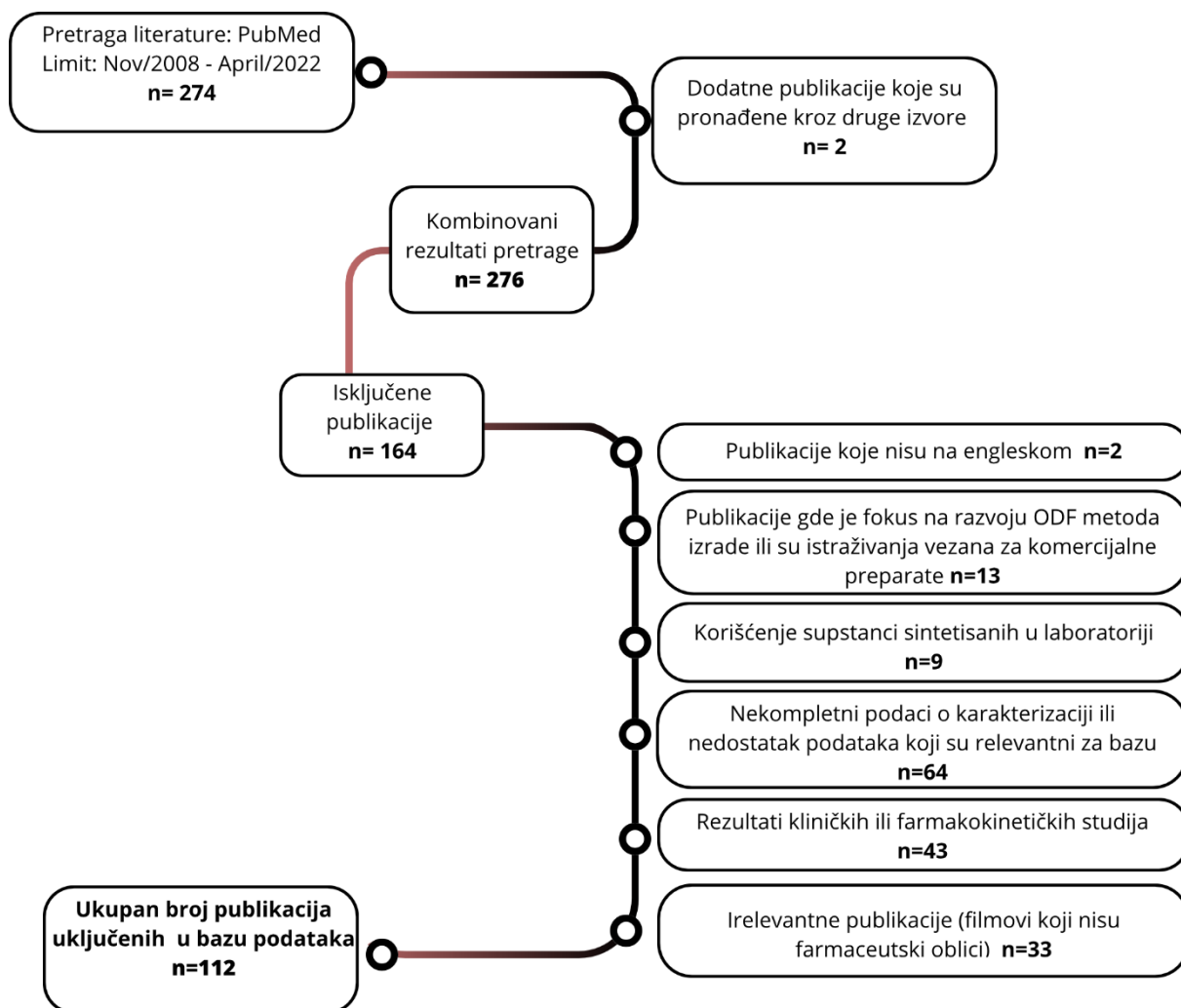
4.3. Baza literaturnih podataka

4.3.1. Formiranje baze literaturnih podataka

Na osnovu rezultata prethodnih istraživanja i uvida u kritična svojstva oralno-disperzibilnih filmova, identifikovani su faktori od značaja za analizu grupisani u tri domena:

- domen (A) - podaci koji se odnose na sastav formulacije i metode za izradu ODF;
- domen (B) - mehaničke karakteristike, raspadljivost filmova i brzina oslobađanja aktivne supstance;
- domen (C) – senzorne karakteristike ODF, kao što su vreme dezintegracije *in vivo*, ukus, osećaj u ustima i procena mogućnosti rukovanja.

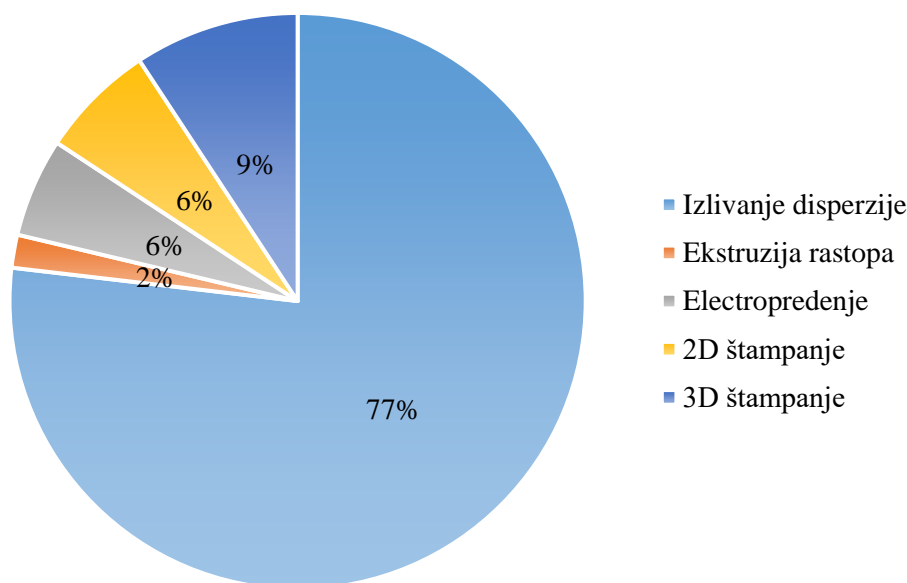
Za formiranje Baze literaturnih podataka uzeto je u obzir ukupno 112 objavljenih naučnih radova koji su se bavili formulacijom i karakterizacijom ODF, od ukupno 276 naučnih radova identifikovanih na osnovu pretrage literature. Pristup izboru publikacija za formiranje Baze literaturnih podataka prikazan je na Slici 44. U daljem tekstu je dat kratak prikaz i diskusija formirane baze podataka, dok je celokupna baza podataka data u prilogu rada (Prilog I).



Slika 44. Pristup pretrazi podataka i formiranju baze literaturnih podataka

4.3.2. A Domen baze podataka - metode izrade i sastav oralno-disperzibilnih filmova

Imajući u vidu rezultate prethodnih eksperimentalnih istraživanja koji ukazuju na veliki uticaj metode izrade na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova, primenjene metode izrade su identifikovane su kao značajan atribut za formiranje baze. Tokom pripreme baze podataka, uočeno je da postoji veliki broj istraživanja u kojima su korišćene dve ili više različitih metoda izrade uzoraka. Kao najčešće korišćena metoda, izlivanje disperzije je zabeleženo kod 123 uzorka (u okviru 112 analiziranih istraživanja postoji više različitih pristupa ovoj metodi, koji su razmatrani kao posebne metode). 2D štampanje je bilo zastupljeno u 9, 3D štampanje u 12, elektropredenje u 8 i ekstruzija rastopa u 2 od ukupno 112 istraživanja uvrštenih u Bazu literaturnih podataka. Na Slici 45 je prikazan procenat zastupljenosti različitih metoda izrade filmova u formiranoj bazi podataka.



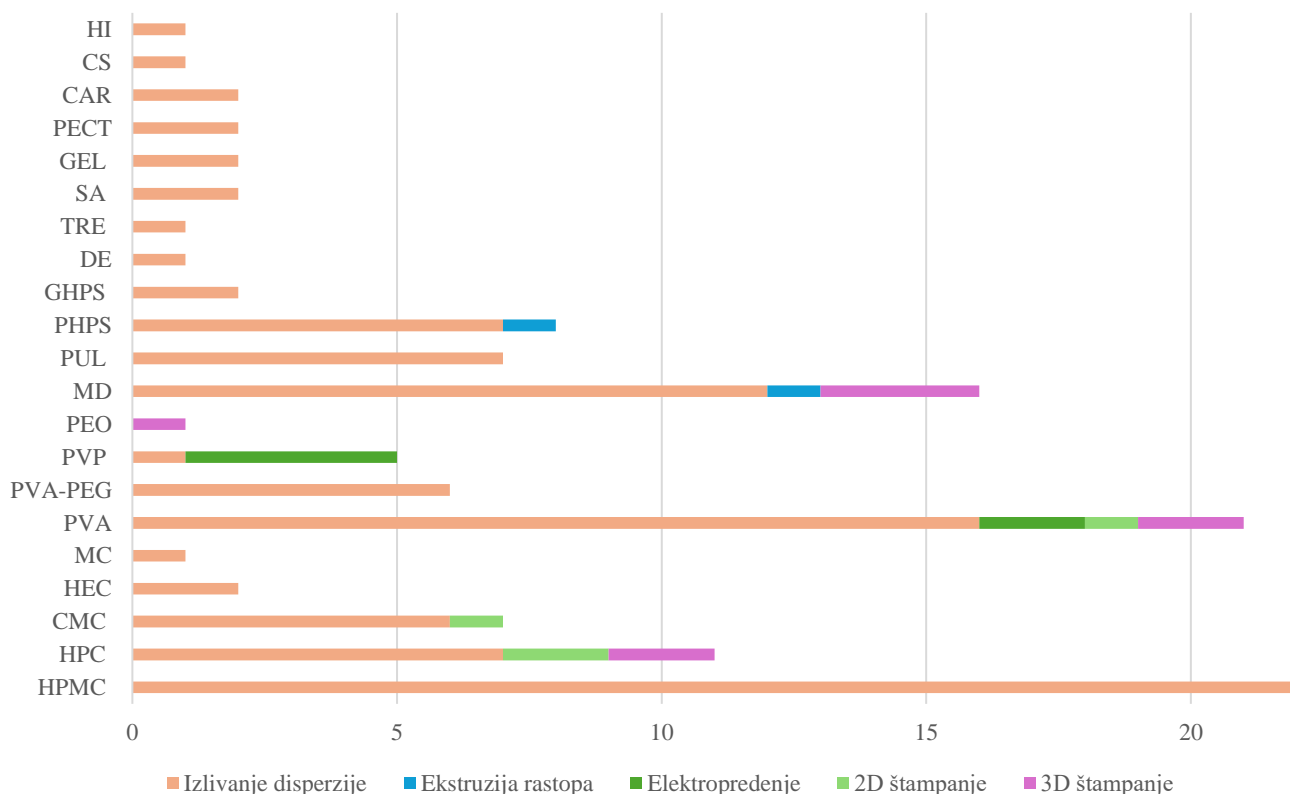
Slika 45. Zastupljenost različitih metoda izrade filmova u analiziranoj bazi podataka

Komparativna analiza različitih pristupa u izradi nije bila moguća zbog heterogenosti podataka i nepotpunih informacija, što je otežavalo adekvatnu procenu prednosti i nedostataka različitih metoda. Jamróz i saradnici (2017) pokazali su da je postignuto znatno brže rastvaranje aktivne supstance iz uzoraka izrađenih metodom deponovanja istopljenog filameta u poređenju sa izlivanim uzorcima zbog stabilizacije amorfnog stanja aktivne supstance i veće površine. Abdelhakim i saradnici (2020) sprovedli su komparativnu analizu senzornih atributa i prihvatljivosti uzoraka dobijenih elektropredenjem i izlivanjem disperzije koji sadrže isti film-formirajući polimer. Dobijeni rezultati su pokazali jednaku prihvatljivost po svim ispitivanim kriterijumima. Filmovi dobijeni elektropredenjem su pokazali dodatnu prednost u pogledu raspadljivosti i brzine rastvaranja aktivne supstance u poređenju sa izlivenim uzorcima, zbog izražene poroznosti i povećane slobodne površine (Tawfik i saradnici, 2021).

Pomoćne supstance korišćene za izradu oralno-disperzibilnih filmova obuhvatile su različita sredstva za formiranje filma (hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), hidroksietilceluloza (HEC), hidroksipropilceluloza (HPC), metilceluloza (MC), karboksimetilceluloza (CMC), maltodekstrini (MD), pregelirani hidroksipropilskrob graška (PHPS), granulirani hidroksipropilskrob (GHPS), pululan (PUL), polivinilalkohol (PVA), polivinilalkohol-polietilen glikol graft kopolimer (PVA-PEG), povidon (PVP), polietilenoksid (PEO), pektin (PT), derivat pektina (HMPT), želatin (GEL), hijaluronska kiselina (HI), natrijum-alginat (SA), hitozan (CS) i poliakrilna kiselina (PAA). Za izradu ODF se obično koristi samo jedan film-formirajući polimer, ali se polimeri mogu i kombinovati kako bi se postigle ciljane karakteristike izrađenih filmova. Kao dodatni polimeri u

analiziranim formulacijama zastupljeni su: pšenični skrob (VS), natrijum-karboksimetilceluloza (CMC-Na), trehaloza (THL) i dekstran (DE).

Na osnovu analize formirane baze podataka (Prilog I), na Slici 46 je prikazan pregled učestalosti primene različitih film-formirajućih polimera i odgovarajućih metoda izrade.



Slika 46. Najčešće korišćeni polimeri za izradu filмова prema Bazi literaturnih podataka

Najčešće korišćeni polimeri za izradu ODF, bez obzira na metodu izrade, su derivati celuloze, posebno hipromeloza. Različite vrste hipromeloze, koje se razlikuju po stepenu supstitucije, tj. broju metoksilnih i hidroksipropilnih grupa, pokazuju značajne razlike u molekularnoj masi (od 10 do 410 kDa), što dovodi do izraženih varijacija u raspadljivosti i mehaničkim svojstvima. Hipromeloza tip E sa nižim odnosom hidroksipropoksil/metoksil supstituenata predstavlja, prema prikazanom skupu podataka, najčešće korišćeni polimer za formiranje filma pogodan za izlivanje disperzije, 2D ili 3D štampanje (Visser i saradnici, 2015a, 2015b, 2017). Polivinilalkohol, rastvorljivi sintetski polimer, je drugi najčešće korišćeni polimer za izlivanje disperzije, elektropredenje i 3D štampanje. Poboľšane osobine plastičnosti su najznačajnije za filmove koji sadrži pegilovani derivat polivinilalkohola, polivinilalkogol-polietilenglikol kopolimer (Borges i saradnici, 2015). Modifikovani skrobovi, kao što su maltodekstrin i pregelirani hidroksipropilskrob, opsežno su istraživani kao polimeri za formiranje filma za izlivanje disperzije i ekstruziju rastopa, dok je maltodekstrin dodatno korišćen za izradu ODF 3D štampanjem (Musazzi i saradnici, 2018b). Niže vrednosti ekvivalenta dekstroze za maltodekstrin dovode do formiranja čvršćih, nešto krćijih i manje fleksibilnih ODF, koji su oznaćeni kao uzorci sa boljim mehanićkim karakteristikama u odnosu na filmove izrađene sa maltodekstrinima većih vrednosti ekvivalenta dekstroze (Cilurzo i saradnici, 2010; Musazzi i saradnici, 2019). Filmovi izrađeni ekstruzijom rastopa sa maltodekstrinima sporije se raspadaju u poređenju sa izlivenim filmovima, a brzina oslobađanja aktivne supstance je znaćajno produćena (Cilurzo i saradnici, 2008). Polimeri korišćeni za elektropredenje bili su polivinilpirolidon, koji je korišćen u 4 studije (od 7) i polivinilalkohol, koji je korišćen u 3 studije (od 7). Oba polimera su omogućila formiranje filмова sa veoma brzim raspadanjem i rastvaranjem aktivne supstance zbog

porozne strukture i velike slobodne površine, ali zbog malog broja istraživanja u kojim su korišćeni, mehanička svojstva filmova koje formiraju još uvek nisu dovoljno dobro okarakterisana. Kako je prethodno pokazano, odabir polimera za formiranje filma i njegova koncentracija predstavljaju najvažnije faktore formulacije koje treba pažljivo optimizovati kako bi se postigla ravnoteža između mehaničke otpornosti potrebne za rukovanje filmovima i željene raspadljivosti. Iako polimeri sa nižom molekulskom masom (do 10 kDa) imaju prednost za izradu ODF (Borges i saradnici, 2015), polimeri za formiranje filma sa molekulskom masom do 1300 kDa su, takođe, uspešno korišćeni za razvoj ODF (Krull i saradnici, 2017; Samprasit i saradnici, 2017). Međutim, veća molekulska masa polimera praćena je većim viskozitetom vodene disperzije i, često, produženim oslobađanjem aktivne supstance, usled ukrštanja dugih lanaca polimera.

Dodatak plastifikatora može značajno uticati na mehanička svojstva ODF. Plastifikatori uključeni u bazu podataka su bili: glicerol (GL) korišćen u 65 istraživanja, polietilenglikol (PEG 200-4000) korišćen u 23 istraživanja, propilenglikol (PG) korišćen u 7 i sorbitol (SOR) korišćen u 7 od 112 istraživanja. Ksilitol, D- α -tokoferol polietilenglikol 1000 sukcinat, triacetin, trietilcitrat i limunska kiselina su takođe korišćeni u nekim slučajevima, kao i aminokiseline kao što su glicin, prolin i lizin (Franceschini i saradnici, 2016; Musazzi i saradnici, 2018b). Pokazano je da dodatak glicina i prolina vodi ka smanjenju Jangovog modula (oko 50%) i zatezne čvrstine (oko tri puta), čime se povećava fleksibilnost ODF izrađenih sa maltodekstrinom (Franceschini i saradnici, 2016). Iako je trietilcitrat korišćen kao plastifikator u nekoliko studija, ne može se smatrati pogodnim za formulaciju ODF zbog karakterističnog gorkog ukusa (Niese i Quodbach, 2019). Prisustvo poloksamera i kopovidona koji deluju kao plastifikatori i stabilizatori povećava izvodljivost 3D štampanja optimizacijom uslova štampanja (Cho i saradnici, 2020; Oh i saradnici, 2020).

Druge pomoćne supstance koje mogu uticati na mehanička svojstva ODF i/ili raspadljivost filmova uključuju različita rastvorljiva i nerastvorljiva sredstva za dopunjavanje (kao što su manitol, laktoza, skrob, mikrokristalna celuloza (MCC), niskosubstituisana hidroksipropilceluloza (L-HPC), polivinilacetat, kalcijum-karbonat, kalcijum-silikat i silicijum-dioksid) i superdezintegratore (natrijum-skrobglikolat (SSG), krosopovidon (CP), kroskarmeloza-natrijum (CCS), natrijum-alginat (SA), karboksimetilskrob-natrijum (CMSS)). Uticaj dodatka superdezintegratora na raspadljivost filma nije potpuno razjašnjen. Iako je u nekoliko radova (16 od ukupno 112 analiziranih radova) istraživan uticaj superdezintegratora, nedostatak odgovarajućih uzoraka bez superdezintegratora sprečava dublje razumevanje fenomena koji su uključeni. Pored toga, studije u kojima su odgovarajući uzorci bili dostupni otkrile su odsustvo bilo kakvog efekta ili čak produžavanje vremena raspadanja ODF (Drašković i saradnici, 2020; Pechová i saradnici, 2018; Wang i saradnici, 2021). Nasuprot tome, Zhang i saradnici (2018) su pokazali da dodatak i povećanje koncentracije natrijum-skrobglikolata ili kroskarmeloza-natrijuma u filmovima koji sadrže hipromelozu značajno skraćuje vreme raspadanja. Međutim, iako prisustvo natrijum-skrobglikolata poboljšava raspadljivost ODF izrađenih sa polivinilalkoholom ili derivatima pektina, dalje povećanje koncentracije superdezintegratora vodilo je ka produženom vremenu dezintegracije (Panraksa i saradnici, 2020a). Imajući u vidu raznolikost u sastavu formulacija ispitivanih u okviru ove studije, prvenstveno u pogledu izbora polimera za formiranje filma (maltodekstrin, hidroksipropilceluloza, polivinilalkohol-polietileglikol kopolimer ili derivat pektina), može se pretpostaviti da raspadljivost može biti promenjena usled kombinovanih efekta karakteristika polimera i svojstava odabranog superdezintegratora.

Dodatak sredstava za povećanje viskoziteta kao što su hidroksietilceluloza, alginati, ksantan guma ili arapska guma istraživan je u nekoliko studija (Cupone i saradnici, 2020; Elbl i saradnici, 2020; Janigová i saradnici, 2022; Krull i saradnici, 2016a; Woertz i Kleinebudde, 2015; Zhu i saradnici, 2018). Dobijeni rezultati pokazali su da dodatak različitih vrsta hidroksietilceluloze doprinosi ujednačenosti raspodele pomoćnih supstanci tokom 3D štampanja, što dovodi do formiranja fleksibilnih filmova sa glatkom površinom koji se lako uklanjaju sa ploče štampača (Elbl i saradnici, 2020). Uključivanje različitih prirodnih guma nije pokazalo dodatnu prednost u pogledu izrade i optimizacije formulacije ODF (Woertz i Kleinebudde, 2015).

Kako bi se poboljšala palatabilnost ODF i povećala aderenza pacijenata, u analiziranim radovima primenjeni su različiti pristupi maskiranju ukusa. U većini studija maskiranje ukusa zasnovano je na dodatku različitih zaslađivača i aroma (Cilurzo i saradnici, 2010; Kunte i Tandale, 2010; Liew i saradnici, 2012, 2014, 2016; Pimparade i saradnici, 2017; Pezik i saradnici, 2021; Khalid i saradnici, 2021). U nekim slučajevima je primećeno da povećanje sadržaja određenih polimera za formiranje filma, kao što je maltodekstrin, vodi ka boljem ukusu formulacije (Fahmy i Badr-Eldin, 2014; Kunte i Tandale, 2010). U istraživanjima su korišćeni i drugi pristupi za maskiranje ukusa, kao što je priprema inkluzionih kompleksa sa β -ciklodekstrinima (Khan i saradnici, 2020; Preis i saradnici, 2012; Samprasit i saradnici, 2017), razvoj mikročestica koje sadrže polimer sa pH zavisnom rastvorljivošću (Lou i saradnici, 2014) ili priprema kompleksa aktivne supstance i jonoizmenjivačke smole (Shang i saradnici, 2018). Cilurzo i saradnici (2008) su pokazali da propilenglikol nepovoljno utiče na palatabilnost ODF. Međutim, treba napomenuti da maskiranje ukusa nije značajno u slučaju određenih slabo rastvorljivih aktivnih supstanci zbog, generalno, niskog sadržaja aktivne supstance i kratkog vremena zadržavanja u ustima. Kako bi se poboljšao izgled filma, korišćene su različite boje, kao i pigment titan-dioksid (Musazzi i saradnici, 2018b; Chen i saradnici, 2020; Cupone i saradnici, 2020; Wang i saradnici, 2021).

Nizak udeo aktivne supstance generalno se smatra glavnim ograničavajućim faktorom za širu primenu ODF. Stoga je trenutno razvoj ograničen na visoko potentne aktivne supstance, a novi pristupi formulaciji su fokusirani i na povećanje udela aktivne supstance. Kako bi se izvršila komparativna analiza količina inkorporirane aktivne supstance, doze navedene u različitim ispitivanjima transformisane su i prikazane u skupu podataka kao količina aktivne supstance po jedinici površine filma (mg/cm^2). Relevantne vrednosti su se kretale od $0,01 \text{ mg}/\text{cm}^2$, u slučaju izlivenih filmova koji sadrže slabo rastvorljiv holekalciferol i filmova na koje je 2D štampanjem nanet rastvor kofeina, pa sve do $20,83 \text{ mg}/\text{cm}^2$ u slučaju izlivenih filmova sa visoko rastvorljivim pirazinamidom. Generalno, veći udeo aktivne supstance postignut je sa visoko rastvorljivim supstancama (Al-Mogherah i saradnici, 2020; Matawo i saradnici, 2020) i u slučaju kada su korišćeni napredniji pristupi proizvodnji kao što je 3D štampanje (Musazzi i saradnici, 2018b) ili kontinuirano izlivanje disperzije (Krampe i saradnici, 2016a; Visser i saradnici, 2017). U slučaju polimernih filmova korišćenih kao nosača za štampanje aktivne supstance, dodatak mezoporoznih čestica silicijum-dioksida povećao je poroznost filma, što je povezano i sa povećanim udelom aktivne supstance (Edinger i saradnici, 2018). Povećana poroznost i posledično povećan udeo aktivne supstance postignut je u ovom slučaju izradom strukturiranih oralno-disperzibilnih filmova.

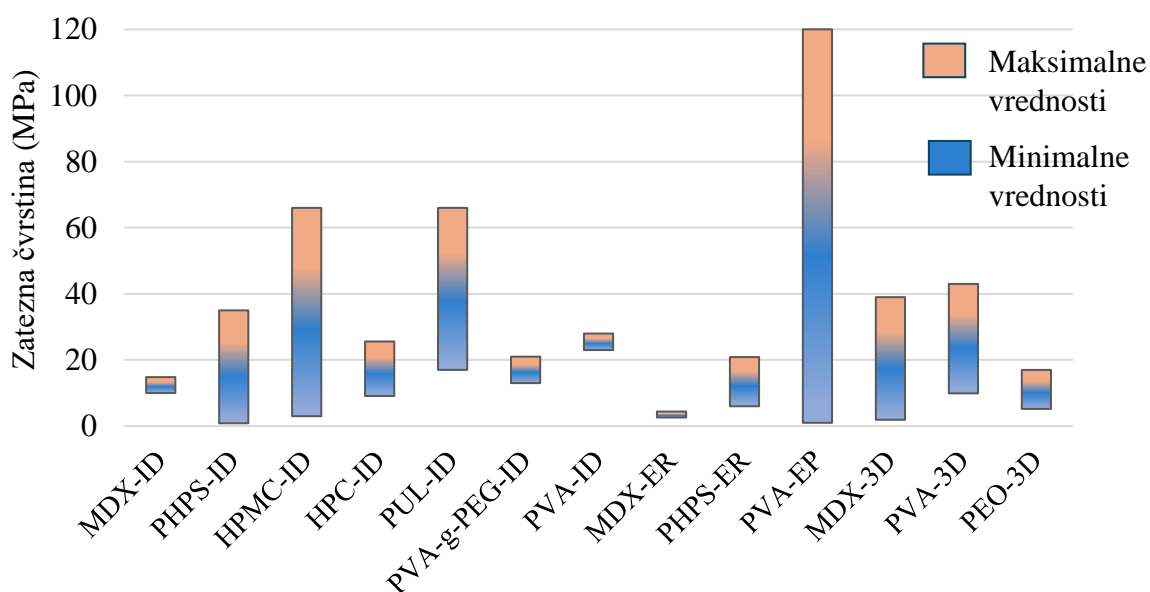
4.3.3 B Domen baze podataka – karakteristike oralno-disperzibilnih filmova

Pregledom karakteristika ODF uključenih u Bazu literaturnih podataka uočava se da se uzorci međusobno dosta razlikuju po dimenzijama, masi i debljini. Površina izrađenih filmova kretala se od $0,25$ do $10,6 \text{ cm}^2$ kako bi se omogućilo adekvatno doziranje različitih model aktivnih supstanci. Iako se debljina filmova u većini prikazanih studija kretala između 13 i $710 \text{ }\mu\text{m}$, zabeležene su i vrednosti iznad $1000 \text{ }\mu\text{m}$. Debljina veća od $450 \text{ }\mu\text{m}$ uglavnom je bila povezana sa prisustvom mikročestica koje sadrže u jezgru aktivnu supstancu čime je postignuto modifikovano oslobađanje (Cho i saradnici, 2020; Speer i saradnici, 2018a).

4.3.3.1. Mehanička karakterizacija oralno-disperzibilnih filmova

U većini objavljenih radova mehanička svojstva tankih polimernih filmova procenjivana su na osnovu zatezne čvrstine, procenta elongacije i vrednosti Jangovog modula iz krive odnosa napon-istezanje dobijenih nakon istezanja uzorka do pucanja. S obzirom na to da se očekuje da ODF budu fleksibilni, stabilni i laki za rukovanje (Hoffmann i saradnici, 2011), ciljna mehanička svojstva mogu uključivati visoku zateznu čvrstinu i procenat elongacije i nizak Jangov modul (Preis i saradnici, 2014b). Treba napomenuti da su u okviru Baze literaturnih podataka zabeležene evidentne razlike u pogledu dimenzija uzorka (odnos širine i debljine) i brzine koja je korišćena za

longitudinalno kretanje/istezanje uzorka u toku ispitivanja mehaničkih karakteristika. Na osnovu objavljenih podataka, takođe je važno napomenuti da su filmovi koji sadrže PVA povezani sa najvišim i najnižim vrednostima zatezne čvrstine u formiranoj bazi podataka (120 MPa naspram 0,001 MPa). Najveća zatezna čvrstina zabeležena je za tanki uzorak (oko 40 μm) koji sadrži polivinilalkohol visoke molekulske mase (160 kD), dok je najniža vrednost određena za ODF velike debljine (oko 700 μm) izrađene sa polivinilalkoholom niske molekulske mase (9-10 kD), što ukazuje da tip polimera, kao i debljina uzorka mogu u velikoj meri uticati na mehanička svojstva ODF (Al-Nemrawi i Dave, 2016; Song i saradnici, 2019). Pregledom formirane baze podataka uočeno je da, bez obzira na korišćeni polimer za formiranje filma, povećanje koncentracije polimera vodi ka povećanoj otpornosti uzorka na pucanje (Jamróz i saradnici, 2017; Kevadiya i saradnici, 2018; Krull i saradnici, 2016b; Takeuchi i saradnici, 2018, 2020). Međutim, uzorci koji sadrže derivate skroba (kao što su MD i PHPS) pokazali su nisku zateznu čvrstinu bez obzira na koncentraciju polimera (Cilurzo i saradnici, 2008; Mazumder i saradnici, 2017; Manda i saradnici, 2018; Musazzi i saradnici, 2019). Iako su ispitivani uzorci pokazali značajne razlike u pogledu zatezne čvrstine, njihov integritet tokom rukovanja nije bio ugrožen, što ukazuje da zatezna čvrstina potencijalno ne treba biti razmatrana kao kritični atribut kvaliteta ODF. Na Slici 42 prikazan je opseg vrednosti zatezne čvrstine u zavisnosti od metode izrade i korišćenih polimera (relevantni podaci su izdvojeni iz baze podataka na osnovu dostupnosti prijavljenih vrednosti zatezne čvrstine; pri čemu su 2D štampani filmovi isključeni iz analize, jer su u suštini radi o izlivenim filmovima koji su zatim korišćeni kao podloga za 2D štampanje). Relativno širok opseg vrednosti zatezne čvrstine, zabeležen za izlivenne filmove sa hipromelozom, treba tumačiti uzimajući u obzir broj studija koje se bave ovom kombinacijom polimera/metode izrade, kao i činjenicu da se obično u formulaciju dodaju različiti dodatne pomoćne supstance. Sa druge strane, opseg vrednosti zatezne čvrstine za 3D štampane filmove u bazi podataka bio je uzak i konzistentan bez obzira na vrstu polimera (maltodekstrin, polivinilalkohol ili polietilenoksid). 3D štampani filmovi su imali nisku zateznu čvrstinu, ali se pri tome mora uzeti u obzir da je dostupan i uključen u analizu relativno mali broj studija. Uticaj metode izrade bio je najizraženiji u slučaju filмова izrađenih sa polivinilalkoholom, gde su uočene ujednačene vrednosti zatezne čvrstine u opsegu od 5,8 do 28 MPa za izlivenne filmove, i od 6 do 9 MPa za 3D štampane filmove, dok su filmovi sa polivinilalkoholom dobijeni elektropredenjem pokazali veliku varijabilnost (6,1-120 MPa). Na Slici 43 prikazani su uočeni rasponi zatezne čvrstine analiziranih filмова izrađenih primenom različitih metoda izrade uz korišćenje različitih polimera.



Slika 47. Raspon vrednosti zatezne čvrstine ODF u zavisnosti od metode izrade i korišćenih polimera (ID - izlivanje disperzije; ER - ekstruzija rastopa; EP - elektropredenje; 3D - 3D štampanje)

Kao što je prethodno navedeno, Jangov modul je parametar koja ukazuje na krtost filma, shodno tome, visoke vrednosti su povezane sa izuzetnom lomljivim filmovima. U formiranoj bazi podataka, visoke vrednosti, do 5500 MPa, zabeležene su za uzorke koji sadrže polivinilalkohol (Redfearn i saradnici, 2019), dok su najniže vrednosti zabeležene za filmove izrađene sa maltodekstrinom (Cilurzo i saradnici, 2008; Musazzi i saradnici, 2019).

Procenat elonagacije je parametar koji opisuje fleksibilnost filmova i vrednosti su se kretale od 0,36 do 1000% (Musazzi i saradnici, 2019). Za većinu ispitivanih ODF u Bazi literaturnih podataka, procenat elongacije nije bio veći od 100%. Centkowska i saradnici (2020) uočili su da visoke vrednosti procenta elongacije (260-340%), određene za uzorke koji sadrže kombinaciju polivinilalkohol i polivinilpirolidon, onemogućavaju pravilno pakovanje ili sečenje filma zbog prekomerne rastegljivosti. Ipak, u drugoj studiji pokazano je da uzorci koji sadrže samo polivinilalkohol pokazuju procenat elongacije između 313 i 745%, a njihove mehaničke karakteristike su smatrane prihvatljivim (Preis i saradnici, 2012). Pored toga, problemi sa rukovanjem uzorcima nisu zabeleženi u slučaju filmova izrađenih sa maltodekstrinom sa vrednostima procenta elongacije do 1000% (Cilurzo i saradnici, 2008, 2010; Musazzi i saradnici, 2018b).

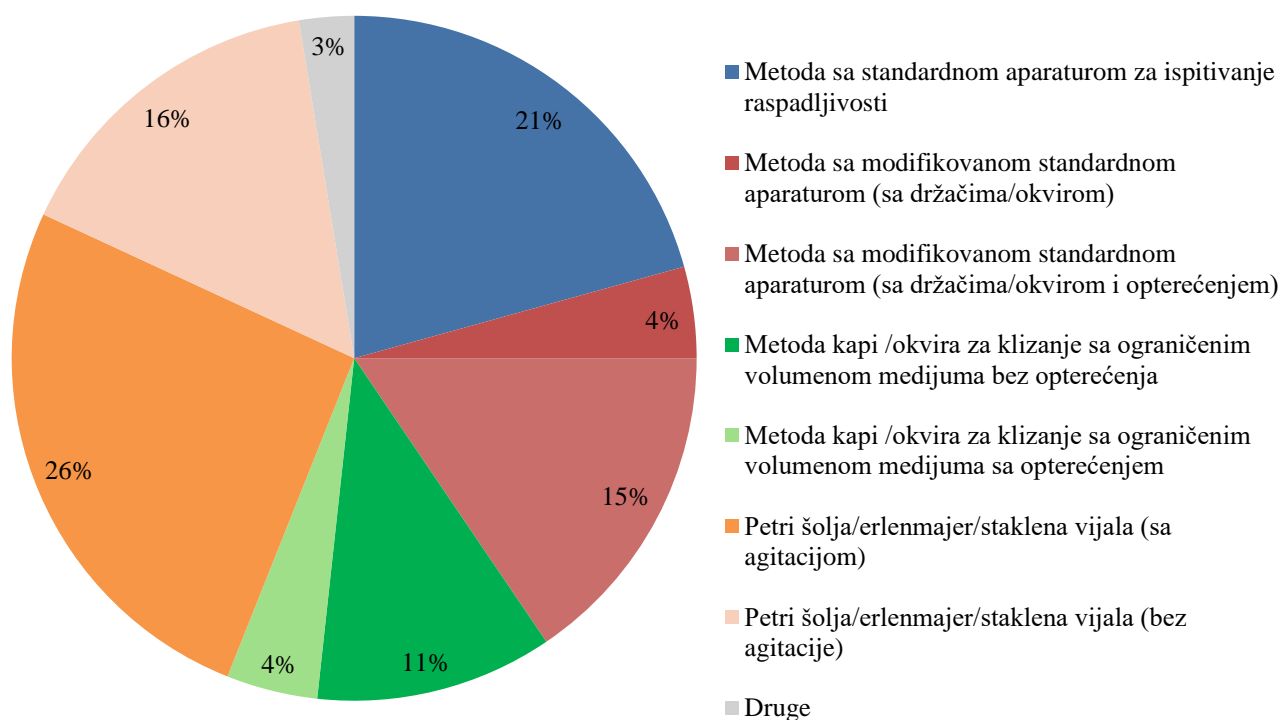
Otpornost na probijanje je još jedan parametar koji je korišćen za karakterizaciju mehaničkih svojstava ODF (Foo i saradnici, 2018; Preis i saradnici, 2014a; Speer i saradnici, 2018a, 2018b). Međutim, primećeno je da su različite istraživačke grupe koristile različite veličine, oblike i brzine kretanja cilindra koji su služili za probijanje filmova. Rezultati dobijeni testom otpornosti na probijanje su generalno niži u poređenju sa onima dobijenim testom zatezanja, zbog različitih načina deformacije uzorka (Pechová i saradnici, 2018).

Izdržljivost na savijanje je još jedan parametar koji je uključen u bazu podataka, a koji se može koristiti za dodatnu procenu krtosti i fleksibilnosti (Bukhary i saradnici, 2018; Takeuchi i saradnici, 2020). Mogući su različiti pristupi ispitivanju, pri čemu se filmovi savijaju ručno (Kunte i Tandale, 2010) ili korišćenjem uređaja (Liew i saradnici, 2014; Takeuchi i saradnici, 2020). Takeuchi i saradnici konstruisali su uređaj kojim su zabeležene visoke vrednosti otpornosti na savijanje (preko 4400), dok za ručno savijanje vrednosti retko prelaze 300. Varijabilnost u rezultatima ručnog testa (1 do 1200 puta) potiče od razlika u savijanju između različitih istraživača koji izvode test.

Sadržaj vlage može značajno uticati na mehanička svojstva ODF i prepoznat je kao kritični faktor za određivanje roka upotrebe i uslova skladištenja ODF, iako je određen nivo rezidualne vlage neophodan da bi se održala odgovarajuća fleksibilnost tokom skladištenja (Mazumder i saradnici, 2017; Fahmy i Badr-Eldin, 2014). Na osnovu istraživanog skupa podataka (34/112 radova), sadržaj vlage generalno nije prelazio 15%, međutim, Takeuchi i saradnici (2020) su uočili veliki sadržaj vlage, veći od 30%, kod uzoraka koji su izrađeni korišćenjem hipromeloze, ali sa visokim udelom glicerola u formulaciji. Povećan sadržaj vlage može dovesti do izražene lepljivosti filma, što negativno utiče na rukovanje uzorcima (Drašković i saradnici, 2020). U Bazi literaturnih podataka se može uočiti da ODF napravljeni sa polimerima za formiranje filma sa većom molekulskom masom generalno imaju niži sadržaj vlage (Drašković i saradnici, 2020; Krull i saradnici, 2017b). Borges i saradnici (2017) pokazali su da dodatak glicerola može uzrokovati povećanu adsorpciju vlage. Iz Baze literaturnih podataka može se primetiti da filmovi koji sadrže glicerol imaju veći sadržaj vlage (0,6 - 36%) u poređenju sa filmovima koji sadrže sorbitol (0,6-3,5%) ili PEG 400 (2,2 - 6,6%). Iako bi se moglo očekivati da sadržaj vlage zavisi od korišćene metode izrade, uključujući uslove sušenja, pregled analizirane baze podataka nije pokazao nikakav očigledan uticaj korišćene metode izrade. Primećeno je da su filmovi dobijeni elektropredenjem imali značajno niže vrednosti za sadržaj vlage u poređenju sa 3D štampanim i izlivenim filmovima sa sličnom formulacijom, što može biti rezultat povećane slobodne površine (Łyszczarz i saradnici, 2020).

4.3.3.2. Ispitivanje raspadljivosti oralno-disperzibilnih filmova

Raspadljivost se smatra ključnim atributom kvaliteta ODF. Pažljiv pregled baze podataka otkrio je različite pristupe u ispitivanju raspadljivosti u pogledu: (i) volumena medijuma koji se kreće od 0,1 do 900 ml; (ii) vrste medijuma (uglavnom prečišćena voda, fosf. puf. ili različiti tipovi veštačke salive); (iii) temperature (25 ili 37 °C); (iv) agitacije (nema agitacije ili kontinuirano ili povremeno mešanje (60-300 rpm), uranjanje (28-30 dpm) ili 90° rotacije; i (v) primenom mehaničke sile (dodavanjem opterećenja mase od 0,72-5 g). U većini testova, krajnja tačka ispitivanja raspadljivosti nije jasno definisana, što predstavlja dodatnu prepreku jer ODF koji sadrže različite polimere za formiranje filma pokazuju različito ponašanje pri kontaktu sa medijumom (Preis i saradnici, 2014a). Na Slici 48 je prikazan pregled i zastupljenost različitih metoda za ispitivanje raspadljivosti ODF u okviru Baze literaturnih podataka .

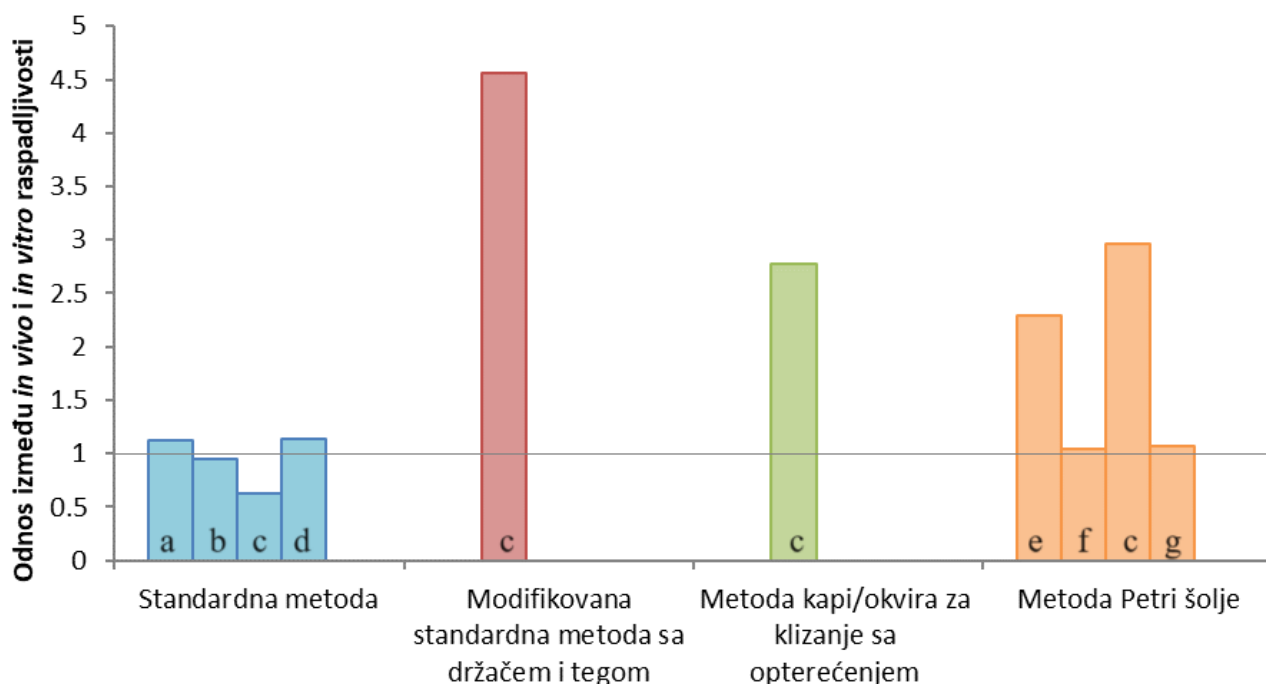


Slika 48. Zastupljenost različitih metoda za ispitivanje raspadljivosti ODF

Kako bi se standardizovala identifikacija krajnje tačke ispitivanja raspadljivosti i olakšala karakterizacija ODF, uvedene su različite modifikacije oficinalnog farmakopejskog testa za ispitivanje raspadljivosti.

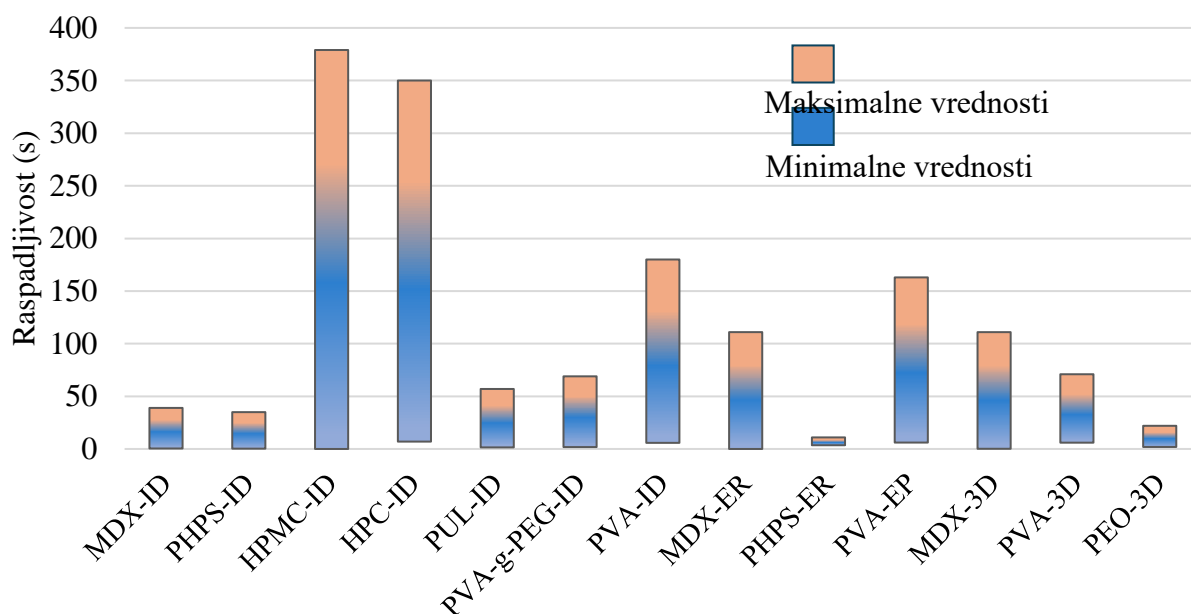
Pregledom Baze literaturnih podataka uočen je visok stepen varijabilnosti vremena raspadanja ispitivanih filmova, bez obzira na primenjene metode, u rasponu od 1 do 4900 s. Zanimljivo je napomenuti da su obe vrednosti, i minimalna i maksimalna, određene za ODF sličnog sastava (hipromeloza, glicerol i mikrokristalna celuloza) koji se razlikuju samo po sadržaju mikrokristalne celuloze i debljini sloja tečne disperzije neposredno nakon izlivanja. Uočena razlika može se pripisati različitim pristupima primenjenim za ispitivanje raspadljivosti (Speer i saradnici, 2018b). S obzirom na to da na raspadljivost filmova mogu uticati brojni i varijabilni faktori kao što su vrsta i koncentracija film-formirajućeg polimera, dodatak superdezintegratora, plastifikatora ili različitih sredstava za dopunjavanje i raznolikost u dimenzijama i debljini filma, direktno poređenje dobijenih podataka je teško ostvarivo. Na osnovu istraživanja o različitim pristupima ispitivanja raspadljivosti, može se zaključiti: (i) duže vreme raspadanja se primećuje kod metoda sa slabim hidrodinamičkim mešanjem i manjim zapreminama medijuma (npr. klizni okvir vs. Petri šolja); (ii) duže vreme raspadanja je prisutno kada je krajnja tačka potpuno dispergovanje filma; (iii) modifikovane metode sa opterećenjem pokazuju kraće vreme raspadanja zbog jasne krajnje tačke i

upotrebjene mehaničke sile; (iv) metode koje simuliraju primenjenu silu jezika dovode do brzog raspadanja filmova pri većim zapreminama medijuma. ODF izrađeni elektroprednjem raspadaju se za nekoliko sekundi zbog izrazito porozne strukture, uprkos većoj debljini ($> 300 \mu\text{m}$). Uprkos činjenici da su razvijeni različiti pristupi kako bi se simulirali uslovi u usnoj duplji, očigldno je odsustvo korelacije između *in vitro* i *in vivo* ponašanja ODF. Postoji nekoliko radova koji se bave uporednom analizom raspadljivosti *in vivo* i *in vitro*, a odnosi vrednosti *in vivo* i *in vitro* su prikazani na Slici 49 (Cilurzo i saradnici, 2008; Liew i saradnici, 2012, 2014, 2016; Pimparade i saradnici, 2017; Samprasit i saradnici, 2017; Scarpa i saradnici, 2018; Saab i Mehanna, 2019; Khan i saradnici, 2020; Matawo i saradnici, 2020). Dobijeni podaci su prikazani na Slici 49 tako da svaki štapić predstavlja odnos prosečnih vrednosti raspadljivosti *in vivo/in vitro*, izračunat za formulacije ispitane u okviru jedne studije.



Slika 49. Pregled odnosa *in vivo/in vitro* podataka o raspadljivosti za različite metode ispitivanja (slova u zagradi odnose se na relevantne članke: a – Liew i saradnici (2012); b – Liew i saradnici (2016); c - Saab i saradnici (2019); d – Liew i saradnici (2014); e – Pimparade i saradnici (2017); f – Khan i saradnici (2016) i g - Samprasit i saradnici (2017))

Uspostavljanje kvantitativne korelacije između *in vitro* i *in vivo* raspadljivosti je od najveće važnosti kako bi se uspostavila biorelevantna metoda za ispitivanje raspadljivosti ODF. Na osnovu formirane Baze literaturnih podataka, izračunat je odnos između *in vivo* i *in vitro* vrednosti za raspadljivost (RASP *in vivo/in vitro*) određenih primenom različitih metoda ispitivanja Zanimljivo je da su vrednosti odnosa *in vivo* raspadljivosti bile bliske vrednostima za *in vitro* podatke dobijene korišćenjem standardne metode sa farmakopejskim uređajem za procenu raspadljivosti čvrstih farmaceutskih oblika (Liew i saradnici, 2012, 2014, 2016). Najveća vrednost (4,56) dobijena je za modifikovanu farmakopejsku standardnu metodu sa dodatkom držača i tega (Saab i Mehanna, 2019), dok su rezultati dobijeni korišćenjem modela Petri šolje varijabilni, sa relevantnim odnosom između *in vivo* i *in vitro* podataka u rasponu od 1,04 u slučaju ODF dobijenih izlivanjem disperzije koja sadrži hipromelozu (Khan i saradnici, 2020) do 2,96 za elektropredene ODF pripremljene sa polivinilpirolidonom (Samprasit i saradnici, 2017).



Slika 50. Raspon vrednosti raspadljivosti u zavisnosti od metode izrade i korišćenih polimera (ID – izlivanje disperzije, ER – ekstruzija rastopa, EP – elektropredenje, 3D – 3D štampanje)

Visoka varijabilnost koja se uočava kada se porede podaci o raspadljivosti ODF u Bazi literaturnih podataka rezultat je primene različitih metoda i uslova ispitivanja. Međutim, ne treba zanemariti ni uticaj film-formirajućeg polimera i metode izrade filmova. Na Slici 46 prikazani su podaci o raspadljivosti filmova izrađenih sa različitim polimerima. Uzorci izrađeni 2D štampom su izostavljeni, s obzirom da se radi o filmovima dobijenim izlivanjem disperzije, na koje je naneta disperzija za štampanje. Filmovi izrađeni izlivanjem disperzije hipromeloze pokazuju širok raspon raspadljivosti. Kao što je diskutovano za vrednosti zatezne čvrstine, ovo zapažanje se može pripisati broju studija u kojima je hipromeloza korišćena kao film-formirajući polimer, kao i činjenici da dodatak drugih ekscipijenasa može uticati na raspadljivost filma. Filmovi izrađeni sa maltodekstrinom pokazali su brzo raspadanje u najvećem broju sudija, bez obzira na korišćenu metodu izrade (izlivanje disperzije, ekstruzija rastopa ili 3D štampa).

4.3.3.3. Ispitivanje brzina oslobađanja aktivne supstance

Ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance može pružiti dragocene informacije o uticaju različitih faktora formulacije i parametara procesa na performanse farmaceutskog oblika leka. Međutim, relevantna metodologija i specifikacije za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance iz ODF još uvek nisu uspostavljene. Kao što je prethodno navedeno, različiti pristupi za evaluaciju brzine oslobađanja aktivne supstance iz ODF uočeni su u 71 (od 112) studija. Standardne aparature za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance, tj. rotirajući korpica, rotirajući lopatica i aparatura sa protočnom ćelijom, uz primenu različitih uslova ispitivanja, korišćeni su u 64 studije, dok su različite nestandardne metode usmerene na bližu simulaciju uslova u usnoj duplji korišćene u 13 studija. Bez obzira na primenjenu metodu za ispitivanje brzine oslobađanja aktivne supstance, vreme potrebno da se oslobodi više od 80% aktivne supstance (Q80%) variralo je od nekoliko sekundi (Cilurzo i saradnici, 2010) do 40 minuta (Lai i saradnici, 2015) za ODF preparate sa trenutnim oslobađanjem. Zanimljivo je napomenuti da su i najniže i najviše vrednosti Q80% određene za formulacije koje sadrže maltodekstrin kao film-formirajući polimer. Ova razlika može se pripisati razlikama u rastvorljivosti aktivne supstance, s obzirom na to da su kao model supstance korišćeni visoko rastvorljivi nikotin i slabo rastvorljivi kvercetin u formulacijama ODF sa brzim i sporim rastvaranjem (Cilurzo i saradnici, 2010; Lai i saradnici, 2015). Takvi rezultati su u skladu sa rezultatima koje su zabeleženi i u radovima drugih autora (Bukhary i saradnici, 2018; Drašković i

saradnici, 2020; Takeuchi i saradnici, 2019). Na osnovu pregleda formirane Baze podataka, oslobađanje aktivne supstance iz ODF uglavnom je uslovljeno tipom i koncentracijom film-formirajućeg polimera (Abdelbary i saradnici, 2014; El-Bary i saradnici, 2019; El-Setouhy i El-Malak, 2010; Fahmy i Badr-Eldin, 2014; Kim i saradnici, 2020; Krull i saradnici, 2017a, 2017b; Kunte i Tandale, 2010; Łyszczarz i saradnici, 2020; Maher i saradnici, 2016; Wang i saradnici, 2021; Woertz i Kleinebudde, 2015). Koncentracija polimera, njegova molekulska masa i svojstva bubrenja mogu se identifikovati kao kritični faktori koji utiču na oslobađanje aktivne supstance iz ODF. Pored uticaja sastava formulacije, pregledom Baze literaturnih podataka uočeno je i da ODF uzorci izrađeni 3D štampanjem (Musazzi i saradnici, 2018b; Öblom i saradnici, 2019; Yan i saradnici, 2020; Yu i saradnici, 2009) generalno pokazuju brže rastvaranje aktivne supstance u odnosu na uzorke izrađene izlivanjem disperzija.

4.3.4. C Domen baze podataka – senzorna svojstva i farmakokinetički podaci

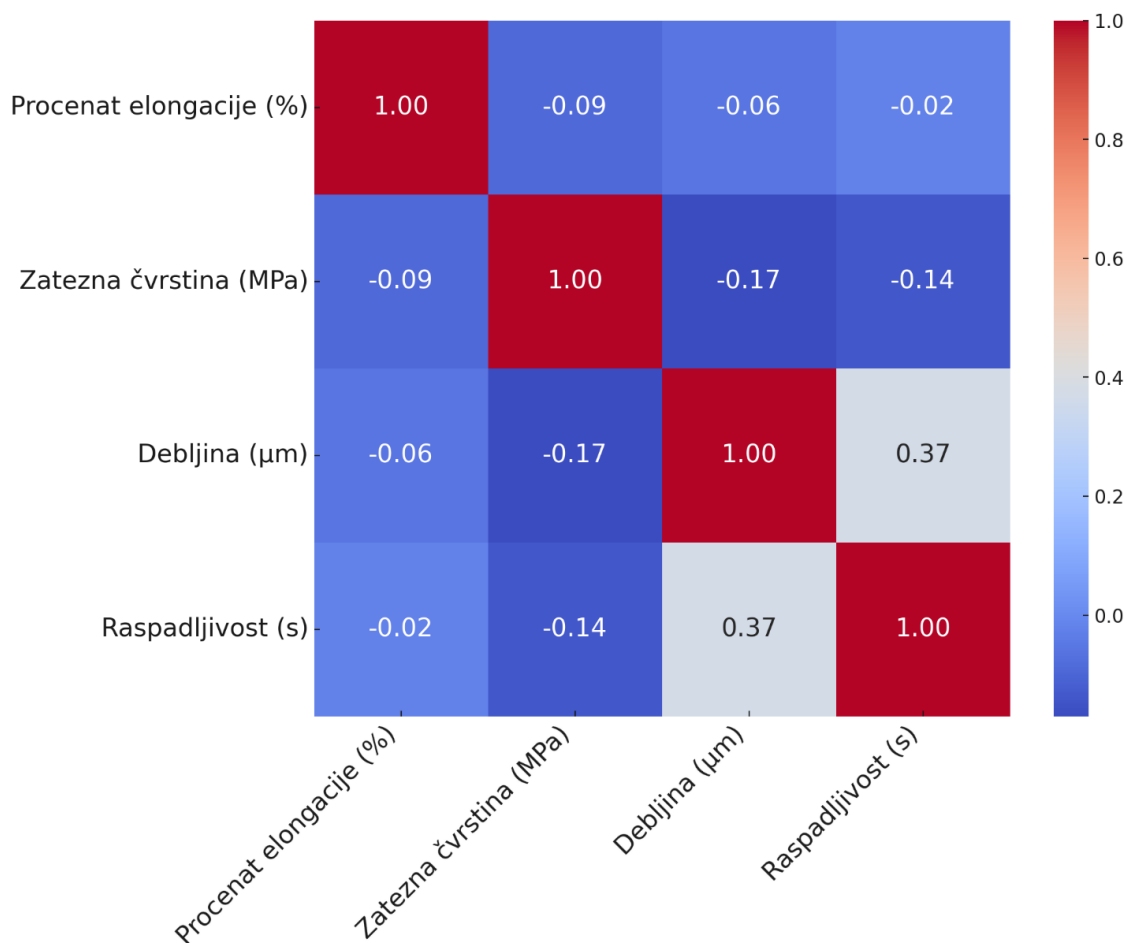
S obzirom da ODF ostaju u usnoj duplji do potpunog raspadanja, a deca i stariji pacijenti su ciljne populacije, ukus ODF prepoznat je kao važan faktor koji može značajno uticati na adherencu i efikasnost terapije (EMA, 2013, 2017). Senzorne karakteristike uključuju izgled farmaceutskog proizvoda, miris, ukus, osećaj u ustima i naknadni ukus (Walsh i saradnici, 2014). Prilikom razvoja formulacije, važno je identifikovati svojstva formulacije koja utiču na prihvatljivost od strane pacijenta, i razviti *in vitro* metode za kvantitativnu procenu atributa ukusa i predviđanje senzacije ODF (Scarpa i saradnici, 2018). Pregledom Baze literaturnih podataka uočeno je da ključni atributi osećaja u ustima povezani sa primenom ODF uključuju: intraoralno vreme raspadanja, hrapavost, lepljivost/adhezivnost, mogućnost gutanja/udobnost/lakoća primene i oporost (Abdelhakim i saradnici, 2020; Alayoubi i saradnici, 2017; Al-Nemrawi i Dave, 2016; Cilurzo i saradnici, 2010, 2008; Fahmy i Badr-Eldin, 2014; Liew i saradnici, 2012; Samprasit i saradnici, 2017; Scarpa i saradnici, 2018; Visser i saradnici, 2017). Oporost, kao osobina povezana sa svojstvima aktivne supstance, uspešno je procenjena korišćenjem elektronskog jezika, tako da se može više pripisati proceni ukusa nego osećaju u ustima (Cilurzo i saradnici, 2010). Rezultati sprovedenih istraživanja su pokazali da je *in vivo* raspadljivost ODF između 1 i 3 minuta percipirana kao donekle neprijatna, dok je kraće raspadanje (vreme kraće od 1 minut) ocenjeno kao prijatno do izuzetno prijatno, bez obzira na ostale karakteristike filma (Scarpa i saradnici, 2018). Takođe je, na osnovu procene *in vivo*, zaključeno da je veličina ODF do 6 cm² i debljina do 350 μm percipirana kao prijatna (Abdelhakim i saradnici, 2020; Liew i saradnici, 2012; Scarpa i saradnici, 2018). Lepljivost ODF se može razmatrati sa tri aspekta: (i) potencijalni uticaj na proces proizvodnje (Hoffmann i saradnici, 2011; Irfan i saradnici, 2016; Preis i saradnici, 2014b); (ii) mogućnost pravilnog rukovanja (Cilurzo i saradnici, 2010; Scarpa i saradnici, 2018) i (iii) efekat na osećaj u ustima (Abdelhakim i saradnici, 2020; Scarpa i saradnici, 2018; Visser i saradnici, 2017). Scarpa i saradnici (2018) su ustanovili da postoji zavisnost između *in vitro* izmerenog parametra, kao što je adheziona sila i *in vivo* percipirane lepljivosti nakon primene ODF. Adheziona sila je merena korišćenjem dva različita pristupa: analize teksture i dinamičke mehaničke analize sa procesnim parametrima postavljenim tako da su uslovi biorelevantni i da omogućuje poređenje metoda. Pokazano je da dinamička mehanička analiza pruža bolju diskriminaciju ispitivanih uzoraka. Prema predstavljenim podacima, adheziona sila manja od 0,01 MPa i brza dezintegracija smatraju se optimalnim kako bi se izbegao osećaj lepljivosti *in vivo*. Mazumder i saradnici (2017) su primetili da postoje poteškoće u rukovanju koje mogu biti povezane sa: (i) krtime filmovima, koji imaju nizak procenat elongacije, visok Jangov modul i izraženo visoke vrednosti zatezne čvrstine i (ii) lepljivim filmovima, koji imaju nizak Jangov modul, nisku zateznu čvrstinu i visok procenat elongacije. Uzorci sa nižim vrednostima procenta elongacije pokazivali su krtost i sklonost ka pucanju. Da bi se olakšalo rukovanje, filmovi bi trebalo da budu fleksibilni, sa odgovarajućom zateznom čvrstinom i bez lepljenja za pakovanje ili prste pacijenata. Povećanje sadržaja plastifikatora dovelo je do povećane lepljivosti filma (Musazzi i saradnici, 2018). U prilogu rada (Prilog II) dat je prikaz senzornih atributa koji su korišćeni u literaturi i uključeni u Bazu literaturnih podataka.

4.3.5. Napredna matematička analiza Baze literaturnih podataka

4.3.5.1. Klasterovanje podataka

U cilju dalje analize Baze literaturnih podataka primenjena je napredna matematička analiza. Prvi korak obuhvatao je prečišćavanje podataka (engl. *data cleaning*), pri čemu su uklonjeni atributi sa manje od 50% kategoričkih (nominalnih) ili numeričkih podataka. Prečišćenu bazu podataka činili su atributi sa preko 50% poznatih vrednosti odgovarajućih parametara, a to su bili: tip aktivne supstance, polimera i plastifikatora, koncentracija polimera i plastifikatora, procenat elongacije, zatezna čvrstina, debljina i *in vitro* određena raspadljivost filmova. U kolonama koje su sadržale numeričke podatke, nedostajuće vrednosti zamenjene su srednjom vrednošću, dok je kod kategoričkih kolona sa nominalnim skalom uvedene parametarske oznake (engl. *placeholder*). Zamenom nedostajućih podataka srednjom vrednošću očuvana je zavisnost između podataka u Bazi. Očuvanje početne zavisnosti podataka ključno je za algoritme klasterovanja, koji se oslanjaju na integritet podataka da bi formirali smislene grupe. Srednja vrednost je posebno pogodna za numeričke podatke, gde može poslužiti kao reprezentativna mera centralne tendencije (Tran i saradnici, 2018).

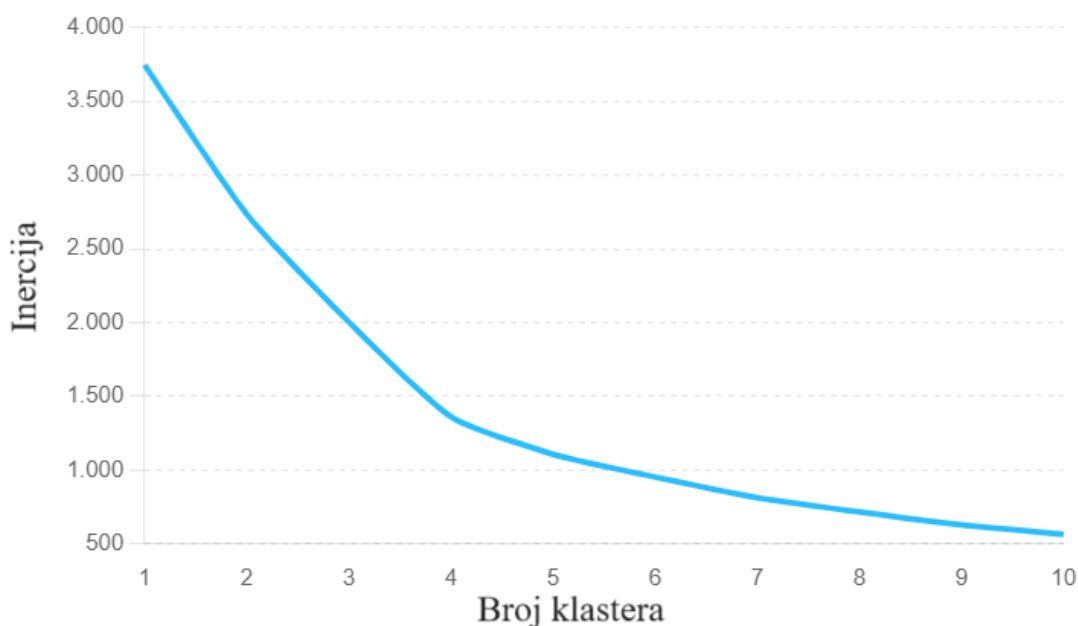
Na Slici 51 prikazana je matrica korelacije koja povezuje mehaničke karakteristike i raspadljivost uzoraka svrstanih u Bazu literaturnih podataka. Na ovaj način je identifikovana veza između različitih parametara, kao i pravac u kom su numeričke vrednosti povezane. Na Slici 51 se uočava da debljina filmova (izražena u mikrometrima) ima umerenu pozitivnu korelaciju sa njihovom raspadljivošću (izražena u sekundama). Umerena pozitivna korelacija između ova dva atributa ukazuje da porastom debljine može da se očekuje produženo raspadanje filma, međutim, ne može se isključiti ni uticaj ostalih faktora na predviđanje raspadljivosti.



Slika 51. Matrica korelacije izdvojenih atributa iz Baze literaturnih podataka

Sledeći korak u analizi Baze podataka uključivao je klasterovanje u cilju procene da li određene grupe podataka imaju međusobno slične osobine. Izvršena je normalizacija podataka da bi se obezbedilo da podacima mogu da se dodele iste težine (engl. *weight*) prilikom obrade. To znači da su svi atributi i zavisnosti svedeni na takozvanu normalnu formu.

Za klasterovanje podataka korišćen je algoritam k-srednjih vrednosti. Algoritam je pružao fleksibilnost u određivanju broja klastera, jer tačan broj klastera nije bio unapred definisan. Optimalan broj klastera je parametar od kojeg zavisi ravnoteža između preciznosti i složenosti modela, čime se postiže najbolje grupisanje podataka bez prekomernog prilagođavanja (Tran i saradnici, 2018). Procena optimalnog broja klastera sprovedena je „metodom lakta“ (engl. *elbow method*). Ovaj način određivanja optimalnog broja klastera podrazumeva konstruisanje grafika zavisnosti sume kvadrata rastojanja podataka unutar klastera (inercije) i broj klastera. Uočavanje „lakta“ na grafiku, odnosno kada dolazi do naglog usporavanja inercije u odnosu na broj klastera smatra se optimalnim brojem klastera koji se može koristiti za dalju obradu podataka. Na Slici 52 može se uočiti da se usporavanja inercije dešava između tri i četiri klastera.



Slika 52. Određivanje optimalnog broja klastera u Bazi literaturnih podataka

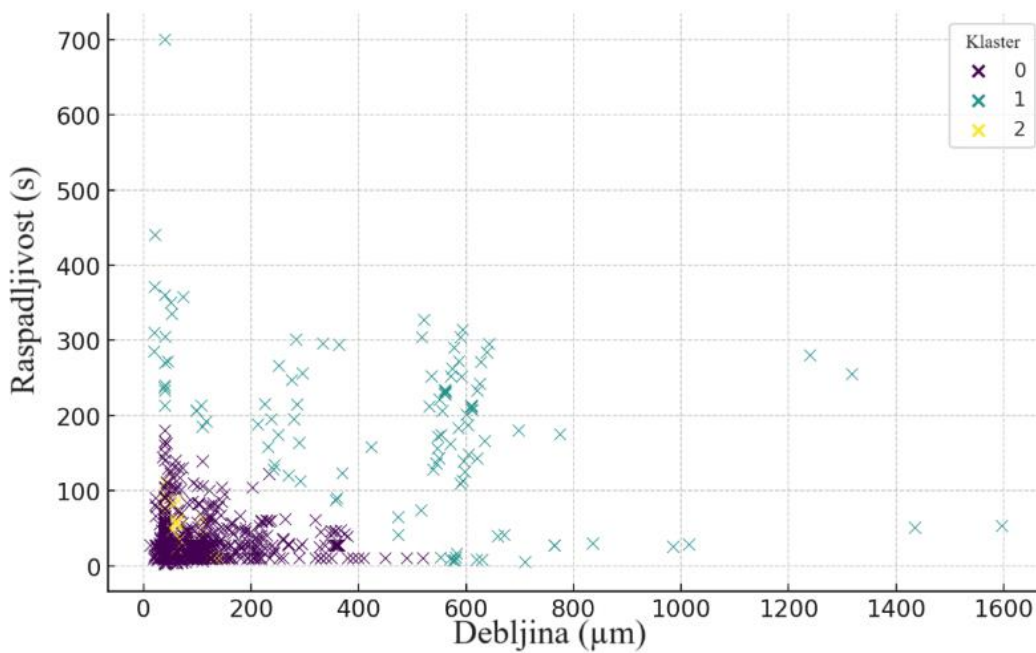
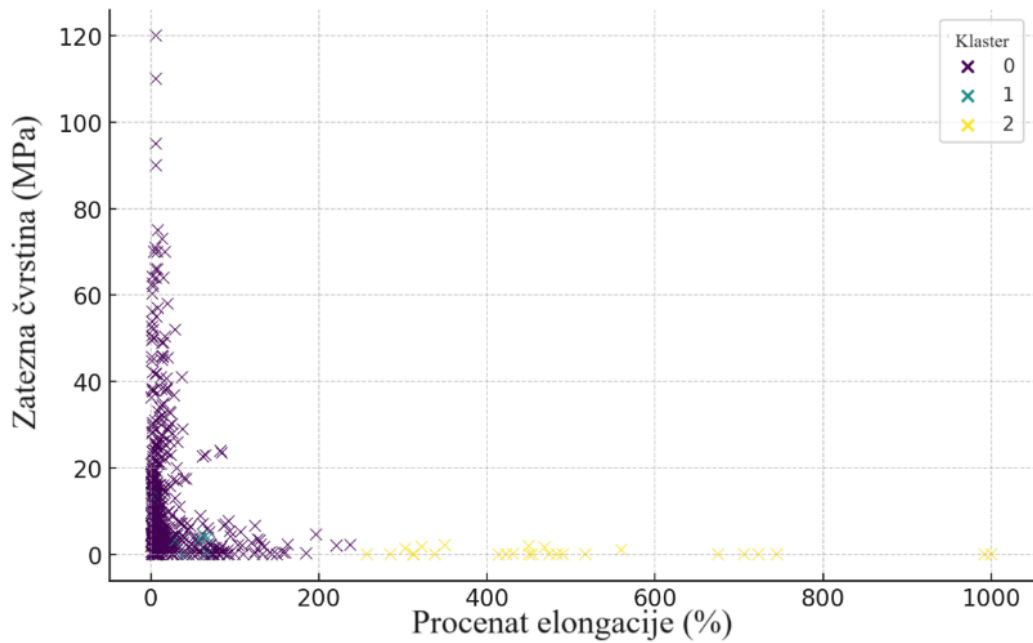
Klasterovanje podataka u četiri klastera imalo je nisku preciznost (41%) potencijalno zbog prekomernog prilagođavanja i usložnjavanja modela, dok je kod klasterovanja podataka u tri klastera preciznost bila 96,1%. Tri klastera su odabrana kao optimalan broj za dalju obradu podataka.

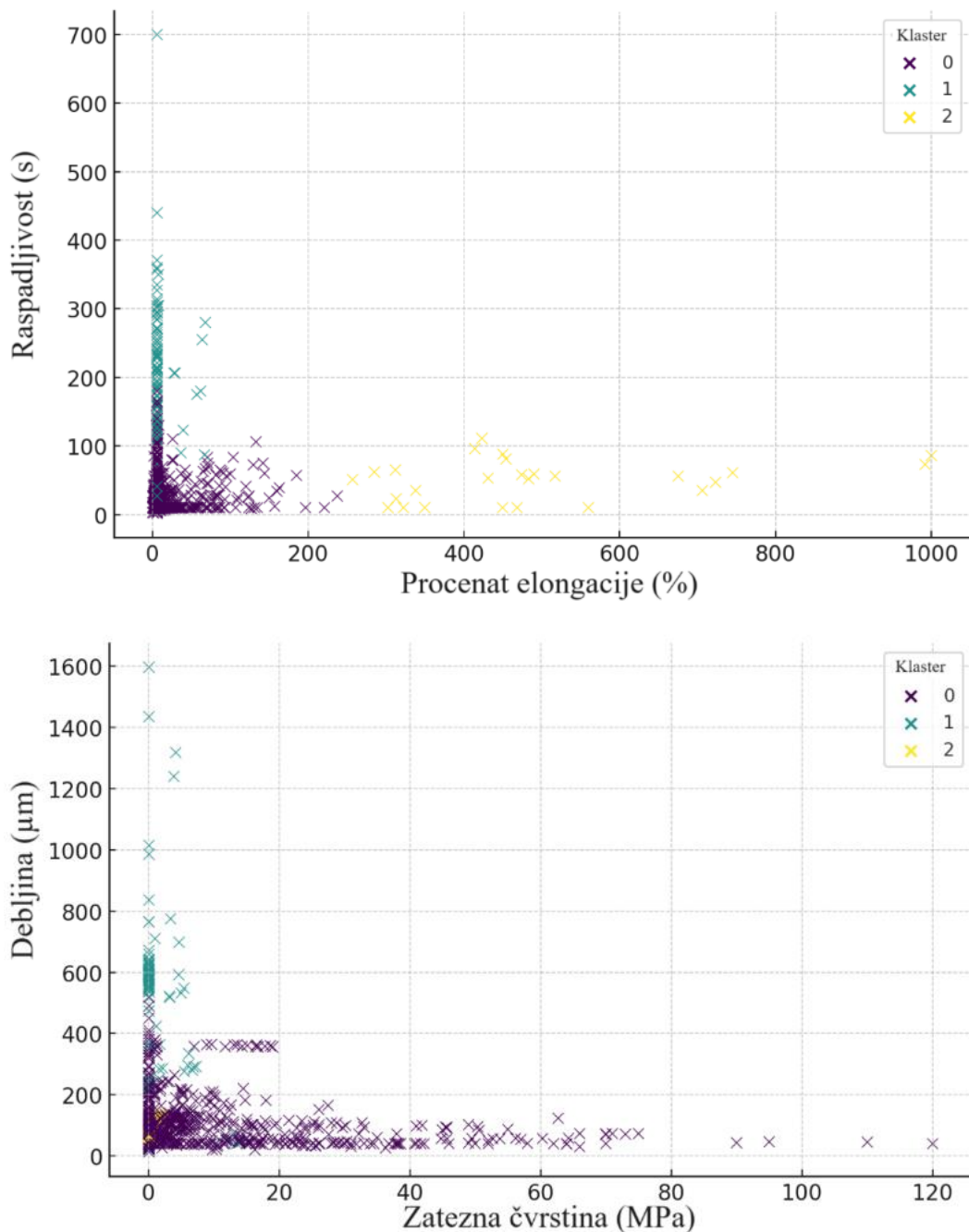
U Tabeli 14 su prikazani preciznost, odziv i F1, vrednost kao pokazatelji performansi modela klasterovanja Baze literaturnih podataka. Klaster 0 pokazuje odlične performanse sa visokom preciznošću, odzivom i F1 vrednošću, što ukazuje na to da su podaci u ovom klasteru dobro grupisani. Klaster 1, takođe, pokazuje odlične performanse. F1 vrednost je veoma visoka, što ukazuje na dobru ravnotežu između preciznosti i odziva. Klaster 2 ima niže vrednosti za sva tri parametra, što ukazuje da podaci u ovom klasteru nisu dobro grupisani kao u prethodna dva klastera.

Tabela 14. Parametri za procenu performansi modela klasterovanja Baze literaturnih podataka

	Preciznost	Odziv	F1
Klaster 0	0,98	0,98	0,98
Klaster 1	0,96	1,00	0,98
Klaster 2	0,62	0,62	0,62

Algoritam k-srednjih vrednosti koristi samo numeričke vrednosti, pa su za klasterovanje korišćeni atributi u bazi podataka koje su činile isključivo numeričke vrednosti. Svi podaci, koji su klasterovani u tri različita klastera, vizuelno su prikazani na Slici 53. Vizuelni prikaz ključnih atributa ukazuje na vrednosti unutar klastera, kao i vezu između numeričkih varijabli unutar klastera. Na ovaj način moguće je vizuelno uočiti vezu između numeričkih varijabli i kako su podaci distribuirani u okviru svakog klastera.





Slika 53. Zavisnost vrednosti parametara mehaničke karakterizacije u različitim klasterima

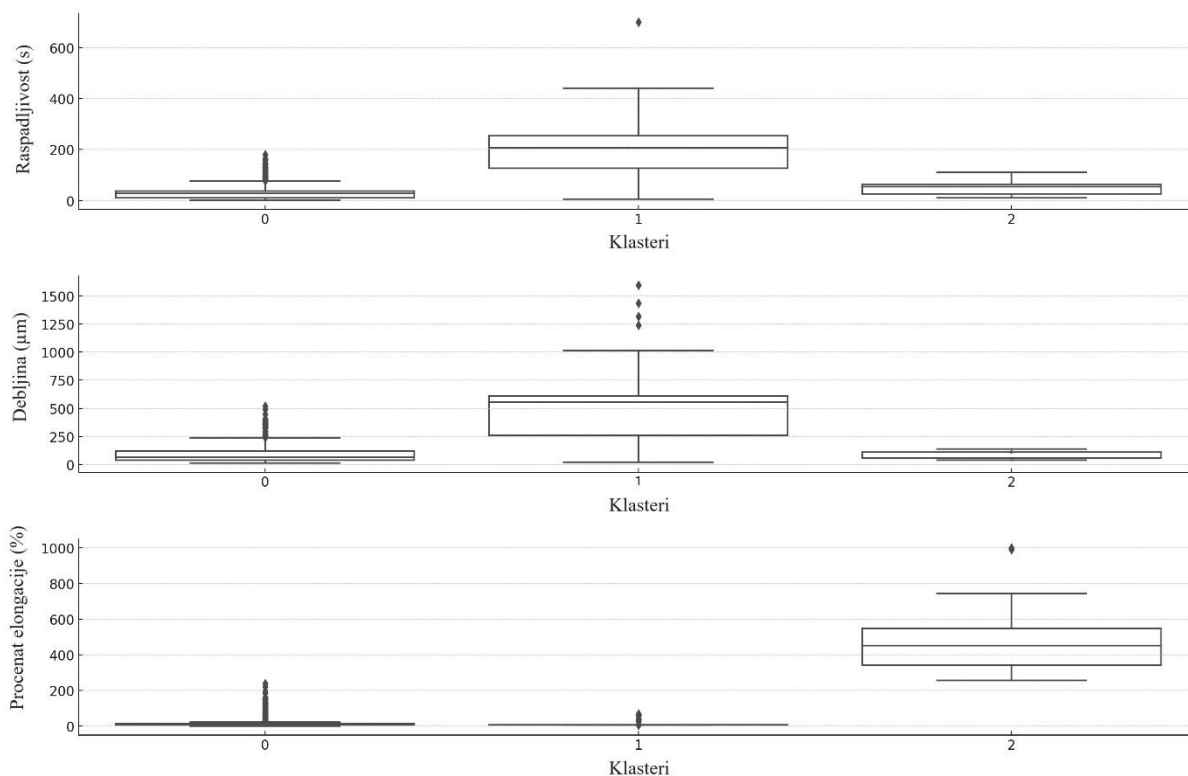
U Tabeli 15 su prikazane srednje vrednosti za numeričke attribute korišćene za klasterovanje podataka, kao i značajnost atributa za klasifikovanje. Raspadljivost uzoraka bila je odlučujući atribut na osnovu kog je vršeno klasifikovanje u tri različita klastera, dok zatezna čvrstina nije imala značaj u klasterovanju. To se može uočiti i na Slici 53, gde se podaci po klasterima ne mogu jasno razdvojiti kada se na osi nalazi zatezna čvrstina. Pošto zatezna čvrstina nije imala značajnost za klasterovanje, procenjena je distribucija podataka po klasterima korišćenjem samo preostala tri atributa. Podaci o raspadljivosti su klasterovani tako da je najveći procenat visokih vrednosti u Klasteru 1, nešto niže vrednosti su zastupljene u Klasteru 2, dok su u Klasteru 0 grupisani uzorci koji imaju najniže vrednosti raspadljivosti. Debljina filmova u Klasteru 2, takođe, imala je najveće

vrednosti, dok su niže u Klasteru 0, a zatim Klasteru 2. Procenat elongacije pokazuje veće vrednosti u okviru Klastera 2, dok Klasteri 0 i 1 imaju niže vrednosti koje se preklapaju. Iz ovoga se može zaključiti da Klaster 0 ima srednje vrednosti za debljinu i raspadljivost, dok je procenat elongacije najniži. Klaster 1 ima visoke vrednosti za debljinu i raspadljivost, uz niske vrednosti procenta elongacije, dok su kod Klastera 2 veoma visoke vrednosti procenta elongacije, srednje vrednosti raspadljivosti i prilično niske za debljinu uzoraka.

Tabela 15. Srednje vrednosti i značajnost atributa u različitim klasterima

	Srednja vrednost numeričkih atributa u klasterima			Značajnost atributa za klasterovanje podataka
	Klaster 0	Klaster 1	Klaster 2	
Procenat elongacije (%)	17,06	9,49	497,47	0,21
Zatezna čvrstina (MPa)	8,58	1,46	0,46	0,00
Debljina (μm)	95,97	474,30	77,96	0,26
Raspadljivost (s)	30,79	190,39	50,31	0,53

Ovakva podela ukazuje da klasterovanjem nepoznatih uzoraka prema predloženim klasterima možemo očekivati da uzorci iz Klastera 0 imaju uravnotežen odnos debljine i raspadljivosti, ali malu fleksibilnost. Uzorci klasterovani u Klaster 1 su imali visoke vrednosti raspadljivosti i debljine, što ukazuje na potencijalno produženo raspadanje i bolju mehaničku otpornost. Nasuprot tome, uzorci iz Klastera 2 bi imali izrazito fleksibilnu strukturu otpornu na pucanje, čime su pogodni za metode izrade gde je fleksibilnost ključna karakteristika, kao što je kontinuirana proizvodnja ili 2D štampanje. Na Slici 54 je prikazana distribucija podataka za raspadljivost, debljinu i procenat elongacije u odnosu na tri klastera.

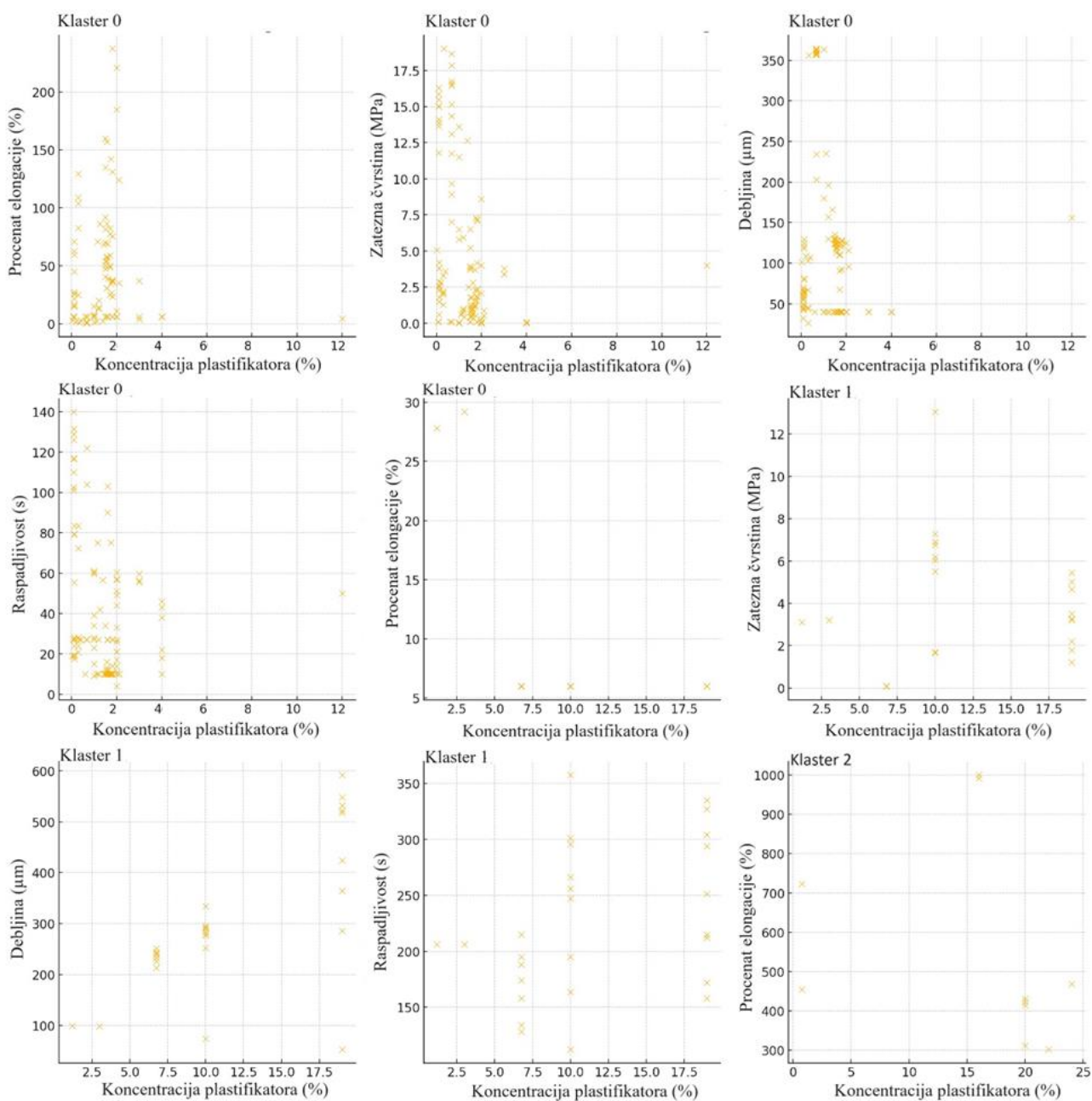


Slika 54. Raspon vrednosti raspadljivosti, debljine i procenta elongacije po klasterima

Kada je reč o uticaju polimera, hirpomeloza je bila polimer koji je zastupljen u sva tri klastera, što je u skladu sa činjenicom da je najzastupljeniji polimer u bazi podataka. Maltodekstrini različitih vrednosti dekstroznog ekvivalenta (DE) se, takođe, nalaze u svim klasterima. U slučaju Klastera 1, uočena je najveća raznovrsnost film-formirajućih polimera.

Kod Klastera 0 koncentracija polimera nema značajan uticaj na karakteristike oralno-disperzibilnih filmova, što ukazuje da postoje drugi faktori formulacije koji mogu uticati na date karakteristike. Kod Klastera 1 uočen je visok stepen pozitivne korelacije između koncentracije polimera i zatezne čvrstine ($r=0,793$), što ukazuje da u Klasteru 1 porast koncentracije polimera dovodi do značajnog povećanja zatezne čvrstine filmova. Kod Klastera 2 se može uočiti da korelacija između koncentracije polimera i zatezne čvrstine ($r=0,377$), kao i koncentracije polimera i raspadljivosti ($r=0,177$) nije značajna, pa porast koncentracije ne mora nužno dovesti do porasta vrednosti ovih atributa.

Na Slici 55 je prikazan uticaj koncentracije plastifikatora, odnosno korelacija koncentracije plastifikatora i atributa za klasterovanje u različitim klasterima. Glicerol je najčešći plastifikator u svim klasterima, posebno Klasteru 0, u kojem je zastupljen i PEG 400. Postoji pozitivna korelacija ($r=0,741$) između koncentracije polimera i plastifikatora, dok korelacija sa procentom elongacije ($r=0,029$) nije utvrđena. Takođe, negativna korelacija sa zateznom čvrstinom, raspadljivošću i debljinom je neznatna ($r=-0,290$; $-0,203$ i $-0,156$). Povećanje koncentracije plastifikatora vodilo je ka nižim vrednostima zatezna čvrstine i raspadljivosti u određenom stepenu, ali zavisnost je zanemarljiva. Kod Klastera 1 se, takođe, uočava korelacija sa debljinom filmova ($r=0,690$), koncentracijom polimera ($r=0,651$) i manje značajna sa raspadljivošću ($r=0,370$), dok je prisutna i negativna korelacija sa procentom elongacije ($r=-0,473$). Može se pretpostaviti da sa povećanjem udela plastifikatora kod uzoraka iz ovog klastera može doći do povećanja debljine filmova, a umeren efekat može se očekivati i na raspadljivost. Najveći stepen pozitivne korelacije ($r=0,943$) postoji između koncentracije plastifikatora i koncentracije polimera, uočen je kod Klastera 2, kao i umerena korelacija sa zateznom čvrstinom ($r=0,443$) i zanemarljiva negativna korelacija sa procentom elongacije i raspadljivošću ($r=-0,296$ i $r=-0,189$). Promena udela plastifikatora u slučaju uzoraka koji su klasterovani u Klaster 2 može da vodi ka promeni u čvrstini filmova.



Slika 55. Odnos koncentracije plastifikatora i karakteristika ODF iz Baze literaturnih podataka

Implementacija napredne matematičke analize, uključujući prečišćavanje podataka, konstrukciju matrice korelacije i klasterovanje, omogućila je detaljno razumevanje odnosa i karakteristika podataka. Ovi modeli su pružili uvid u ključne faktore formulacije koji utiču na raspadljivost, zateznu čvrstinu, debljinu i elongaciju filmova, što može pomoći u optimizaciji formulacija. Algoritam k-srednjih vrednosti omogućio je grupisanje podataka u homogene klasterne, što je važno za identifikaciju uzoraka sa sličnim karakteristikama.

4.3.5.2. Modeli za predviđanje

Da bi se procenila mogućnost predviđanja karakteristika ODF na osnovu faktora formulacije, korišćena su dva različita algoritma: (a) metoda potpornih vektora (engl. *Support vector machine*), (b) metoda nasumičnih šuma (engl. *Random forest*).

Na osnovu značajnosti identifikovane u okviru modela za klasterovanje, atribut *in vitro* raspadljivost je odabran za dalju analizu i izgradnju modela za predviđanje. Podaci korišćeni kao ulaz za oba modela uključivali su sve attribute koji se odnose na formulaciju oralno-disperzibilnih filmova, kao što su: tip, molekulska masa, koncentracija i viskozitet polimera, izabrani plastifikator i njegova koncentracija, kao i dodatne pomoćne supstance (superdezintegratori, antiadhezivi, modifikatori viskoziteta) i njihove koncentracije.

Model izgrađen korišćenjem algoritma potpornih vektora nije imao zadovoljavajuće performanse i koeficijent determinacije je iznosio 0,14. Hiper-parametri modela su podešavani da bi se postiglo bolje predviđanje, međutim, performanse nisu poboljšane. Ovo može ukazivati na to da model ne može da prepozna složene obrasce u podacima zbog previše ili premalo prilagođavanja. Gama hiper-parametar označava domet uticaja jednog seta podataka za treniranje. Visoke vrednosti gama mogu da vode ka prekomernom prilagođavanju modela zbog previše oslanjanja na trening podatke, dok niske vrednosti mogu da ukazuju da model ne može da prepozna složene obrasce u podacima. Gama je varirana od nižih vrednosti 0,1 i 1 do viših vrednosti 5 i 10. Regulacioni parametar C kontroliše ravnotežu između povećanja prostora između tačaka podataka i smanjenja greške predviđanja na trening skupu podataka. Visoke vrednosti C vode ka apsolutno tačnom predviđanju podataka, po cenu da margina razdvajanja bude mala i vodi ka preteranom podudaranju zbog složenosti modela. Niske vrednosti C dozvoljavaju da model napravi više pogrešnih predviđanja, ali je margina razdvajanja veća, pa je generalizacija u predviđanju bolja (Guenther i Schonlau, 2016). Variranje vrednosti C, u cilju poboljšanja performansi, uključivalo je vrednosti 0,1, 1, 10 i 100.

Baza literaturnih podataka sadrži veliki broj atributa, sa velikim šumom, koji smanjuju performanse modela. Model potpornih vektora je osetljiv na šumove koji mogu da negativno utiču na marginu za razdvajanje podataka (Li i saradnici, 2013). Takođe, dodatni razlog može biti i heterogenost podataka sa puno nedostajućih vrednosti. Heterogeni podaci, odnosno podaci koji uključuju kombinaciju numeričkih i kategoričkih (ordinalnih i nominalnih) vrednosti, usložnjavaju modelovanje zbog otežane zamene nedostajućih vrednosti (Mourya, 2019).

Model slučajnih šuma imao je značajno bolje performanse i koeficijent determinacije je bio 0,65. Model je manje osetljiv na šumove u podacima jer koristi više stabala odluke za predviđanje, čime se smanjuje uticaj anomalija i nedostajućih vrednosti. Hiper-parametri su podešavani da bi se postigle najbolje performanse modela, a to je podrazumevalo optimalan broj stabala i maksimalnu dubinu. Povećanjem broja stabala poboljšavaju se performanse modela i mogućnost modela da generalizuje podatke koji su do tada nepoznati. Povećanjem broja stabala dostiže se plato i nakon toga dolazi do smanjenja performansi modela. U ovoj analizi, broj stabala je povećavan od 100 preko 200 do 300 što je rezultiralo najvećom vrednošću koeficijenta determinacije. Maksimalna dubina stabala je regulacioni parametar, koji značajno utiče na performanse modela. Prekomerno prilagođavanje modela slučajnih šuma najčešće se dešava kada je parametar maksimalne dubine stabla previše visok (Nadi i Moradi, 2019). Generalno se smatra da modeli koja imaju manju dubinu i veći broj pojedinačnih stabala imaju i bolje performanse. Ako postoji veliki broj takozvanih plitkih stabala (engl. *shallow trees*) očekuje se da će performanse biti bolje bez uticaja na broj grešaka koje model pravi. U slučaju ovog modela dubina je povećavana do postizanja najboljeg koeficijenta determinacije od 0, 10, 20 do 30.

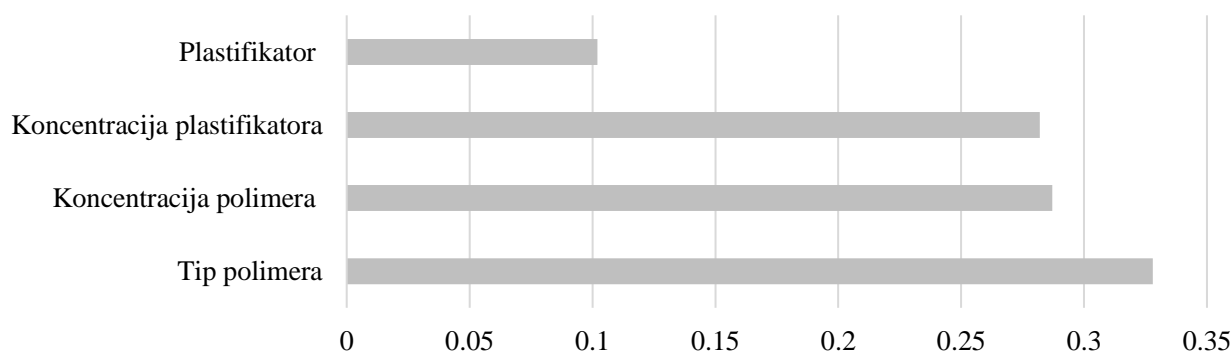
Analizom važnosti atributa za model slučajnih šuma, utvrđeno je da je najznačajniji parametar za predviđanje raspadljivosti ODF tip polimera koji se koristi. Koncentracija plastifikatora i koncentracija polimera su imali sličnu značajnost, a najnižu značajnost je imao tip plastifikatora (oko 10% udela u modelovanju) ali je ipak doprinosa izgradnji modela. Ostali faktori formulacije nisu imali uticaj na formiranje modela.

Izgradnjom modela za predviđanje u kojem su korišćeni samo atributi čija značajnost je uočena u prvom modelu je vodilo ka formiranju modela sa istim koeficijenom determinacije (0,65) što dodatno potvrđuje da uticaj ostalih faktora formulacije iz ove baze podataka nije bio značajan za predviđanje raspadljivosti uzoraka.

Na Slici 56 je prikazana značajnost atributa za izgradnju modela slučajnih šuma. Tip polimera koji se koristi u formulaciji oralno-disperzibilnih filmova pokazao se kao najznačajniji faktor koji utiče na mogućnost modela da predviđa raspadljivost ODF. U modelu za predviđanje raspadljivosti ODF, tip i koncentracija polimera su se pokazali kao značajni faktori. Analizom literaturnih podataka, uočava se da je u većini radova istican uticaj tipa i koncentracije polimera. Međutim, plastifikator i njegova koncentracija su, takođe, igrali važnu ulogu, što nije uvek očekivano. Plastifikatori se u literaturi najčešće navode kao supstance koje bi trebalo da poboljšaju fleksibilnost, a smanje čvrstinu i krtost filmova (Yamali i saradnici, 2021).

Na osnovu razvijenog modela za predviđanje se može zaključiti da uticaj plastifikatora na raspadljivost oralno-disperzibilnih filmova može biti značajan i složen. Tip plastifikatora koji se koristi pokazao se kao ključan faktor, jer može dovesti do bržeg raspadanja filmova. Na primer, dodatak ksilitola vodi ka značajno bržoj dezintegraciji filmova u poređenju sa istim filmovima u kojima je kao plastifikator korišćen sorbitol (Pechová i saradnici, 2018). Takođe, primećeno je da povećanje koncentracije plastifikatora PEG 400 dovodi do smanjenja vremena potrebnog za raspadanje filmova (Musazzi i saradnici, 2018a). Kombinacija dva plastifikatora u formulaciji može da ispolji sinergistički efekat na raspadljivost, pa je bolja raspadljivost uočena kod filmova sa glicerolom i polisorbitatom u odnosu na filmove sa samo jednom od ovih supstanci (Rodriguez i saradnici, 2006).

Potencijalni mehanizam kojim plastifikatori utiču na raspadljivost može biti posledica njihove higroskopne prirode. Veći sadržaj vlage u filmovima može dovesti do brže dezintegracije (Janigová i saradnici, 2022). Takođe, značajno je napomenuti interakcije sa polimerom do kojih dolazi u formulaciji gde plastifikatori smanjuju jačinu međumolekulskih veza između lanaca polimera i na taj način utiču na celu strukturu filma (Gupta i saradnici, 2018).



Slika 56. Značajnost atributa za razvijen model nasumičnih šuma

Vrednost koeficijenta determinacije 0,65 ukazuje da se 65% varijacija u raspadljivosti može objasniti korišćenjem ovog modela, ali istovremeno 35% ostaje neobjašnjeno. Ovakav rezultat ukazuje na umerenu sposobnost predviđanja, koja nije potpuno pouzdana. Razlog za nepouzdanost može biti veliki broj nedostajućih vrednosti, što dovodi do pojave šuma u podacima, koje algoritam uključuje u modelovanje. Prisustvo nedostajućih vrednosti u bazi podataka je jedan od glavnih izazova u analizi velikih setova podataka. Zamenom nedostajućih numeričkih vrednosti srednjom vrednošću, i kategoričkih vrednosti parametarskim oznakama, delimično je ublažen ovaj problem, ali je heterogenost podataka dodatno usložnjavala modelovanje.

Podaci iz literature nisu uvek sadržali sve informacije u vezi sa faktorima formulacije. Takođe, karakterizacija ODF u okviru različitih studija se razlikovala u pogledu korišćenih metoda i

uslova ispitivanja, što vodi ka varijacijama koje model ne može potpuno da obuhvati. Takođe, nelinearna zavisnost između raspadljivosti i faktora formulacije dodatno komplikuje obradu ove baze podataka i usložnjava algoritam što negativno utiče na moć predviđanja (Pickett i saradnici., 2021).

Izgradnja modela sa boljim performansama zahteva korišćenje baze podataka sa minimalnim brojem nedostajućih vrednosti i uniformnim prikazivanjem podataka. Baza podataka treba da bude sveobuhvatna i da sadrži podatke prikupljene pod sličnim uslovima, bez uvođenja varijacija kroz promene uslova ili metode merenja. Sve podatke treba izraziti u istim jedinicama kako bi se eliminisala potreba za dodatnim transformacijama. Takođe, baza podataka u kojoj se nalaze eksperimentalni rezultati dobijeni na isti način bi potencijalno mogla da osigura kvalitet i doslednost predviđanja. Ovaj pristup smanjuje varijabilnost koju unose različiti izvori i metodologije, što vodi ka razvoju pouzdanijeg modela za predviđanje.

4.4. Baza eksperimentalnih podataka

Bazu eksperimentalnih podataka činilo je ukupno 77 uzoraka, izrađenih izlivanjem disperzija različitog sastava, kao i 24 uzorka preuzetih iz istraživanja Drašković i saradnika (2020). Jedan uzorak je eliminisan iz baze zbog odstupanja pa je za modelovanje podataka korišćeno ukupno 100 uzoraka. Operator koji je korišćen da bi ukazao na odstupanje prepoznao je uzorak sa maltodekstrinom i paracetamolom kao uzorak koji odstupa i smanjuje uniformnost baze. Nakon isključivanja pomenutog uzorka, operator nije prepoznao dalje odstupanja. Pregled baze podataka je prikazan u Tabeli 16, dok se kompletna baza nalazi u prilogu rada (Prilog III). Bazu podataka karakteriše visoka dimenzionalnost, pri čemu je svaki uzorak opisan sa 18 različitih atributa. Ova multivarijantna priroda skupa podataka zahteva napredne analitičke tehnike za otkrivanje skrivenih obrazaca i odnosa između atributa. Visokodimenzionalni podaci mogu biti izazovni zbog potencijalne multikolinearnosti, što komplikuje formiranje modela sa dobrim performansama. Numeričke vrednosti čine 13 atributa u bazi podataka i predstavljaju podatke koji obuhvataju različite faktore formulacije, kao i rezultate karakterizacije uzoraka. Atribut koji označava da li je aktivna supstanca rastvorena ili suspendovana je preveden u kategorički, gde je uzorak bez aktivne supstance označen sa 0, uzorak sa aktivnom supstancom koja je rastvorena označen je sa 1, a uzorak sa suspendovanom aktivnom supstancom sa 2. Ostali atributi su kategorički, nominalni podaci, koji predstavljaju sledeće faktore formulacije: tip aktivne supstance, polimera, plastifikatora i superdezintegratora. Zavisnosti između svih atributa u bazi podataka su nelinearne i nisu direktno proporcionalne, što se oslikava kroz niske vrednosti Pirsonovog koeficijenta, pri čemu su pozitivne vrednosti manje od 0,21, dok su negativne vrednosti manje od -0,17. Analiza ovakvih setova podataka zahteva korišćenje sofisticiranih metoda kako bi se prevazišli izazovi povezani sa visokom dimenzionalnošću i multikolinearnošću, te omogućilo efikasno modelovanje i interpretacija rezultata. Na Slici 57 je prikazan pregled aktivnih supstanci koje su inkorporirane u ispitivane filmove i film-formirajući polimeri koji su činili najveći deo strukture filma.



Slika 57. Pregled aktivnih supstanci i polimera koji su korišćeni za formiranje Baze eksperimentalnih podataka

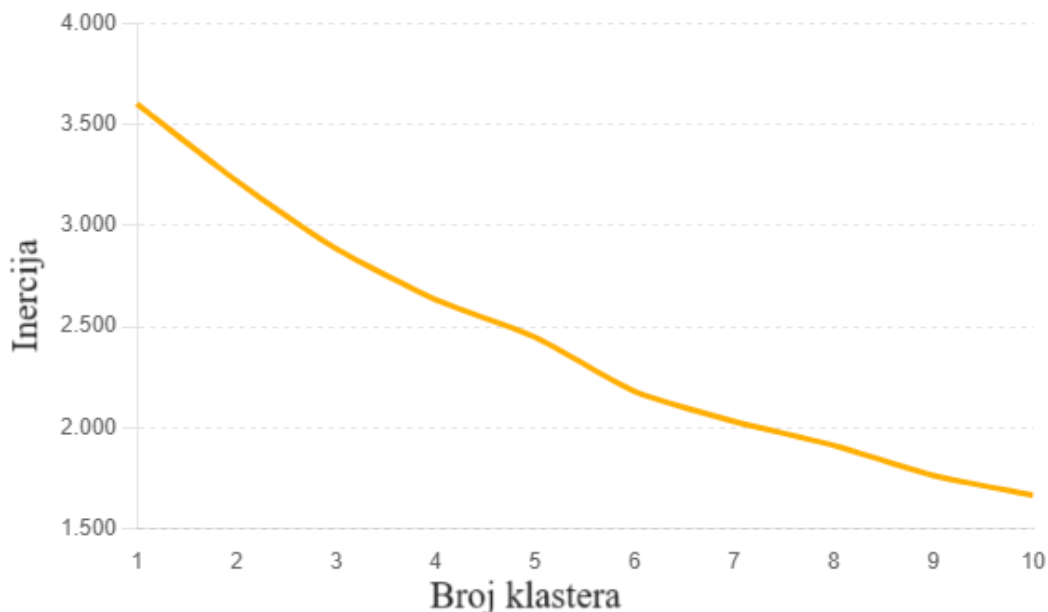
Tabela 16. Pregled Baze eksperimentalnih podataka

Film-formirajući polimer			Aktivna supstanca		Superdezi ntegrator		Plastifikator			Karakteristike ODF					
tip	Mm (kDA)	C (%)	tip	C (%)	tip	C (%)	tip	C (%)	M (mg)	D (µm)	JM (MPa)	TS (MPa)	EB (%)	CM (MPa)	(s)
MD	15,4	7	IBU PAR IBU	1,5	NUF CP	0,5	GL	2,5	140-180	124-221	1,54-228,95	0,08-1,62	0,98-14,33	n/p	16-27
PVA- PEG	45	5 7	CAF CAR AT VP	1,5, 2, 3	CP CCS SSG	0,5	GL	0,25-1	91-112	156-264	47,91-530,00	1,83-13,31	2,35-33,80	0,73-180	27-68
HPC	370	7	IBU CAF EN	1, 1,5	CP CCS SSG	0,5	GL	0,25-1	72-136	102-358	0,32-373,55	0,10-7,20	6,70- 272,91	0,58- 148,00	24- 104
HPMC	13	5 10	VP IBU	1, 2	CP CCS SSG	0,5	GL	0,5, 1	45-140	66-152	92,96-2199,35	7,90-47,01	1,11-13,86	1,06- 19,52	13- 102
SA	400	7	CAR	2	CP CCS SSG	0,5	GL	1	85-128	78-130	3498,00- 5381,15	41,02- 63,71	0,88-2,50	1,37- 90,35	21- 74
CMC- Na	260	5	CAF	1	CP CCS SSG	0,5	GL	0,5, 1	70-90	75-100	2371,58- 5001,15	21,50- 83,27	0,68-4,24	0,02- 42,71	22- 52
PEO N10	100	7	/	/	CP CCS SSG	0,5	GL	1	79-90	133-149	57,81-150,91	0,44-1,35	0,91-1,49	n/p	6-10
PEO N80	200	7	/	/	CP CCS SSG	0,5	GL	1	54-81	96-144	92,40-231,91	0,76-2,30	1,15-1,63	n/p	3-7

Mm - molekulska masa; C - koncentracija; M - masa filma; D – debljina filma; JM - Jangov modul; TS - zatezna čvrstina; EB - procenat elongacije; CM - kompleksni modul; - raspadljivost; n/p - nije primenjivo

4.4.1. Klasterovanje podataka

Normalizacija podataka omogućila je da struktura baze podataka bude pogodna za klasterovanje tako što su svi atributi i zavisnosti svedeni na takozvanu normalnu formu. Tačan broj klastera za bazu je bio nepoznat i odnos inercije i broja klastera nije dao jasne podatke o mogućem broju klastera, što je prikazano na Slici 58.



Slika 58. Određivanje optimalnog broja klastera u Bazi eksperimentalnih podataka

Algoritam x-srednjih vrednosti omogućava fleksibilnije i često preciznije grupisanje podataka automatskim određivanjem optimalnog broja klastera, bez prethodnog poznavanja podataka koji čine bazu. Algoritam je celu Bazu eksperimentalnih podataka grupisao u tri klastera (0, 1 i 2) na osnovu najniže BIC vrednosti, koja je izračunata upravo za 3 klastera. Klaster 0 sadržao je 51 uzorak, Klaster 1 24 i Klaster 2 25 uzoraka.

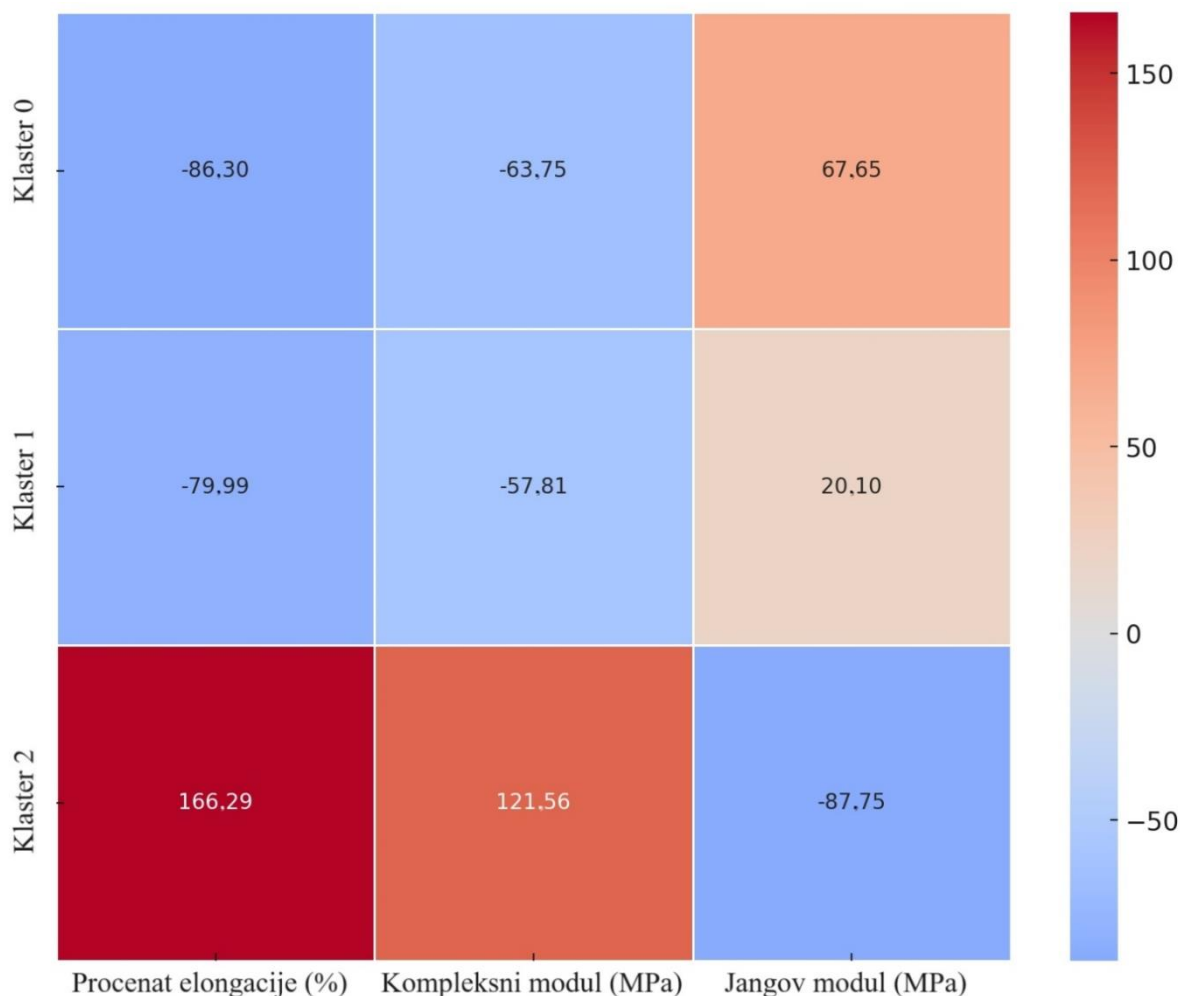
Klasterovanjem podataka u tri klastera postignuta je preciznost 92,71%, što ukazuje da je izgrađeni model pouzdan i sa dobrim performansama. U Tabeli 17 su prikazane vrednosti preciznosti, odziva i F1 vrednost za svaki klaster. Klasteri pokazuju odlične performanse sa visokom preciznošću, odzivom i F1 vrednošću, što ukazuje da su podaci dobro grupisani u okviru sva tri klastera.

Tabela 17. Parametri za procenu performansi modela klasterovanja Baze eksperimentalnih podataka

	Preciznost	Odziv	F1
Klaster 0	0,96	0,98	0,97
Klaster 1	0,97	1,00	0,98
Klaster 2	0,97	0,90	0,98

Slika 59 prikazuje procentualne razlike srednjih vrednosti ključnih atributa po klasterima u odnosu na ukupne srednje vrednosti, koristeći crvenu i plavu šemu boja. Klaster 0 su činili uzorci sa manjom koncentracijom polimera i značajno manjim vrednostima za procenat elongacije, i kompleksni modul (više od 86% niže u odnosu na vrednosti uzoraka svrstanih u druga dva klastera). Koncentracija aktivne supstance i polimera u ovom klasteru je bila niža u odnosu na Klaster 1, a slična Klasteru 2. Klaster 1 su činili uzorci sa niskim vrednostima procenta elongacije, ali koncentracije polimera i aktivne supstance su bile preko 70% veće u odnosu na ukupne srednje vrednosti. Klaster 2 je imao uzorke sa najvišim vrednostima za procenat elongacije, gde je većina

uzoraka imala procenat elongacije i do 100%, pri čemu se u ovom klasteru nalaze i uzorci izrađeni sa hidroksipropilcelulozom, čiji je procenat elongacije bio i do 270%. Klaster 2 je imao i uzorke sa najvećim vrednostima kompleksnog modula, kao što su uzorci sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, koji su takođe veoma fleksibilni. Jangov modul je bio skoro 90% niži u poređenju sa drugim klasterima, što je u skladu sa negativnom korelacijom između krтости i fleksibilnosti filmova. Rezultati ukazuju na klasterovanje koje je zasnovano na mehaničkim karakteristikama kao najznačajnijim atributima ispitivanih uzoraka. Klaster 2 sadržao je filmove sa najvećim i, generalno, raznolikim vrednostima kompleksnog modula, dok je kod Klastera 0 i Klastera 1 kompleksni modul bio manji od 25 MPa. To ukazuje da su uzorci grupisani u Klasteru 2 imali složeniju mikrostrukturu koja se karakteriše većim vrednostima kompleksnog modula. Na Slici 56 se može uočiti da uzorci koji pripadaju klasterima 0 i 1 imaju dosta sličnosti u smislu pravca kretanja vrednosti, dok uzorci iz Klastera 2 imaju suprotan pravac kretanja vrednosti. To znači da ako vrednosti opadaju u odnosu na ukupne srednje vrednosti kod uzoraka iz Klastera 0, taj trend će biti isti i kod uzoraka iz Klastera 1, a suprotan kod uzoraka iz Klastera 2. Uočljiva razlika između klastera 0 i 1 postoji za Jangov modul, gde su vrednosti kod Klastera 1 niže u odnosu na uzorke iz Klastera 0. Generalno, uzorci iz Klastera 0 imaju uočljivo veće vrednosti Jangovog modula i na taj način se razlikuju od uzoraka iz ostalih klastera. Za Klaster 2 se najuočljivija razlika primećuje za procenat elongacije (ekstremna vrednost označena crvenom bojom na Slici 59).



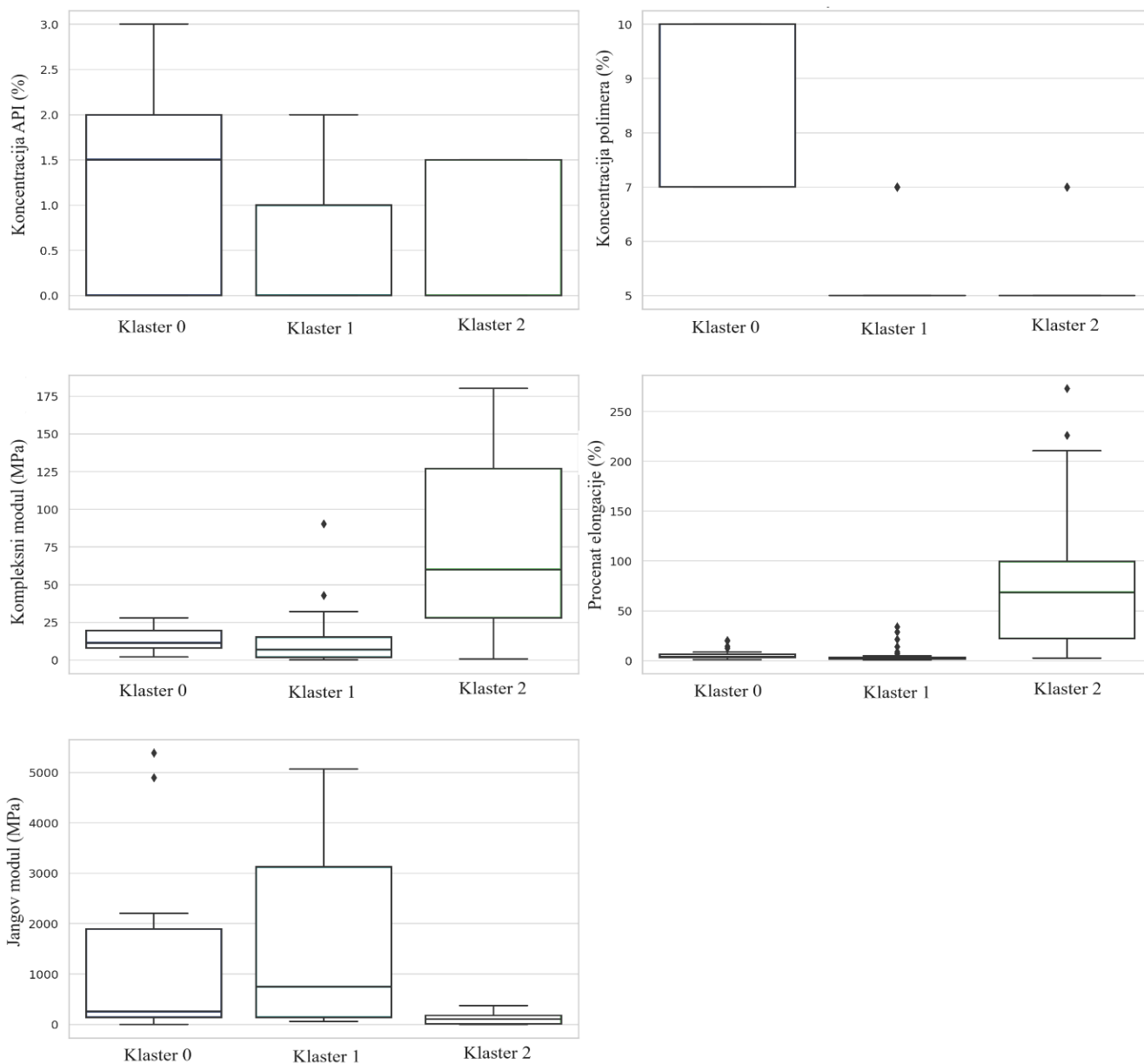
Slika 59. Procentualne razlike srednjih vrednosti atributa po klasterima u odnosu na ukupne srednje vrednosti

U Tabeli 18 su prikazane srednje vrednosti atributa koji su bili najznačajniji za klasterovanje podataka. Procenat elongacije ima veću značajnost u odnosu na kompleksni i Jangov modul, čija značajnost je jednaka. Prema podacima o srednjim vrednostima može se pretpostaviti da su krta filmovi, male fleksibilnosti uglavnom svrstani u Klaster 0 i 1, dok se Klaster 2 izdvaja po uzorcima koji su izuzetno fleksibilni i krtoš je značajno niža u poređenju sa ostala dva klastera. ANOVA testom je utvrđeno da su vrednosti procenta elongacije ($p=1,21 \times 10^{-12}$), Jangovog modula ($p=3,38 \times 10^{-4}$) i kompleksnog modula ($p=5,97 \times 10^{-13}$) statistički značajno različite između klastera, što ukazuje da razvijeni model uspešno pravi razliku između uzoraka na osnovu podataka za najznačajnije attribute za klasterovanje. Na Slici 60 je prikazana distribucija podataka o koncentraciju aktivne supstance, plastifikatora, vrednostima kompleksnog i Jangovog modula i procenta elongacije za sva tri klastera. Vrednosti procenta elongacije su generalno niske za uzorke grupisane u okviru klastera 0 i 1, dok se kod uzoraka grupisanih u okviru Klastera 2 uočavaju veće vrednosti ovog parametra. Uzorci svrstani u klaster 0 i 1 imaju visoke vrednosti Jangovog modula, ali je opseg vrednosti veći za uzorke koji pripadaju Klasteru 1. Uzorci grupisani u okviru Klastera 2 imaju приметно niže vrednosti Jangovog modula. Uzorci grupisani u okviru klastera 0 i 1 imaju umerene vrednosti kompleksnog modula, dok su vrednosti ovog parametra značajno veće kod uzoraka grupisanih u okviru Klastera 2.

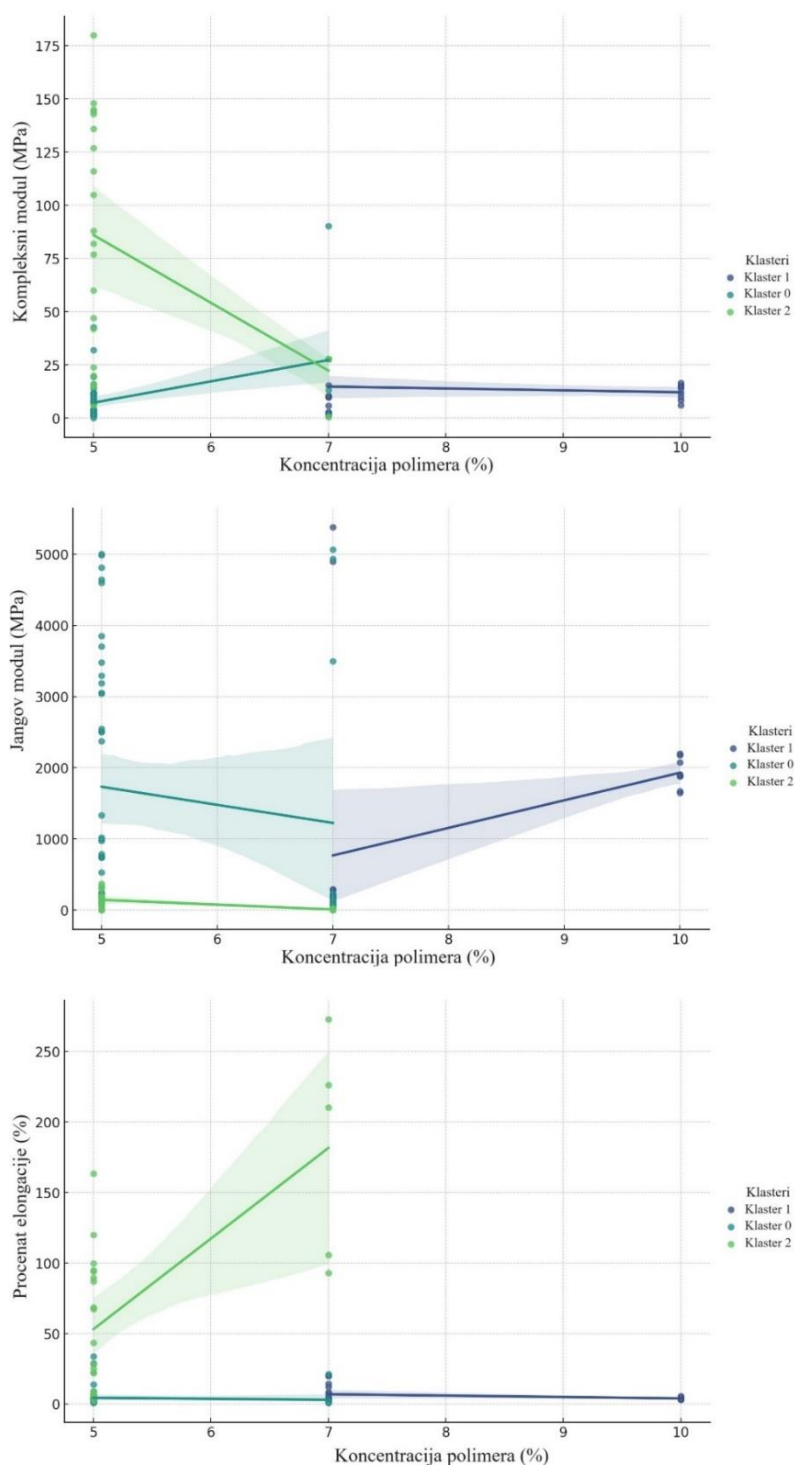
Tabela 18. Srednje vrednosti i značajnost atributa u različitim klasterima

	Srednja vrednost numeričkih atributa u klasterima			Značajnost atributa za klasterovanje podataka
	Klaster 0	Klaster 1	Klaster 2	
Procenat elongacije (%)	4,05	5,92	78,77	0,41
Kompleksni modul (MPa)	11,99	13,96	73,37	0,29
Jangov modul (MPa)	1613,92	1156,20	117,89	0,30

Na Slici 61 su prikazani rezultati korelacione analize između koncentracije polimera i najznačajnijih atributa identifikovanih u okviru klasterovanja. Kod Klastera 1 uočava se da ne postoji korelacija koncentracije polimera sa procentom elongacije i Jangovim modulom ($r=-0,088$ i $-0,123$), dok postoji umerena korelacija sa kompleksnim modulom ($r=0,552$) što znači da u određenom stepenu porast koncentracije polimera vodi ka porastu kompleksnog modula. Takva zavisnost može da se objasni i mogućnošću stvaranja kompleksnijih struktura unutar filma povećanjem udela polimera. Za Klaster 1 je uočena slaba korelacija koncentracije polimera sa tri parametra mehaničke karakterizacije, dok kod Klastera 2 postoji pozitivna korelacija koncentracije polimera sa procentom elongacije, što ukazuje na to da bi povećanje koncentracije polimera bilo praćeno većom fleksibilnošću uzoraka. Uzorci iz Klastera 2 imaju i umerenu negativnu korelaciju sa Jangovim i kompleksnim modulom ($r=-0,473$ i $-0,469$), što znači da će u određenom broju uzoraka porast koncentracije polimera biti praćen smanjenjem Jangovog i kompleksnog modula, odnosno smanjenom krtošću uzoraka. To je u skladu sa primećenim trendom da se izrazito fleksibilni uzorci grupišu u Klaster 2. Povećanje koncentracije polimera može da utiče na mehaničke karakteristike uzoraka, u zavisnosti od ostalih faktora formulacije (Centkowska i saradnici, 2020). Rezultati klasterovanja su ukazali da u zavisnosti od tipa klastera kojem filmovi pripadaju dolazi do promene u mehaničkim svojstvima, a najveće razlike uočavaju se kod uzoraka iz Klastera 2.



Slika 60. Distribucija vrednosti najznačajnijih atributa za različite klustere

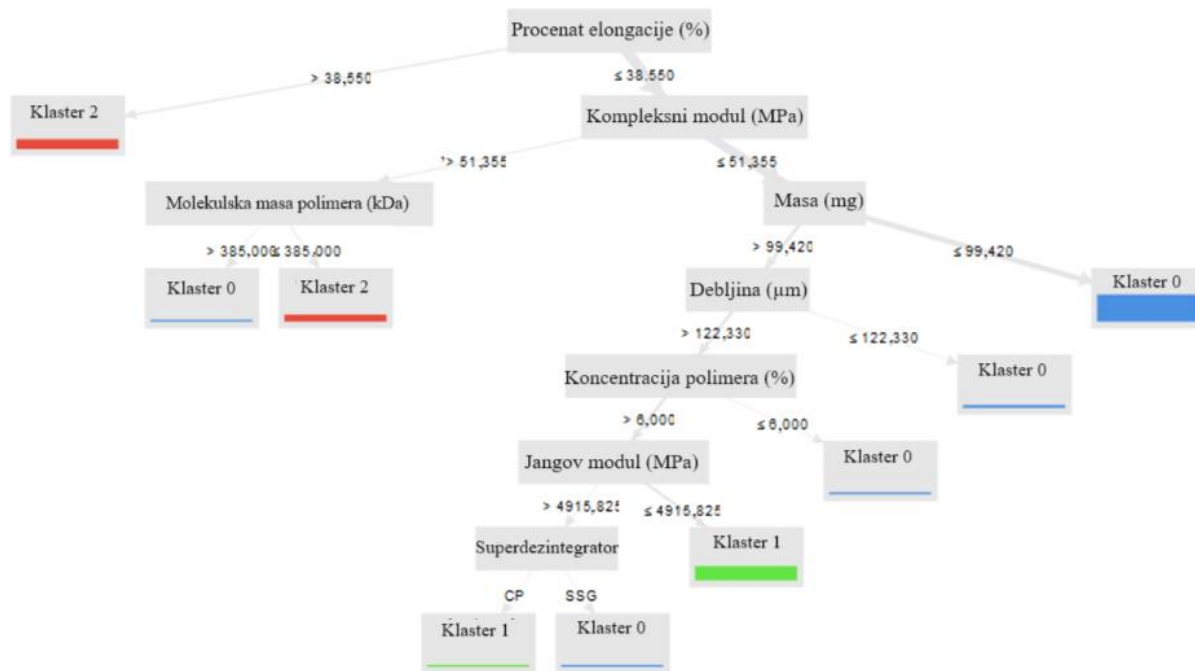


Slika 61. Korelacija značajnih atributa i koncentracije polimera u različitim klasterima

Stablo odluke prikazano na Slici 62 pruža vizuelni prikaz načina na koji je algoritam x-srednjih vrednosti klasterovao podatke iz Baze eksperimentalnih podataka prema značaju atributa i vrednostima koje su bile granične za svaki od atributa. Stablo odluke je formirano na osnovu baze podataka i klastera, kako bi se prepoznala kritična svojstva filmova i omogućila potencijalna optimizacija budućih formulacija.

Granične vrednosti za klasterovanje mogu da posluže za skrining fazu razvoja ODF gde bi se na osnovu njih potencijalno procenjivalo kojem klasteru će uzorci pripadati i kakve se mehaničke

osobine očekuju. Na taj način bi, među većim brojem uzoraka, bilo moguće odabrati čije su karakteristike u skladu sa ciljnim profilom kvaliteta. Procenat elongacije je u ovom slučaju bio odlučujući atribut, gde vrednosti preko 38,55% označavaju da će uzorak pripadati Klasteru 2. Ukoliko su vrednosti $\leq 38,55\%$ uzorak se dalje klasteruje na osnovu vrednosti kompleksnog modula ($>$ ili $\leq 58,36$ MPa), mase filma i molekulske mase polimera. Atributi koji uključuju debljinu filma, koncentraciju polimera, Jangov modul i dodatak sredstva za raspadanje su identifikovani kao odlučujući faktori kada je reč o preostalim uzorcima koji se raspoređuju u klustere 0 i 1.



Slika 62. Stablo odluke sa graničnim vrednostima atributa na osnovu kojih je vršeno klasterovanje

4.4.2. Modeli za predviđanje

Da bi se procenila mogućnost predviđanja karakteristika ODF na osnovu različitih faktora formulacije, korišćena su tri različita algoritma: (a) metoda potpornih vektora (engl. *Support vector machine* - SVM), (b) metoda nasumičnih šuma (engl. *Random forest* - RF) i (c) metoda višeslojnih veštačkih neuronskih mreži ili metoda dubokog učenja (engl. *deep learning* - DL). Modeli su izgrađeni sa fokusom na sledeće attribute: procenat elongacije, Jangov modul i kompleksni modul, koji su u prethodnom koraku klasifikovanja identifikovani kao kritični. Tri atributa su odabrana od strane algoritma kao najvažnija za razlikovanje ODF, i shodno tome, njihovi modeli za predviđanje bi mogli potencijalno olakšati budući razvoj ODF.

Sva tri atributa su parametri mehaničke karakterizacije filmova, što ukazuje na značaj razumevanja mehaničkih osobina uzoraka i njihov uticaj na finalni farmaceutski oblik. Zatezna čvrstina je jedini atribut koji se, u prethodnom koraku napredne analize, nije pokazao kao značajan za bazu eksperimentalnih podataka. To je u skladu sa analizom Baze literaturnih podataka gde postoji širok opseg vrednosti zatezne čvrstine, ali su sve vrednosti smatrane odgovarajućim i prihvatljivim.

Zatezna čvrstina filmova pokazuje visok stepen korelacije sa Jangovim modulom ($r=0,88$), što se uočava i u Bazi literaturnih podataka. Kada atributi pokazuju visok stepen međusobne

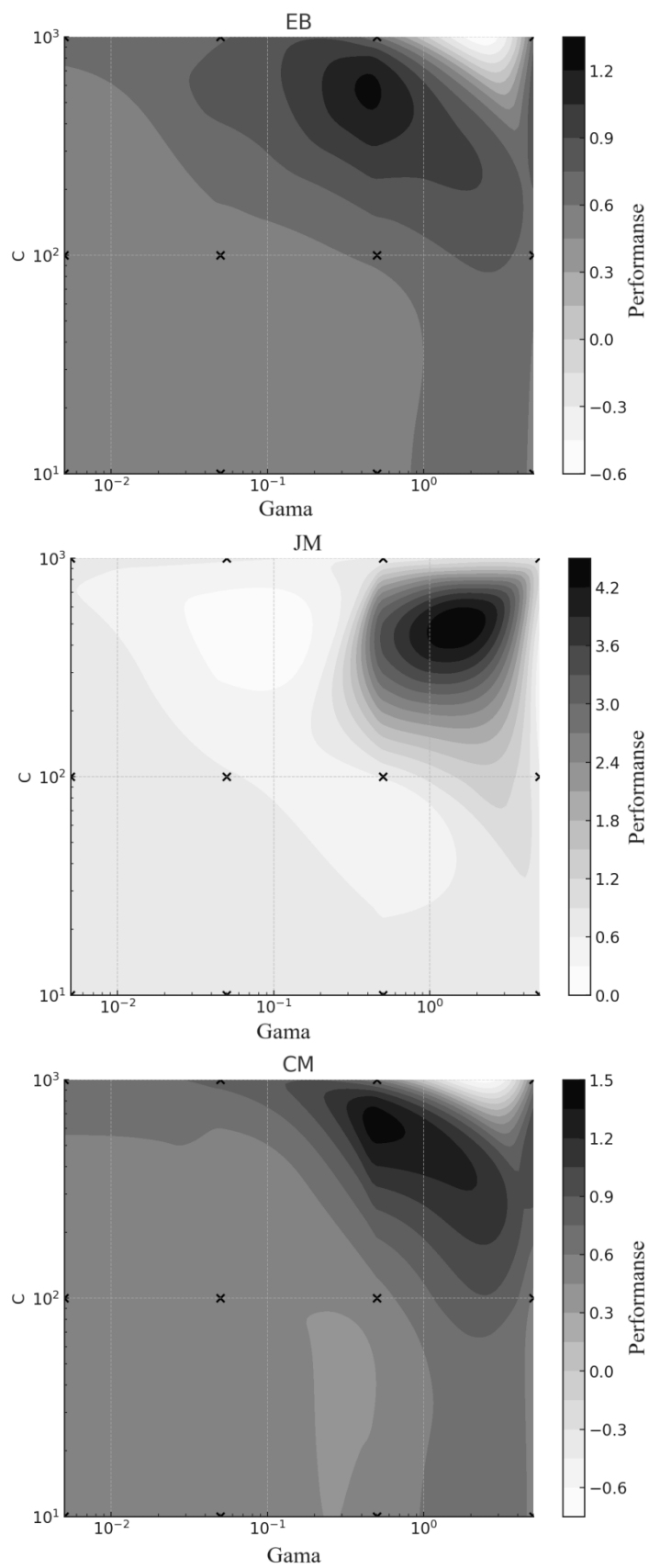
korelacije, model može smatrati da su informacije iz jednog atributa dovoljne za donošenje zaključaka i zanemariti drugi atribut. Takođe, veći opseg vrednosti omogućava modelu da preciznije identifikuje i nauči različite obrasce unutar podataka (Li i saradnici, 2018). Stoga, model za klasterovanje je smatrao da Jangov modul nudi više informacija i bolju raznolikost u podacima u poređenju sa zateznom čvrstinom i iz tog razloga, između ta dva atributa Jangov modul je identifikovan kao značajniji.

Ulazni parametri koji su korišćeni za izgradnju modela su bili svi faktori formulacije i to: tip i koncentracija aktivne supstance, da li je supstanca rastvorena ili suspendovana pre izlivanja, tip polimera, njegova molekulska masa i koncentracija, kao i tip i koncentracija superdezintegratora. Sva tri modela su pokazala dobru korelaciju između predviđenih i stvarnih podataka (Tabela 19).

Tabela 19. Prikaz vrednosti koeficijenta determinacije za različite modele

Atributi	SVM	RF	DL
EB	0,96	0,97	0,90
JM	0,92	0,97	0,97
CM	0,81	0,93	0,88

U modelu za predviđanje razvijenom primenom potpornih vektora (SVM), primenjena je kernel funkcija sa radijalnom osnovom (engl. *radial basis function* - RBF) da bi se prostor transformirao u više dimenzija i na taj način omogućilo korišćenje ovog algoritma za nelinearne probleme, s obzirom da je prethodno utvrđeno da su zavisnosti u bazi podataka nelinearne. Model je razvijen odabirom gama i C vrednosti pre treniranja podataka, koji se smatraju parametrima za podešavanje modela. Pre treniranja, odabrane su odgovarajuće vrednosti gama i C koji se smatraju parametrima za podešavanje modela. Na Slici 63 prikazano je kako su evaluirane performanse modela variranjem gama i C vrednosti, pri čemu su najveće vrednosti performansi najpovoljnije. Tamne konture u gornjem desnom uglu grafika označavaju povoljnije performanse. Konture na grafiku predstavljaju konstantne vrednosti performansi, vizuelno prikazujući kako prilagođavanja parametara C i gama utiču na prediktivne sposobnosti modela. Optimalne vrednosti su odabrane merenjem performansi modela kroz proračun srednje kvadratne greške unakrsne validacije, što je vodilo ka izboru optimalnih vrednosti parametara C i gama za SVM model kako bi se postigle precizna predviđanja. Za procenat elongacije, gama je 0,05, a C je 1000. U slučaju Jangovog modula, gama je 5, a C je 1000, dok su za kompleksni modul gama 0,005 i C 10. Primena RBF kernel funkcije za SVM model, zajedno sa odabirom gama i C vrednosti, pokazala se efikasnom u transformaciji prostora podataka i poboljšanju sposobnosti modela da se bavi nelinearnim problemima. Optimizacijom ovih parametara kroz unakrsnu validaciju, SVM model postiže precizna i robusna predviđanja mehaničkih svojstava oralno-disperzibilnih filmova.



Slika 63. Performanse modela Potpornih vektora

Modeli Slučajnih šuma (RF) su izgrađeni tako da imaju što niži procenat napravljenih greški, tj. dobre performanse modela, jer niske vrednosti procenta napravljenih greški ukazuju na to da model pravi manje netačnih predviđanja (Breiman, 2001). U procesu podešavanja modela, procenat napravljenih greški je određena procenom *out-of-bag* greške, što predstavlja internu metodu za procenu greške karakterističnu za algoritam slučajnih šuma. Procenat napravljenih greški je smanjen podešavanjem maksimalne dubine i broja stabala odluke. Maksimalna dubina je ograničena između 2 i 7, kako bi se izbeglo prekomerno prilagođavanje, jer dublja stabla dovode do povećanja greške. Optimalan broj stabala odluke je prikazan u Tabeli 20.

Tabela 20. Parametri podešavanja modela Slučajnih šuma

Izlazni atribut	Maksimalna dubina	Broj stabala
EB	7	60
JM	7	140
CM	4	140

Modeli višeslojnih veštačkih neuronskih mreža ili dubokog učenja (DL) su trenirani tako da predviđaju vrednosti pridržavajući se normalnoj raspodeli, čime je osigurano da izlazni podaci modela budu usklađeni sa karakteristikama normalne raspodele, kao što je navedeno i istraživanjima Lippman i saradnika (1988). Da bi se optimizovale performanse modela, korišćena je kvadratna funkcija gubitka, koja kvantifikuje tačnost modela, računajući prosečnu vrednost kvadrata razlika između predviđenih i stvarnih vrednosti. Arhitektura modela za predviđanje se pokazala ključnom za unapređenje analize podataka, konstruisana tako da ima ulazni sloj koji inicijalno prima informacije od skupa podataka, zatim dva skrivena sloja koja mogu da procesuiraju i interpretiraju složene obrasce. Završni izlazni sloj efikasno pruža precizna predviđanja podataka. Ova konfiguracija omogućava efikasnu obradu podataka i osigurava tačna predviđanja ključnih karakteristika ODF. Pored toga, svaki model uključuje najznačajnije podatke iz skupa podataka, naglašavajući njihovu suštinsku ulogu u predviđanju ishoda.

Na Slikama 64-66 prikazana je značajnost atributa određenih primenom modela mašinskog učenja, ilustrujući uticaj različitih atributa na predviđanje karakteristika filmova. Slike su rezultat korišćenja alata za procenu važnosti atributa u softveru RapidMiner, koji računa i vrši normalizaciju vrednosti uticaja za svaki atribut na osnovu njihovog doprinosa tačnosti modela.

Jangov modul, ili modul elastičnosti, je parametar koji ukazuje na krtost materijala, ukazujući na to koliko materijal može biti deformisan, a da se zatim vrati u svoj prvobitni oblik. U modelima za predviđanje Jangovog modula, koncentracija aktivne supstance se pokazala kao veoma značajan atribut za sva tri modela (Potporni vektori, Slučajne šume i Višeslojnih neuronskih mreža). Ova činjenica ukazuje na to da koncentracija aktivne supstance ima značajan uticaj na krtost filmova. Tip aktivne supstance nije imao značajniji uticaj, što može da ukaže na to da povećanje udela čvrstih supstanci u disperziji za izlivanje ima veći uticaj na krtost formiranih filmova. Tip polimera se pokazao značajnim za modele Dubokog učenja i Potpornih vektora, dok je njegova značajnost nešto manja kod modela Slučajnih šuma, ali ipak postoji. Polimer čini veći deo strukture filma, pa je iz toga razloga značajan uticaj polimera na ukupnu krtost uzorka. Molekulska masa polimera je takođe značajna za modele Dubokog učenja i Potpornih vektora, dok je kod Slučajnih šuma nešto manja značajnost (Slika 64). Veoma velike vrednosti Jangovog modula su uočene upravo kod polimera čija molekulska masa je velika (do 300 kDa).

Najveće vrednosti Jangovog modula dobijene su za uzorke koji sadrže natrijum-alginat ili karboksimetilceluloza-natrijum kao polimere koji formiraju film, a nešto niže kod filmova koji su izrađeni sa hipromelozom. Ispitivani uzorci imali su veliki raspon vrednosti Jangovog modula, za uzorke sa karboksimetilceluloza-natrijumom vrednosti su bile u opsegu između 2300 i 5000 MPa,

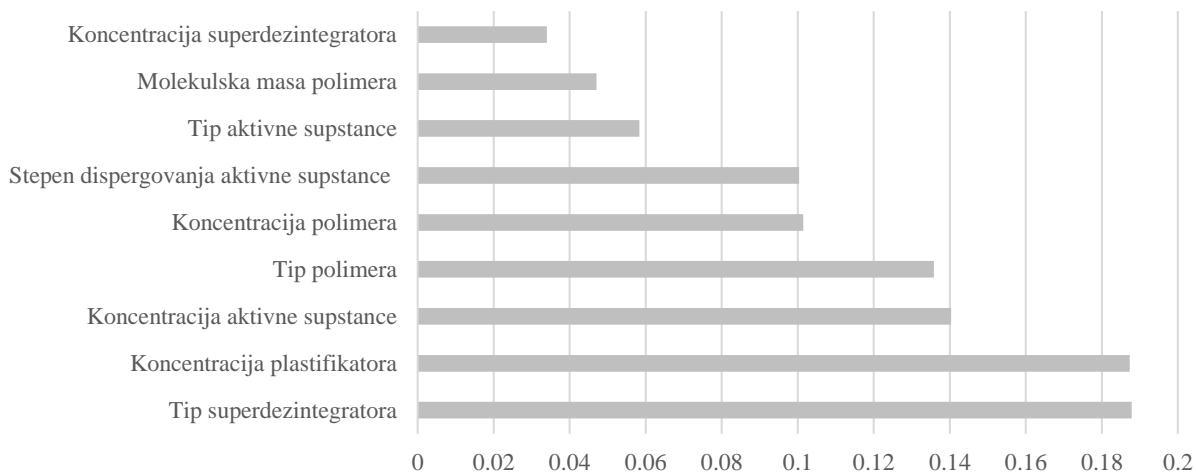
za uzorke sa natrijum-alginatom između 3500 i 5000 MPa i uzorke sa hipromelozom između 700 i 2000 MPa. Aktivna supstanca inkorporirana u film čini uzorke manje krtime, što se ogleda u nižim vrednostima Jangovog modula za placebo uzorke (tj. uzorke sa numeričkom vrednošću 0 za koncentraciju aktivne supstance) u poređenju sa uzorcima kod kojih je koncentracija aktivne supstance bila od 1 do 3%.

Kod modela Potpornih vektora, koncentracija sredstva za raspadanje i plastifikatora su identifikovani kao važni atributi za predviđanje, što implicira da promene u strukturi filma uzrokovane dodavanjem različitih ekscipijenasa mogu doprineti promeni njegovih mehaničkih svojstava. U poređenju sa modelima za predviđanje procenta elongacije, razlike između atributa u smislu značajnosti za modele nisu jasno izražene. Prilikom predviđanja vrednosti ovog parametra, interakcije između atributa se ne mogu zanemariti, tako da svi atributi doprinose performansama modela. Procenat elongacije ukazuje na sposobnost filma da se istegne pre pucanja. Tip polimera je bio najznačajniji atribut u svim modelima koji su izgrađeni za predviđanje procenta elongacije. Filmovi izrađeni sa hidrosipropilcelulozom imali su veće vrednosti procenta elongacije u poređenju sa ostalim uzorcima. To su jedini uzorci koji imaju vrednosti procenta elongacije iznad 100%, što se smatra vrednošću iznad koje materijali mogu da izdrže prekomerno opterećenje bez pucanja (Palomba i saradnici, 2014). Nasuprot tome, filmovi izrađeni od drugih polimera, poput karboksimetilceluloza-natrijuma, pokazali su znatno niže vrednosti procenta elongacije, često oko 5%, što je povezano sa krtime materijalima, sklonim kidanju.

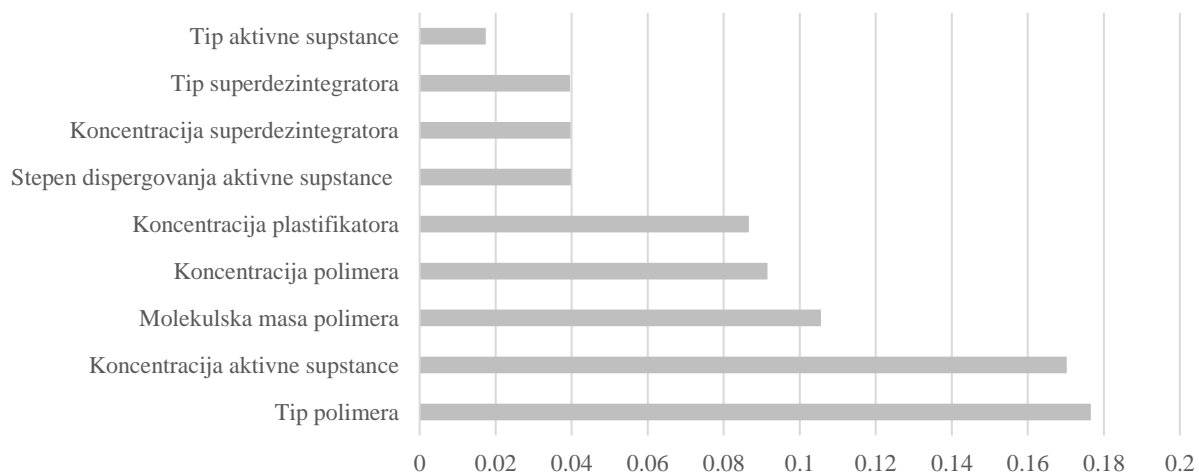
Zanimljivo je da varijacije u koncentraciji polimera, sredstva za raspadanje i plastifikatora imaju mali značaj za predviđene vrednosti procenta elongacije (Slika 65), što ukazuje da se vrednosti ovog parametra ne menjaju čak i sa značajnim promenama u koncentraciji polimera. Na primer, kod uzoraka sa hipromelozom, povećanje koncentracije sa 5% na 10%, nije dovelo do promene predviđene vrednosti procenta elongacije. To može ukazivati na to da osobine polimera, kao što su hemijska struktura makromolekula, tip monomera i način vezivanja, imaju veći uticaj na fleksibilnost (Deshmukh i saradnici, 2020).

Model Slučajnih šuma jedini je pokazao da koncentracija plastifikatora predstavlja značajan atribut za izgradnju modela, dok je model Višeslojnih veštačkih neuronskih mreža koristio molekulsku masu polimera kao značajniji atribut za predviđanje procenta elongacije. Uticaj tipa polimera bio je veoma izražen kod modela potpornih vektora i višeslojnih veštačkih neuronskih mreža. Generalno, veći broj atributa imao je zanemarljivu ili nikakvu važnost za izgradnju modela, kao što su koncentracija aktivne supstance, superdezintegratora i plastifikatora (Slika 65). To bi potencijalno moglo da znači da je za predviđanje procenta elongacije uzoraka potreban mnogo manji broj ulaznih podataka, pri čemu performanse modela ne bi bile značajno narušene. Na taj način bi bilo moguće skratiti vreme koje je potrebno za izradu i karakterizaciju uzoraka za formiranje baze podataka i izgradnju modela.

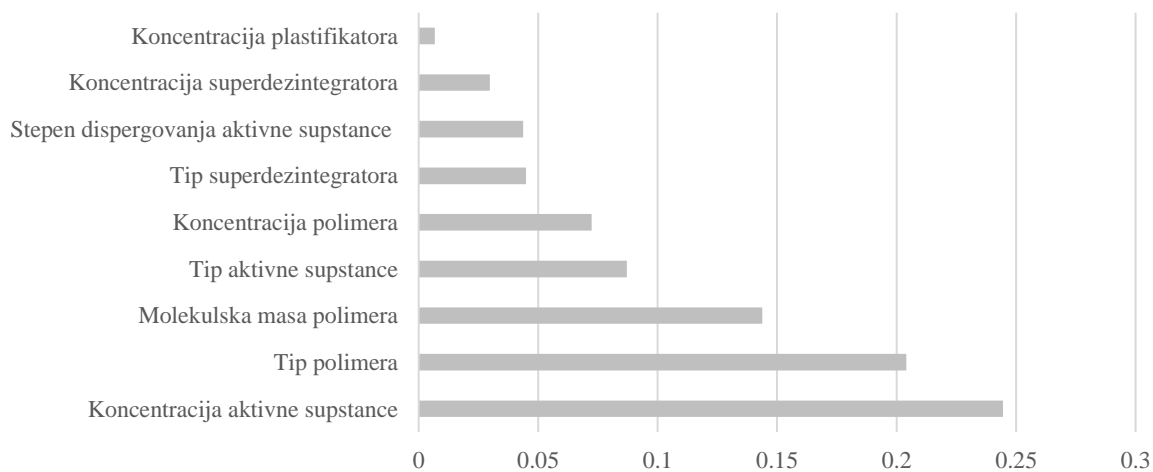
Kompleksni modul je pokazatelj otpornost materijala na deformaciju, kada se primeni sila. Predviđene vrednosti kompleksnog modula su zavisile od tipa polimera, ali za razliku od Jangovog modula taj atribut nije najznačajniji. Takođe, raspon vrednosti kompleksnog modula u Bazi eksperimentalnih podata nije bio širok kao kod Jangovog modula, pa trening podaci nisu imali velike opsege. Parametri kompleksni modul i Jangov modul se u literaturi dovode u vezu, jer rigidnija polimerna struktura pokazuje više vrednosti oba modula, što ukazuje na otpornost sistema prilikom primene sile (Drašković i saradnici, 2020). Razlike koje postoje u načinu određivanja kompleksnog modula i razlike u mehaničkim svojstvima na koje kompleksni modul ukazuje u odnosu na ostale parametre oslikane su u različitim atributima koji su bili značajni za razvoj modela za predviđanje kompleksnog modula.



a) Model potpornih vektora

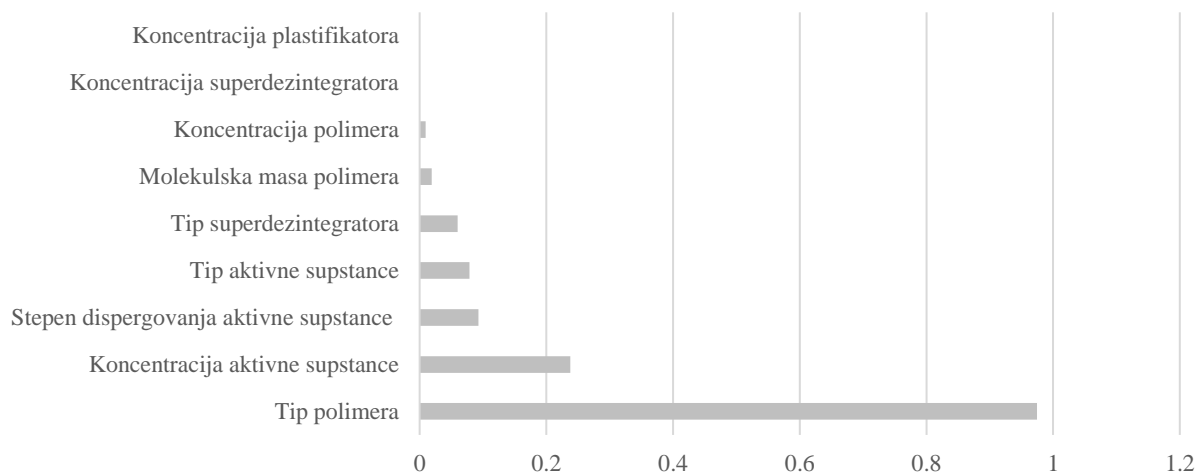


b) Model slučajnih šuma

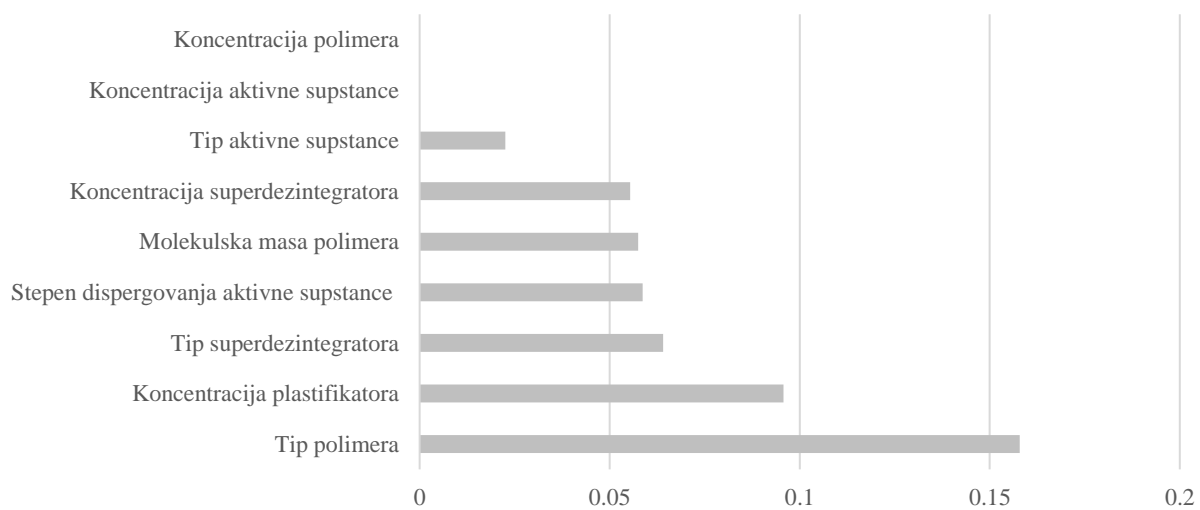


c) Model višeslojnih neuronskih mreža

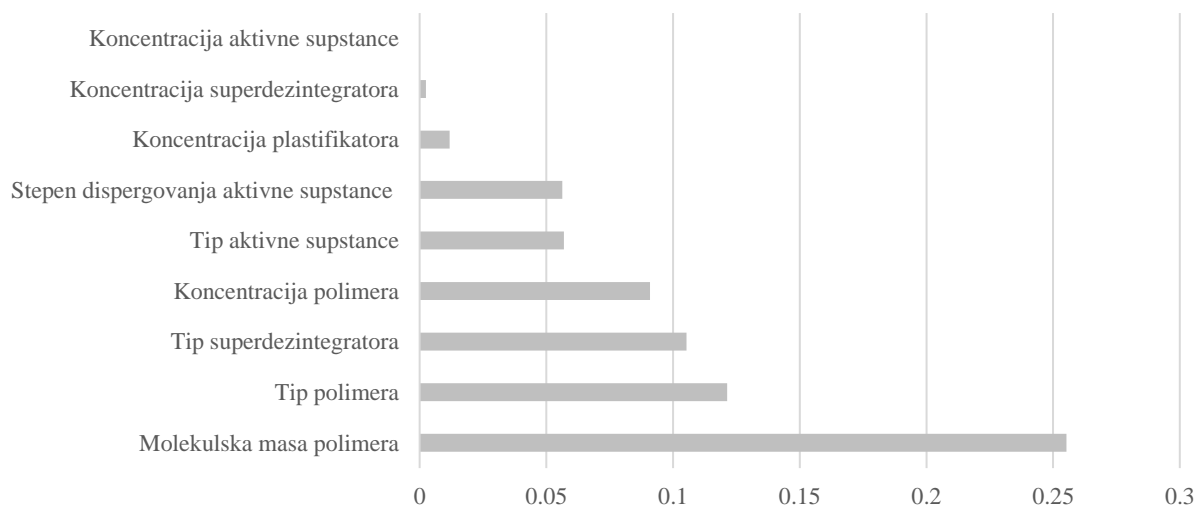
Slika 64. Značajnost atributa za različite modele predviđanja Jangovog modula



a) Model Potpornih vektora

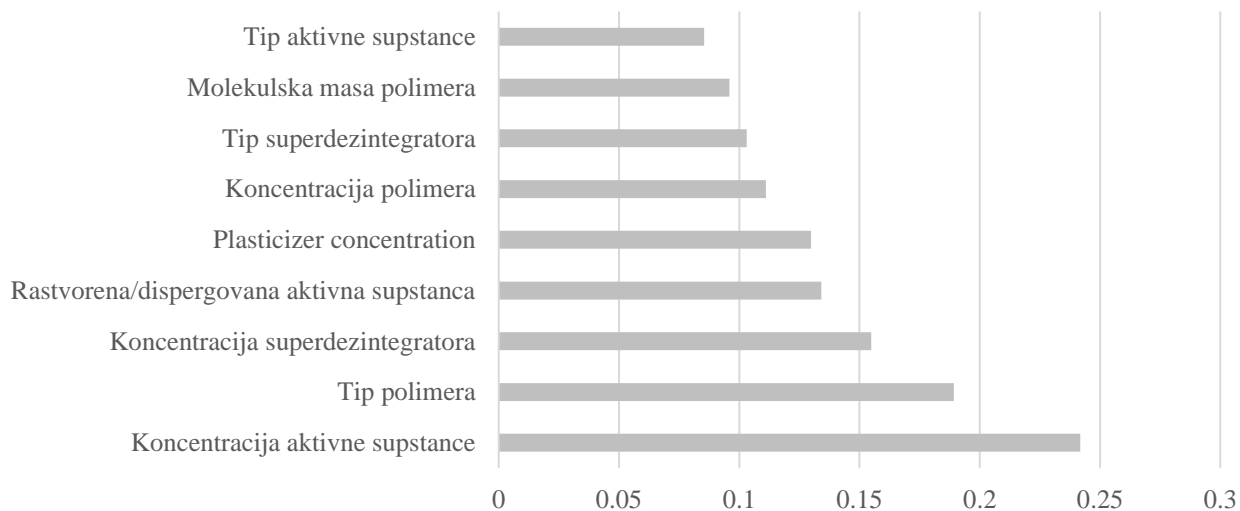


b) Model Slučajnih šuma

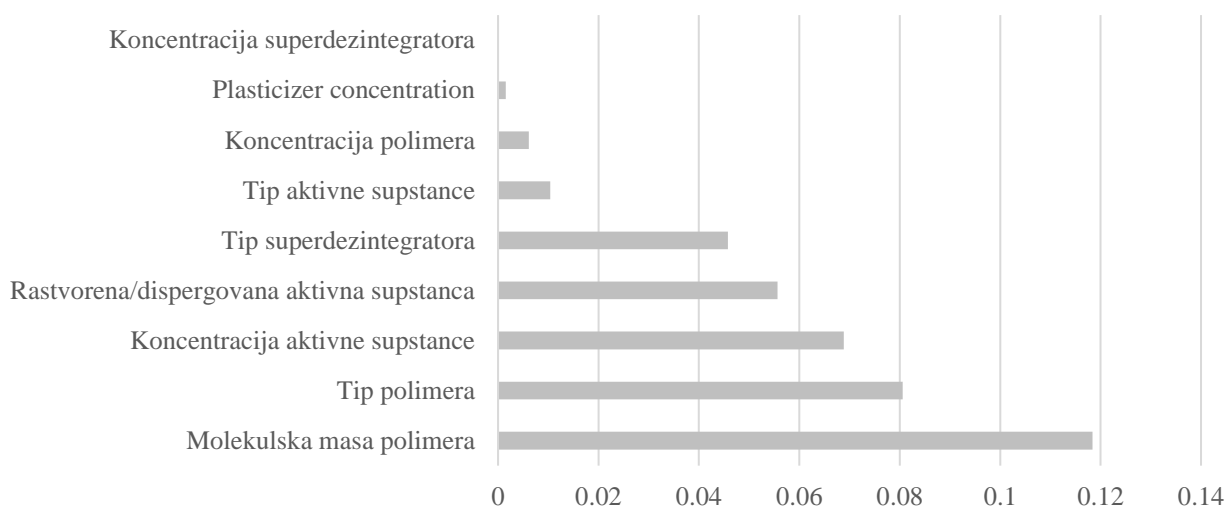


c) Model Višeslojne veštačke neuronske mreže

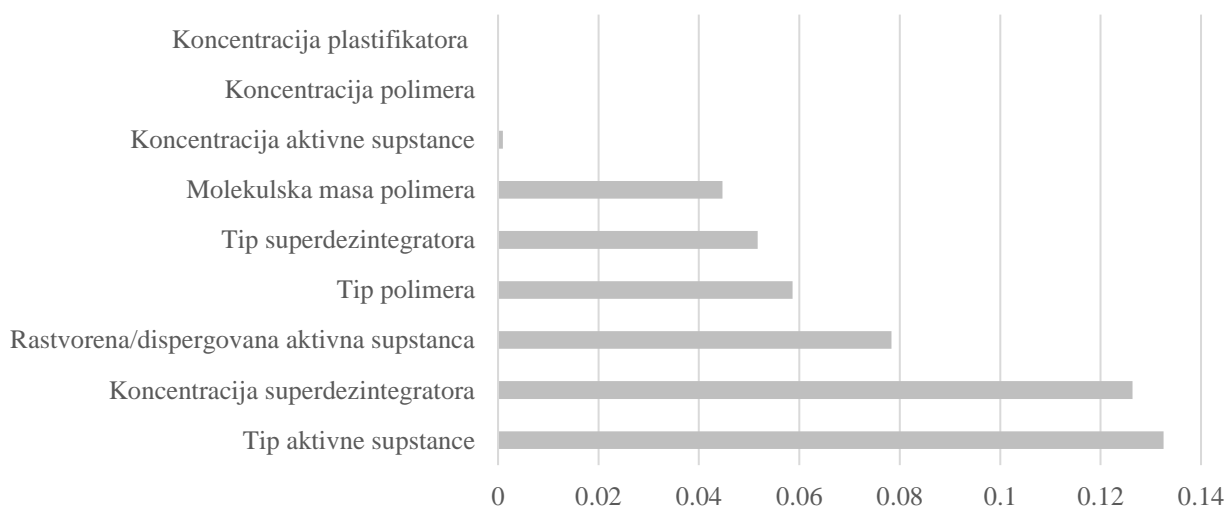
Slika 65. Značajnost atributa za različite modele predviđanja procenta elongacije



a) Model potpornih vektora



b) Model slučajnih šuma



c) Model višeslojne veštačke neuronske mreže

Slika 66. Značajnost atributa za različite modele predviđanja kompleksnog modula

Zanimljivo je da su najviše vrednosti kompleksnog modula predviđene za uzorke sa najnižim koncentracijama plastifikatora, ali modeli nisu procenili koncentraciju plastifikatora kao važan atribut. Razlog može biti nedovoljan opseg variranih vrednosti za koncentraciju plastifikatora, pa model ovaj atribut nije smatrao dovoljno značajnim. Svi modeli razvijeni za predviđanje kompleksnog modula imali su različite najvažnije attribute, i nisu bili uporedivi kada je u pitanju važnost atributa. Model Potpornih vektora identifikovao je koncentraciju aktivne supstance, tip polimera i koncentraciju superdezintegratora kao najznačajnije attribute. Za model Slučajnih šuma najznačajniji su bili molekulska masa polimera, tip polimera i koncentracija aktivne supstance, dok su kod modela Višeslojne veštačke neuronske mreže tip aktivne supstance i koncentracija superdezintegratora bili najvažniji atributi, dok su drugi atributi imali manji značaj.

Model potpornih vektora ima veći broj atributa koji su važni za modelovanje u poređenju sa modelom višeslojnih veštačkih neuronskih mreža, gde je izdvojeno manje atributa. Model slučajnih šuma imao je određene attribute sa zanemarljivom značajnošću, što ukazuje na selektivniju značajnost karakteristika. Koncentracija aktivne supstance je veoma važna za model potpornih vektora, ali ima veoma malu značajnost kod modela višeslojnih veštačkih neuronskih mreža. Molekulska masa polimera je najvažnija za model slučajnih šuma, ali manje značajna za ostala dva modela.

Analize modela za predviđanje mehaničkih parametara ODF potvrdile su značaj vrste polimera u određivanju mehaničkih svojstava filmova. Tip polimera koji formira film i u najvećem procentu čini strukturu filma, značajno utiče na procenat elongacije i Jangov modul koji su pokazatelji otpornosti i fleksibilnosti filmova. Aktivna supstanca inkorporirana u film čini uzorke manje krtime, što se ogleda u nižim vrednostima Jangovog modula za placebo uzorke. Kod modela za predviđanje kompleksnog modula, ističe se značaj koncentracije aktivnih i supstanci za raspadanje, kao i molekulske mase. Polimeri dužih lanaca i veće molekulske mase imaju različite mikrostrukture koje kompleksni model može da otkrije.

Primena RF, SVM i DL algoritama pomogla je u otkrivanju složenih interakcija između različitih faktora formulacije i njihovog zajedničkog uticaja na performanse uzorka. RF i SVM algoritmi, iako relativno jednostavniji u poređenju sa DL algoritmima višeslojnih veštačkih neuronskih mreža, mogu pružiti dovoljno informacija u ranim fazama razvoja, posebno u izboru polimera u skladu sa ciljnim mehaničkim karakteristikama. Algoritmi DL su korisni u evaluaciji većih i uniformnih baza podataka, omogućavajući identifikaciju složenijih obrazaca unutar baze podataka, što je u slučaju Baze eksperimentalnih podataka postignuto korišćenjem i manje složenih algoritama.

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

S ciljem ispitivanja uticaja sastava formulacije na mehanička svojstva i brzinu dezintegracije oralno-disperzibilnih filmova dobijenih različitim metodama izrade, izrađeni su i detaljno okarakterisani uzorci koji sadrže različita sredstva za formiranje filma (hidroksipropilceluloza, polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimer, natrijum-alginat i maltodekstrin), bez ili uz dodatak izabranih model aktivnih supstanci.

Primenom različitih metoda izrade (izlivanje disperzije, 2D štampanje i 3D štampanje) bilo je moguće izraditi filmove željenih mehaničkih karakteristika, pri čemu je vreme dezintegracije variralo od 3,5 s kod tankih filmova izrađenih sa maltodekstrinom metodom izlivanja disperzije do skoro 300 s kod filmova izrađenih metodom 3D štampanja koji su sadržali hidroksipropilcelulozu, uz dodatak natrijum-alginata ili maltodekstrina. Dodatak dispergovanih polimera (polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimera, natrijum-alginata ili maltodekstrina) rezultirao je produženim vremenom raspadanja filmova bez obzira na primenjenu metodu izrade.

Ispitivanja mehaničkih karakteristika nosača za 2D štampanje pokazala su da filmovi sa natrijum-alginatom imaju najveće vrednosti zatezne čvrstine, Jangovog i kompleksnog modula, što ih čini krtnim i manje pogodnim za rukovanje. Filmovi sa hidroksipropilcelulozom okarakterisani su visokim vrednostima procenta elongacije i nižim vrednostima Jangovog modula, što ukazuje na njihovu fleksibilnost, dok su filmovi pokazali umerenu fleksibilnost, dovoljnu otpornost da izdrže rukovanje i prolazak kroz štampač, a krtost je bila u granicama literaturnih preporuka. To ukazuje

na uravnoteženu fleksibilnosti i otpornost, odnosno pogodne mehaničke osobine ispitivanih uzoraka sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom.

Dobijeni rezultati pokazuju da je primenom kombinacija polimera moguće formulirati filmove željenih mehaničkih karakteristika i raspadljivosti. Analiza glavnih komponenti pokazala je da filmovi izrađeni primenom različitih metoda (izlivanje disperzije, 2D i 3D štampanje) formiraju različite klastere sa prepoznatljivim osobinama, pri čemu je metoda izrade bila najznačajnija varijabla za grupisanje uzoraka. Izlivanje disperzije prepoznato je kao jednostavan postupak koji omogućava relativno brzu izradu velikog broja filmova, uz mogućnost postizanja različitih mehaničkih karakteristika i kratkog vremena dezintegracije u skladu sa ciljnim profilom kvaliteta leka.

U drugoj fazi istraživanja, izrađeno je i detaljno okarakterisano dodatnih 77 uzoraka oralno-disperzibilnih filmova, izrađenih metodom izlivanja disperzije, primenom polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimera, hidroksipropilceluloze, maltodekstrina, natrijum-alginata, hipromeloze, karboksimetilceluloze-natrijuma i poliviniloksida različitih molekulskih masa, kao sredstava za formiranje filma.

Masa filmova bila je u rasponu od 44 mg za placebo filmove sa 5% hipromeloze do 180 mg za filmove sa maltodekstrinom koji su sadržali ibuprofen i krosprovidon, pri čemu je vrednost medijane bila 82 mg. Filmovi sa maltodekstrinom i polivinilalkohol-polietilenglikol polimerom imali su veću prosečnu masu u poređenju sa ostalim filmovima. Debljina filmova je bila u rasponu od 66 μm za uzorke sa natrijum-karboksimetilcelulozom do 225 μm za filmove sa hidroksipropilcelulozom i ibuprofenom, pri čemu je vrednost medijane bila 124 μm .

Ispitivanjem mehaničkih karakteristika uočeno je da najveće vrednosti zatezne čvrstine pokazuju filmovi sa natrijum-karboksimetilcelulozom i natrijum-alginatom, dok su najniže vrednosti zabeležene kod filmova sa hidroksipropilcelulozom i maltodekstrinom. Dodatak aktivne supstance generalno je smanjivao zateznu čvrstinu filmova. Filmovi sa hidroksipropilcelulozom pokazali su visok procenat elongacije (preko 250%), što ukazuje na veliku fleksibilnost, dok su filmovi sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom imali prihvatljiviju fleksibilnost (do 50%). Dodatak aktivne supstance je kod većine uzoraka doveo do smanjenja procenta elongacije. Filmovi sa natrijum-karboksimetilcelulozom i natrijum-alginatom imali su najveće vrednosti Jangovog

modula, što ukazuje na njihovu krtoš. Dodatak aktivne supstance nije značajno menjao vrednosti Jangovog modula kod filmova sa hidroksipropilcelulozom, dok je kod filmova sa natrijum-karboksimetilcelulozom vrednost ovog parametra bila manja kod uzoraka kojima je dodata aktivna supstanca.

Raspadljivost predstavlja kritičan parametar kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova. U okviru ispitivanog seta uzoraka, raspadljivost je varirala od 3 s (kod uzoraka sa polietilenoksidom, PEO N80, uz dodatak kroskarmeloze-natrijum) do 102 s (kod uzoraka sa hipromelozom uz dodatak natrijum-skrobglikolata ili natrijum-kroskarmeloze), pri čemu je vrednost medijane bila 27 s. Šesdeset sedam (od 77 ispitivanih uzoraka) imao je vreme dezintegracije kraće od 60 s, dok je kod četrdeset četiri uzorka vreme dezintegracije bilo kraće od 30 s. Dodatak aktivne supstance kod filmova izrađenih sa polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimerom, natrijum-alginatom i natrijum-karboksimetilcelulozom, inkorporiranje aktivne supstance u filmove je vodilo ka dužoj dezintegraciji. Kod filmova izrađenih sa maltodekstrinom, uticaj dodatka aktivne supstance je bio zanemarljiv, jer nije došlo do značajnih promena raspadljivosti. Kod filmova sa hipromelozom je uočen suprotan trend, odnosno dodatak aktivne supstance doveo je, generalno, do nešto duže dezintegracije uzoraka. Filmovi u kojima je aktivna supstanca bila suspendovana su, generalno, pokazali kraće vreme dezintegracije u odnosu na filmove sa rastvorenim aktivnom supstancom. Dodatak superdezintegratora nije ostvario efekat skraćivanja vremena dezintegracije filmova, naprotiv, vreme dezintegracije je, generalno, bilo produženo dodatkom superdezintegratora.

S ciljem detaljnijeg uvida u složene odnose između različitih faktora formulacije i karakteristika oralno-disperzibilnih filmova, identifikacije faktora od kojih zavise kritična svojstva kvaliteta oralno-disperzibilnih filmova i ispitivanje mogućnosti razvoja matematičkog modela za njihovo predviđanje, formirane su odgovarajuće baze podataka i sprovedena njihova analiza, primenom naprednih metoda matematičke analize.

Baza literaturnih podataka formirana je na osnovu detaljne pretrage i kritičke analize dostupnih literaturnih podataka. Ova baza podataka obuhvatila je ukupno 924 uzoraka/formulacija preuzetih iz 112 izabranih naučnih članaka. Struktura Baze literaturnih podataka obuhvatila je tri domena: (i) Domen A: Metode izrade ODF i sastav formulacija; (ii) Domen B: Karakteristike uzoraka (mehaničke osobine, raspadljivost i brzina oslobađanja aktivne supstance); (iii) Domen C: Senzorne karakteristike ODF (vreme dezintegracije *in vivo*, ukus, osećaj u ustima i mogućnost rukovanja).

Najčešće zastupljena metoda izrade u okviru ove baze podataka bila je izlivanje disperzije, koja je zabeležena 123 puta. Druge metode uključuju 2D štampanje (9 studija), 3D štampanje (12 studija), elektropredenje (8 studija) i ekstruziju rastopa (2 studije). Najčešće korišćeni polimeri su derivati celuloze (hipromeloza), polivinilalkohol (PVA), maltodekstrin ili njihove kombinacije. Zapaženo je da su polimeri često kombinovani, kako bi se postigle ciljne karakteristike filmova. Debljina filmova bila je od 13 do 710 μm .

Napredna matematička analiza obuhvatila je attribute za koje je bilo dostupno više od 50% poznatih vrednosti. Nedostajuće numeričke vrednosti su zamenjene srednjim vrednostima, a kategoričke vrednosti parametarskim oznakama. Za grupisanje podataka primenjen je algoritam k-srednjih vrednosti. Tri klastera su identifikovana kao optimalan broj za dalju obradu podataka, a raspadljivost je bila najznačajniji atribut za klasifikovanje uzoraka. Uzorci sa najkraćim vremenima dezintegracije grupisani su u Klaster 0, uzorci sa srednjim vrednostima u Klaster 2, a uzorci sa najdužim vremenima dezintegracije u Klaster 1. Analizom algoritama za predviđanje karakteristika oralno-disperzibilnih filmova pokazalo se da metoda potpornih vektora nije dala zadovoljavajuće performanse (koeficijent determinacije 0,14), zbog osetljivosti na šumove i heterogenosti podataka. Primenom modela nasumičnih šuma postignut je bolji rezultat (koeficijent determinacije 0,65) zahvaljujući većem broju stabala odluke, koji smanjuju uticaj anomalija u podacima. Kao najznačajniji faktor za predviđanje raspadljivosti ODF identifikovan je tip polimera, dok su koncentracije polimera i plastifikatora takođe imali izražen značaj. Zabeleženo je i da vrsta

plastifikatora značajno utiče na raspadljivost filmova. Model nasumičnih šuma objasnio je 65% varijacija u raspadljivosti, ali ostaje 35% neobjašnjenih, zbog nedostajućih vrednosti i heterogenosti podataka. Za pouzdaniji model potrebno je koristiti bazu podataka sa minimalnim brojem nedostajućih vrednosti i uniformnim prikazom podataka, prikupljenih pod sličnim uslovima. Time bi se smanjila varijabilnost i povećala pouzdanost predviđanja za oralno-disperzibilne filmove.

Baza eksperimentalnih podataka obuhvatila je ukupno 101 uzorak filmova, od čega 77 izrađenih u okviru ovog istraživanja, dok su 24 uzorka preuzeta iz ranijih istraživanja iste istraživačke grupe (uzorci su izrađeni i okarakterisani na isti način što doprinosi pouzdanosti i međusobnoj uporedivosti podataka). Svaki uzorak opisan je sa 18 različitih atributa, od čega 13 numeričkih i 5 nominalnih. Uzorak sa maltodekstrinom i paracetamolom je prepoznat kao odstupajući i uklonjen je iz daljeg rada sa Bazom, pa je za modelovanje korišćeno ukupno 100 uzoraka.

Primena algoritma x-srednjih vrednosti omogućila je fleksibilno i precizno grupisanje podataka, bez prethodnog poznavanja baze podataka. Algoritam je bazu podelio u tri klastera (0, 1 i 2) na osnovu najniže BIC vrednosti, sa visokom preciznošću klasterovanja od 92,71%. Klasterovanje je omogućilo formiranje tri jasno definisana klastera sa različitim karakteristikama: Klaster 0 (51 uzorak) je sadržao uzorke koji su sadržali niže koncentracije sredstva za formiranje filma (5-7%) okarakterisane manjim vrednostima procenta elongacije, kompleksnog modula i visokim vrednostima Jangovog modula. Najzastupljeniji polimeri za formiranje filma u ovom klasteru bili su hipromeloza i karboksimetilceluloza-natrijum. Klaster 1 (24 uzorka) obuhvatio je uzorke sa visokim koncentracijama polimera za formiranje filma (7-10%) i visokim koncentracijama aktivnih supstanci (3%), koji su pokazivali niske vrednosti procenta elongacije, ali visoke vrednosti Jangovog modula. Najzastupljeniji polimer za formiranje filma u ovom klasteru bio je polivinilalkohol-polietilenglikol kopolimer. Klaster 2 (25 uzoraka) karakterišu visoke vrednosti procenta elongacije i niske vrednosti Jangovog modula. Najzastupljeniji polimer za formiranje filma u ovom klasteru bio je hidrokispropilceluloza. Kao ključni atribut za grupisanje uzoraka na osnovu mehaničkih karakteristika identifikovan je procenat elongacije. ANOVA test je potvrdio statistički značajne razlike između klastera za procenat elongacije, Jangov modul i kompleksni modul ($p < 0,0001$).

Za razvoj modela za predviđanje mehaničkih svojstava ODF korišćena su tri različita algoritma: metoda potpunih vektora, metoda nasumičnih šuma i metoda višeslojnih veštačkih neuronskih mreža. Sva tri modela su pokazala dobru korelaciju između predviđenih i stvarnih podataka. U slučaju modela potpunih vektora, primena RBF kernel funkcije omogućila je rešavanje nelinearnih problema. Optimalne vrednosti za gama i C parametre su odabrane kroz unakrsnu validaciju. Model je pokazao dobre performanse sa koeficijentom determinacije 0,96 za procenat elongacije, 0,92 za Jangov modul i 0,81 za kompleksni modul. Primenom modela slučajnih šuma postignuti su najbolji rezultati sa koeficijentom determinacije 0,97 za procenat elongacije, 0,97 za Jangov modul i 0,93 za kompleksni modul. Maksimalna dubina stabala i broj stabala odluke su optimizovani kako bi se postigle najbolje performanse. Model višeslojnih veštačkih neuronskih mreža je treniran sa fokusom na normalnu raspodelu izlaznih podataka i pokazao je koeficijent determinacije 0,90 za procenat elongacije, 0,97 za Jangov modul i 0,88 za kompleksni modul.

Analizom značajnosti atributa za različite modele, identifikovani su ključni faktori koji utiču na mehanička svojstva ODF: (i) tip polimera je prepoznat kao najvažniji atribut od koga zavisi procenat elongacije, s obzirom da struktura polimera značajno utiče na fleksibilnost filmova; (ii) koncentracija aktivne supstance prepoznata je kao značajan atribut za predviđanje Jangovog modula, s obzirom da povećanje udela čvrstih supstanci smanjuje krtost filmova; (iii) koncentracija polimera i plastifikatora koje imaju značajan uticaj na kompleksni modul procenat elongacije i (iv) molekulska masa korišćenog polimera.

Rezultati napredne analize podataka ukazuju da je moguće modelovati složene odnose i višedimenzionalne interakcije između karakteristika ispitivanih uzoraka filmova. Primena metoda

slučajnih šuma i potpornih vektora može omogućiti robusna predviđanja, jer su ove metode sposobne da obrade visoku dimenzionalnost podataka i identifikuju ključne varijable, koje najviše doprinose performansama filmova. Najpogodnija metoda za ovaj tip podataka bila je metoda slučajnih šuma, koja je uspjela da obradi podatke iz obe baze podataka, posebno Baze literaturnih podataka, koja je imala dosta šumova i nedostajućih podataka. Iako su algoritmi slučajnih šuma i potpornih vektora relativno jednostavni u poređenju sa složenim algoritmima višeslojnih veštačkih neuronskih mreža, oni i dalje mogu pružiti dragocene informacije tokom ranih faza farmaceutskog razvoja. Ovi algoritmi posebno su korisni pri izboru odgovarajućih polimera, koji su ključni za postizanje željenih mehaničkih karakteristika filmova. S druge strane, algoritmi višeslojnih veštačkih neuronskih mreža pružaju značajne prednosti kada je u pitanju evaluacija većih i uniformno strukturiranih baza podataka, ali je vremenski okvir potreban za izgradnju ovih modela daleko veći, u odnosu na druga dva algoritma. U slučaju Baze eksperimentalnih podataka, manje složeni algoritmi uspjeli da postignu značajne rezultate u analizi, što im daje prednost.

Primena metoda mašinskog učenja potencijalno bi trebala da omogućiti optimizaciju formulacija oralno-disperzibilnih filmova, što bi dovelo do brže izrade filmova sa optimalnim karakteristikama, kao što su, poznata raspadljivost, dobra mehanička otpornost i fleksibilnost.

Takođe, formirani modeli mašinskog učenja bi mogli da pomognu u predviđanju performansi novih formulacija pre nego što se sprovedu eksperimenti, čime se skraćuje vreme potrebno za razvoj novih filmova.

6. LITERATURA

Literatura

- 1.
2. Abdelbary, A., Bendas, E.R., Ramadan, A.A., & Mostafa, D.A., 2014. Pharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of a novel fast dissolving film formulation of flupentixol dihydrochloride. *Ageing International*, 15, 1603–1610.
3. Abdelhakim, H.E., Williams, G.R., Craig, D.Q.M., Orlu, M., & Tuleu, C., 2020. Human mouthfeel panel investigating the acceptability of electrospun and solvent cast orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119532.
4. Abdi, H., Williams, L.J., 2010. Principal component analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2(4), 433-459.
5. Adeleke, O.A., Monama, N.O., Tsai, P.C., Sithole, H.M., & Michniak-Kohn, B.B., 2016. Combined atomistic molecular calculations and experimental investigations for the architecture screening, optimization, and characterization of pyrazinamide containing oral film formulations for tuberculosis management. *Molecular Pharmaceutics*, 13, 456–471.
6. Afsharzadeh, M., Hashemi, M., Babaei, M., Abnous, K., Ramezani, M., 2020. PEG-PLA nanoparticles decorated with small-molecule PSMA ligand for targeted delivery of galbanic acid and docetaxel to prostate cancer cells. *Journal of Cellular Physiology*, 235, 4618-4630.
7. Agarwal, S., Wendorff, J. and Greiner, A., 2008. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*, 49(26), 5603-5621.
8. Ahmed, M., Seraj, R. and Islam, S.M.S., 2020. The k-means algorithm: A comprehensive survey and performance evaluation. *Electronics*, 9, 1–12.
9. Alayoubi, A., Haynes, L., Patil, H., Daihom, B., Helms, R., & Almoazen, H., 2017. Development of a fast dissolving film of epinephrine hydrochloride as a potential anaphylactic treatment for pediatrics. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22, 1012–1016.
10. Ali, R., Cader, H., Scoutaris, N., Cheow, W., 2023. Inkjet printing of pharmaceuticals: A review of drug formulations, stability, and future prospects. *Applied Materials Today*, 30, 102036.
11. Al-Mogherah, A.I., Ibrahim, M.A., & Hassan, M.A., 2020. Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28, 1374–1382.
12. Al-Nemrawi, N.K., & Dave, R.H., 2016. Formulation and characterization of acetaminophen nanoparticles in orally disintegrating films. *Drug Delivery*, 23, 540–549.
13. Alomari, M., Vuddanda, P.R., Trenfield, S.J., Dodoo, C.C., Velaga, S., Basit, A.W., & Gaisford, S. 2018. Printing T3 and T4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism. *International Journal of Pharmaceutics*, 549, 363–369.
14. Alsofany, J.M., Hamza, M.Y., & Abdelbary, A.A., 2018. Fabrication of nanosuspension directly loaded fast-dissolving films for enhanced oral bioavailability of olmesartan medoxomil: In vitro characterization and pharmacokinetic evaluation in healthy human volunteers. *AAPS PharmSciTech*, 19, 2118–2132.
15. Al-Zoubi N., Kachrimanis K., Younis K., Malamataris S., 2010. Optimization of extended-release hydrophilic matrix tablets by support vector regression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(1), 80-87.
16. Andrada, M.F., Vega-Hissi, E., Estrada, M.R. and Martinez, J.C.G., 2015. Application of k-means clustering, linear discriminant analysis and multivariate linear regression for the development of a predictive QSAR model on 5-lipoxygenase inhibitors. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 143, 122-129.
17. Anjireddy, K., & Karpagam, S. (2020). Micro and nanocrystalline cellulose based oral dispersible film; preparation and evaluation of in vitro/in vivo rapid release studies for donepezil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56.
18. ASTM International, 2002. Standard Test Method for Folding Endurance of Paper by the Schopper Tester. ASTM D 643-97 (Reapproved 2002). West Conshohocken, PA: ASTM International.

19. Awad, A., Trenfield, S. J., Goyanes, A., Gaisford, S., and Basit, A. 2018. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today*, 23(8), 1547-1555.
20. Ayalew, M. B., Tegegn, H. G., Abdela, O., 2019. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 7(4), 339–346.
21. Badillo, S., Banfai, B., Birzele, F., Davydov, I.I., Hutchinson, L., Kam-Thong, T., Siebourg-Polster, J., Steiert, B., Zhang, J.D., 2020. An introduction to machine learning. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 107, 871–885.
22. Bala, R., Khanna, S., & Pawar, P. 2014. Design optimization and in vitro - in vivo evaluation of orally dissolving strips of clobazam. *Journal of Drug Delivery*, 2014, 1–15.
23. Banbury, M.K.S., 2011. Fast-dispersing dosage forms for pediatric market. *Pediatric Delivery*, 2, 32-35.
24. Bas, D.C., 2018. Role of artificial intelligence in pharmaceutical sciences: A focus on drug discovery and development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(6), 1537-1545.
25. Belkadi, A., Kenouche, S., Melkemi, N., Daoud, I. and Djebaili, R., 2021. 'K-means clustering analysis, ADME/pharmacokinetic prediction, MEP, and molecular docking studies of potential cytotoxic agents'. *Structural Chemistry*, 32, 2235-2249.
26. Berardi, A., Janssen, P.H.M., Dickhoff, B.H.J., 2022. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCS) of -natrijum starch glycolate, croscarmellose -natrijum and crospovidone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 70, 103261.
27. Birer, M., & Acartürk, F. 2021. Electrospun orally disintegrating film formulation of telmisartan. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26, 661–672.
28. Borges, A.F., Silva, B.M., Silva, C., Coelho, J.F., Simões, S., 2016. Hydrophobic polJMers for Orodispersible films: A quality by design approach. *Expert Opinion on Drug Delivery* 13, 1357–1374.
29. Borges, A.F., Silva, C., Coelho, J.F.J., Simões, S., 2015. Oral films: Current status and future perspectives. *Journal of Controlled Release*, 206, 1–19.
30. Borges, A.F., Silva, C., Coelho, J.F.J., Simões, S., 2017. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22, 237–245.
31. Breiman, L., 2001. Random Forests. *Machine Learning*, 45, 5-32.
32. Bukhary, H., Williams, G.R., Orlu, M., 2018. Electrospun fixed dose formulations of amlodipine besylate and valsartan. *International Journal of Pharmaceutics*, 549, 446–455.
33. Cader, H.K., Rance, G.A., Alexander, M.R., 2019. Water-based 3D inkjet printing of an oral pharmaceutical dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 359-367.
34. Cano, G., Rodríguez, J.G., Garcia-Garcia, A., Sánchez, H., Benediktsson, J., Thapa, A. and Barr, A., 2017. Automatic selection of molecular descriptors using random forest: Application to drug discovery. *Expert Systems with Applications*, 72, 151-159.
35. Cao, K., and Liu, G., 2017. Low-Molecular-Weight, High-Mechanical-Strength, and Solution-Processable Telechelic Poly(ether imide) End-Capped with Ureidopyrimidinone. *Macromolecules*, 50(5), 1234-1242.
36. Carou-Senra, P., Rodríguez-Pombo, L., Awad, A., Basit, A.W., Alvarez-Lorenzo, C. and Goyanes, A., 2023. Inkjet printing of Pharmaceuticals. *Advanced Materials*, 36.
37. Centkowska, K., Ławrecka, E., Sznitowska, M., 2020. Technology of orodispersible polJMer films with micronized loratadine - influence of different drug loadings on film properties. *Pharmaceutics* 12, 250.
38. Chang, J., Toga, K., Paulsen, J., Menon, N., & Russell, T. 2018. Thickness Dependence of the Young's Modulus of PolJMer Thin Films. *Macromolecules*, 51(17), 6764–6770.
39. Chen, F., Liu, H., Wang, B., Yang, L., Cai, W., Jiao, Z., Yang, Z., Chen, Y., Quan, Y., Xiang, X., Wang, H., 2020. Physiologically based pharmacokinetic modeling to understand the absorption of risperidone orodispersible film. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1–10.

40. Chen, Y., 2023. Machine Learning in Pharmaceutical Formulation: A Focus on K-Means Clustering. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(3), 456-468.
41. Cho, H.W., Baek, S.H., Lee, B.J., Jin, H.E., 2020. Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: Hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing. *Pharmaceutics* 12, 1–16.
42. Chou, W. H., Gamboa, A., & Morales, J. O. 2021. Inkjet printing of small molecules, biologics, and nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120462.
43. Cilurzo, F. and Roversi, F., 2016. Orodispersible films having fast disaggregation time for therapeutic or food use. Patent.
44. Cilurzo, F., Cupone, I.E., Minghetti, P., Selmin, F. and Montanari, L., 2008. Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70, 895–900.
45. Cilurzo, F., Cupone, I.E., Minghetti, P., Selmin, F., Gennari, C.G.M., Montanari, L., 2010. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study. *AAPS PharmSciTech*, 11, 1511–1517.
46. Cinar, A., 2020. Training Feed-Forward Multi-Layer Perceptron Artificial Neural Networks with a Tree-Seed Algorithm. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45, 10915-10938.
47. Crist, B., 1995. The Ultimate Strength and Stiffness of PolJMers. *Annual Review of Materials Science*, 25, 295-323.
48. Cui, M., Pan, H., Su, Y., Fang, D., Qiao, S., & Ding, P., 2021. Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2488-2504.
49. Cupone, I.E., Delleria, E., Marra, F., Giori, A.M., 2020. Development and characterization of an orodispersible film for vitamin D3 supplementation. *Molecules*, 25.
50. Cupone, I.E., Sansone, A., Marra, F., Giori, A.M., Jannini, E.A., 2022. Orodispersible film (ODF) platform based on maltodextrin for therapeutical applications. *Pharmaceutics* 14, 2011.
51. Da Silva, P., Colucci, L. A., da Silva, L. L., Molina, C., Duque, M. D. and Rodrigues, L. N. C. 2023. Mechanical, optical, and physicochemical properties of HPMC-based doxazosin mesylate orodispersible films, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
52. Deshmukh, K., Kovářik, T., Muzaffar, A., Ahamed, M., & Pasha, S.K. 2020. Mechanical analysis of polymers, in Deshmukh, K., Kovářik, T., Muzaffar, A., Ahamed, M., & Pasha, S.K. (eds) *Mechanical Properties of Solid PolJMers*. Elsevier, 117-152.
53. Dhiman, J., Dev, D., Prasad, D.N., 2022. Superdisintegrants: Brief review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 12, 170–175.
54. Djuriš, J., Kurčubić, I., Ibric, S., 2021. Review of machine learning algorithms' application in pharmaceutical technology. *Arhiv za farmaciju*, 71, 302-317.
55. Drašković, M., Turković, E., Vasiljević, I., Trifković, K., Cvijić, S., Vasiljević, D., Parojčić, J., 2020. Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101614.
56. Đuranović, M., Obeid, S., Madžarević, M., Cvijić, S., Ibric, S., 2021. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release. *International Journal of Pharmaceutics* 592, 120053.
57. Edinger, M., Bar-Shalom, D., Sandler, N., Rantanen, J., Genina, N., 2018. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 536, 138–145.
58. El-Bary, A.A., al Sharabi, I., Haza'a, B.S., 2019. Effect of casting solvent, film-forming agent and solubilizer on orodispersible films of a polymorphic poorly soluble drug: An in vitro/in silico study. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45, 1751–1769.
59. Elbl, J., Gajdziok, J., and Kolarczyk, J. 2019. 3D printing of multilayered orodispersible films with in-process drying, *International Journal of Pharmaceutics*, 118883.

60. Elbl, J., Veselý, M., Blaháčková, D., Ondruš, J., Kulich, P., Mašková, E., Mašek, J., Gajdziok, J., 2023. Development of 3D Printed Multi-Layered Orodispersible Films with Porous Structure Applicable as a Substrate for Inkjet Printing. *Pharmaceutics*, 15
61. Eleftheriadis, G., Monou, P.K., Andriotis, E., Mitsouli, E., Moutafidou, N., Markopoulou, C., Bouropoulos, N. and Fatouros, D., 2020. Development and characterization of inkjet printed edible films for buccal delivery of B-complex vitamins. *Pharmaceutics*, 13, 203.
62. ElMeshad, A. and El Hagrasy, A. E. 2011. Characterization and Optimization of Orodispersible Mosapride Film Formulations, *AAPS PharmSciTech*, 12, 1384-1392.
63. El-Setouhy, D.A., El-Malak, N.S.A., 2010. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech*, 11, 1018–1025.
64. EMA, 2013. Guidelines for the Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
65. EMA, 2021. Reflection Paper on the Pharmaceutical Development of Medicines for Use in the Older Population. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf (accessed on 2 October 2023).
66. Ezugwu, A.E., 2020. Nature-inspired metaheuristic techniques for automatic clustering: a survey and performance study. *SN Applied Sciences*, 2, 1–57.
67. Fahmy, R.H., Badr-Eldin, S.M., 2014. Novel delivery approach for ketotifen fumarate: Dissofilms formulation using 32 experimental design: In vitro/in vivo evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19, 521–530.
68. Ferlak, J., Guzenda, W. and Osmałek, T., 2023. Orodispersible films - Current state of the art, limitations, advances and future perspectives. *Pharmaceutics*, 15(2), p.361.
69. Ferreira, A. de O., Brandão, M.A.F., Raposo, F.J., Polonini, H.C., and Raposo, N.R.B., 2017. Orodispersible Films for Compounding Pharmacies. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 21(6), 454-461.
70. Foo, W.C., Khong, Y.M., Gokhale, R., Chan, S.Y., 2018. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International Journal of Pharmaceutics*, 539, 165–174.
71. Franceschini, I., Selmin, F., Pagani, S., Minghetti, P. and Cilurzo, F. 2016. Nanofiller for the mechanical reinforcement of maltodextrins orodispersible films, *Carbohydrate PolJMers*, 136, 676-681.
72. Gandhi, N.V., Deokate, U.A., Angadi, S.S., 2021. Formulation, optimization and evaluation of nanoparticulate oral fast dissolving film dosage form of nitrendipine. *AAPS PharmSciTech*, 22, 1–14.
73. Gao, H., Jia, H., Dong, J., Yang, X.-g., Li, H. and Ouyang, D., 2021. Integrated in silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11, 3585-3594.
74. Garsuch V., Breitkreutz J., 2010. Comparative investigations on different polJMers for the preparation of fast-dissolving oral films, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62, 539–545.
75. Genina, N., Fors, D., Palo, M., Peltonen, J. and Sandler, N., 2013a. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates - Effect of print density in inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 453, 488–497.
76. Genina, N., Maria, E., Breitenbach, A., Breitkreutz, J. and Sandler, N., 2013b. Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.
77. Giuliani, A., 2017. The application of principal component analysis to drug discovery and biomedical data. *Drug Discovery Today*, 22(7), 1069-1076.
78. Goodfellow, I., Bengio, Y. and Courville, A., 2016. *Deep Learning*. MIT Press.

79. Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., and Basit, A. 2015. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Molecular Pharmaceutics*, 12(11), 4077-84.
80. Guenther, N., Schonlau, M., 2016. Support vector machines. *Stata Journal*, 16(4), 917–937.
81. Guerrica-Echevarría, G., Eguiazábal, J., & Nazábal, J., 2003. Influence of fillers on the mechanical response of an amorphous liquid-crystalline polymer. *Journal of Applied Polymer Science*, 88, 998-1003.
82. Gupta, A., Kumar, J., Verma, S. and Singh, H., 2018. Application of Quality by Design Approach for the Optimization of Orodispersible Film Formulation. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(S2), 70-76.
83. Gupta, M.S., Kumar, T.P., 2020. The potential of odfs as carriers for drugs/vaccines against COVID-19. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 47, 179–188.
84. Hassan, M., Awan, F.M., Naz, A., deAndrés-Galiana, E.J., Alvarez, O., Cernea, A., Fernández-Brillet, L., Fernández-Martínez, J.L., Kloczkowski, A., 2022. Innovations in genomics and Big Data Analytics for personalized medicine and Health Care: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 23, 4645.
85. Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., & Breitreutz, J., 2011. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(3), 299-316.
86. Hong, X., Li, H., Miller, P., Zhou, J., Li, L., Crookes, D., Lu, Y., Li, X., & Zhou, H. (2019). Component-Based Feature Saliency for Clustering. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 33, 882-896.
87. Hospodiuk, M., Moncal, K.K., Dey, M., Ozbolat, I.T. 2018. Extrusion-Based Biofabrication in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. In *3D Printing and Biofabrication*; Ovsianikov, A., Yoo, J., Mironov, V., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; 255–281.
88. Huang, L., Li, J., Li, Y., He, X. and Yuan, Y., 2019. Lightweight and flexible hybrid film based on delicate design of electrospun nanofibers for high-performance electromagnetic interference shielding. *Nanoscale*, 11(17), 8616-8625.
89. Hussain, A., Zhang, Y. and Zhang, J., 2021. Artificial Neural Networks in Drug Delivery and Pharmaceutical Research. *Pharmaceutical Research*, 38(2), 265-276.
90. Ide, Y. and White, J.L., 1977. Investigation of failure during elongational flow of polymer melts. *Journal of Non-newtonian Fluid Mechanics*, 2, 281-298.
91. Iftimi, L.D., Edinger, M., Bar-Shalom, D., Rantanen, J. and Genina, N., 2019. Edible solid foams as porous substrates for inkjet-printable pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 136, 38–47.
92. ISO. 2018. *Plastics - Determination of tensile properties - Part 3: Test conditions for films and sheets (ISO 527-3:2018)*. Geneva: International Organization for Standardization.
93. Jacob, S., Boddu, S.H.S., Bhandare, R., Ahmad, S.S., and Nair, A.B., 2023. Orodispersible films: Current innovations and emerging trends. *Pharmaceutics*, 15, 2753.
94. Jain, A.K., Murty, M.N. and Flynn, P.J., 1999. Data clustering: a review. *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 31(3), 264-323.
95. Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafraniec, J., Knapik-Kowalczyk, J., Syrek, K., Paluch, M., & Jachowicz, R., 2017. 3D printed orodispersible films with aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 413-420
96. Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., Jachowicz, R. 2018 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications-Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 35, 176.
97. Jani, R. & Patel, D., 2015. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 292-305.
98. Janiesch, C., Zscheck, P., Heinrich, K., 2021. Machine learning and deep learning. *Electronic Markets* 31, 685–695.

99. Janigová, N., Elbl, J., Pavloková, S. and Gajdziok, J., 2022. Effects of Various Drying Times on the Properties of 3D Printed Orodispersible Films. *Pharmaceutics*, 14(2), 250.
100. Janßen, E.M., Schliephacke, R., Breitenbach, A. and Breitzkreutz, J., 2013. Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 818–825.
101. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. 2020. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 16, 803-812.
102. Jones, M., Patel, R., Lee, S. 2019. Challenges in the Development of Oral Dispersible Films. *International Journal of Pharmaceutics*, 558, 1-10.
103. Karyappa, R., Hashimoto, M. Chocolate-based Ink Three-dimensional Printing (Ci3DP). 2019. *Scientific Report* 9, 14178.
104. Kevadiya, B.D., Barvaliya, M., Zhang, L., Anovadiya, A. 2018. Fenofibrate nanocrystals embedded in oral strip-films for bioavailability enhancement. *Bioengineering*, 5, 1–17.
105. Khalid, G.M., Musazzi, U.M., Selmin, F., Franzè, S., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2021. Extemporaneous printing of diclofenac orodispersible films for pediatrics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47, 636–644.
106. Khan, Q. ul ain, Siddique, M. I., Rasool, F., Naeem, M., Usman, M., Zaman, M. 2020. Development and characterization of orodispersible film containing cefixime trihydrate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(12), 2070–2080.
107. Khan, S., Boateng, J.S., Mitchell, J.C. and Trivedi, V., 2015. Formulation, Characterisation and Stabilisation of Buccal Films for Paediatric Drug Delivery of Omeprazole. *AAPS PharmSciTech*, 16(4), 800-810.
108. Kim, S.-K., Cho, D.H., Kweon, D.K., Jang, E.H., Hong, J.Y., and Lim, S.T., 2020. Improvement of mechanical properties of orodispersible hyaluronic acid film by carboxymethyl cellulose addition. *Food Science and Biotechnology*, 29(5), 645-654.
109. Kittipongpatana, O., Trisopon, K., Wattanaarsakit, P. and Kittipongpatana, N., 2022. Fabrication and Characterization of Orodispersible Composite Film from Hydroxypropylmethyl Cellulose-Crosslinked Carboxymethyl Rice Starch. *Membranes*. 12(6), 594.
110. Klingmann, V., Pohly, C.E., Meissner, T., Mayatepek, E., Möltner, A., Flunkert, K. and Breitzkreutz, J., Bosse, H.M., 2020. Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 151, 239–245.
111. Knyazeva, T.E., Myasnikova, I.B., Medvedeva, V.V. and Semchikov, Yu.D., 2006. Properties of films, solutions, and gels prepared from -natrijum carboxymethyl cellulose blends with synthetic polymers. *Polymer Science Series B*, 48(5), 259-263.
112. Kolakovic, R., Viitala, T., Ihalainen, P., Genina, N., Peltonen, J. and Sandler, N., 2013. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10, 1711–1723.
113. Kollicoat® IR: Coating Polymers [WWW Document], n.d. . BASF Pharma. URL <https://pharma.basf.com/products/kollicoat-ir>.
114. Krampe, R., Sieber, D., Pein-Hackelbusch, M. and Breitzkreutz, J., 2016. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 98, 20-25.
115. Krull, S.M., Ammirata, J., Bawa, S., Li, M., Bilgili, E., Davé, R.N., 2017a. Critical material attributes of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: II. Impact of polymer molecular weight. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 619–628.
116. Krull, S.M., Ma, Z., Li, M., Davé, R.N., Bilgili, E., 2016a. Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42, 1073–1085.

117. Krull, S.M., Moreno, J., Li, M., Bilgili, E., Davé, R.N., 2017b. Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: III. Impact of drug nanoparticle loading. *International Journal of Pharmaceutics*, 523, 33–41.
118. Krull, S.M., Patel, H.V., Li, M., Bilgili, E., Davé, R.N., 2016b. Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92, 146–155.
119. Krull, S.M., Susarla, R., Afolabi, A., Li, M., Ying, Y., Iqbal, Z., Bilgili, E., Davé, R.N., 2015. Polymer strip films as a robust, surfactant-free platform for delivery of BCS class II drug nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 489, 45–57.
120. Kumar, R., Sharma, A., Varadwaj, P.K., Ahmad, A. and Ashraf, G.M., 2012. Classification of oral bioavailability of drugs by machine learning approaches: a comparative study. *Joint International Conference on Information Sciences*, 2012, 132-139.
121. Kumar, S., Gupta, P., Bansal, A., 2021. Manufacturing of Oral Dispersible Films: Technologies and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 38, 235-245.
122. Kunte, S., Tandale, P., 2010. Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of verapamil. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2, 325.
123. Lai, F., Franceschini, I., Corrias, F., Sala, M.C., Cilurzo, F., Sinico, C., Pini, E., 2015. Maltodextrin fast dissolving films for quercetin nanocrystal delivery: A feasibility study. *Carbohydrate Polymers*, 121, 217–223.
124. Launch of Setofilm® by Norgine in several European countries. Available at: <http://www.tesa-labtec.com/eng/company/press/tesa-labtec-tesa-labtec-and-apr-applied-pharma-research-apr-announce-the-launch-of-setofilm-ondansetron-oral-dispersible-film-in-several-european-countries-by-norgine,5163100,1.html>
125. LeCun, Y., Bengio, Y. and Hinton, G., 2015. Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436-444.
126. Lee, T.-C., 1991. Multi-Layer Feed-Forward Networks.
127. Leung, D. H., 2022. Development of nanosuspension formulations compatible with inkjet printing for the convenient and precise dispensing of poorly soluble drugs. *Pharmaceutics*, 14(2), 449.
128. Li, C.L., Martini, L.G., Ford, J.L., Roberts, M., 2005. The use of Hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 57, 533–546.
129. Li, L., Yang, Z., & Wan, X., 2010. An practical reliability method based on uniform experimental-artificial neural network. *2010 International Conference on Computer Design and Applications*, 2, 457-460.
130. Liew, K.B., Odeniyi, M.A., Peh, K.K., 2016. Application of freeze-drying technology in manufacturing orally disintegrating films. *Pharmaceutical Development and Technology*, 21, 346–353.
131. Liew, K.B., Tan, Y.T.F., Peh, K.K., 2014. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40, 110–119.
132. Lippacher, A., Müller, R.H., and Mäder, K., 2004. Semisolid SLN™ dispersions for topical application: influence of formulation and production parameters on viscoelastic properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(3), 539-549.
133. Lippmann, R.P., 1988. An introduction to computing with neural nets. *ACM SIGARCH Comput. Archit. News* 16, 7-25.
134. Liu, S., Bastola, A., & Li, L., 2017. A 3D Printable and Mechanically Robust Hydrogel Based on Alginate and Graphene Oxide. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(47), 41473-41481.
135. Low, A., Kok, S., Khong, Y., Chan, S. and Gokhale, R., 2015. A new test unit for disintegration end-point determination of orodispersible films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3893-3903.
136. Łyszczarz, E., Brniak, W., Szafraniec-Szczyński, J., Majka, T.M., Majda, D., Zych, M., Pielichowski, K., Jachowicz, R., 2021. The impact of the preparation method on the properties of orodispersible films with aripiprazole: Electrospinning vs. casting and 3D printing methods. *Pharmaceutics*, 13.

137. Łyszczarz, E., Hofmanová, J., Szafraniec-Szczyński, J., Jachowicz, R., 2020. Orodispersible films containing ball milled aripiprazole-poloxamer®407 solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 575.
138. Ma, L., Deng, L., Chen, J., 2013. Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: A Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 40, 845–851.
139. Maher, E.M., Ali, A.M.A., Salem, H.F., Abdelrahman, A.A., 2016. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine co-amorphous dispersion with selected carboxylic acids. *Drug Delivery*, 23, 3088–3100.
140. Mahesparan, V.A.L., Razak, F.S.B.A., Ming, L., Uddin, A., Sarker, M. and Bin, L., 2020. Comparison of Disintegrant-addition Methods on the Compounding of Orodispersible Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 24(2), 148-155.
141. Maltarollo, V.G., Kronenberger, T., Espinoza, G.Z., Oliveira, P.R. and Honorio, K.M. (2019) 'Advances with support vector machines for novel drug discovery', *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(1), 23-33.
142. Manda, P., Popescu, C., Juluri, A., Janga, K., Kakulamari, P.R., Narishetty, S., Narasimha Murthy, S., Repka, M.A., 2018. Micronized zaleplon delivery via orodispersible film and orodispersible tablets. *AAPS PharmSciTech*, 19, 1358–1366.
143. Matawo, N., Adeleke, O.A., Wesley-Smith, J., 2020. Optimal design, characterization and preliminary safety evaluation of an edible orodispersible formulation for pediatric tuberculosis pharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 2–27.
144. Matsumura, S., 2002. Biodegradation of poly(vinyl alcohol) and its Copolymers and Biopolymers Online. A. Steinbüchel (Ed.).
145. Mazumder, S., Pavurala, N., Manda, P., Xu, X., Cruz, C.N., Krishnaiah, Y.S.R., 2017. Quality by design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films. *International Journal of Pharmaceutics*, 527, 151–160.
146. Mehta, S., Sharma, S., Anand, S., Sharma, S. and Goel, A., 2020. Random Forest algorithm for enhanced prediction of drug target interactions. *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*, 9(4), 2008-2012.
147. Melnyk, L. A., Oyewumi, M. O., 2021. Integration of 3D printing technology in pharmaceutical compounding: Progress, prospects, and challenges. *Annals of 3D Printed Medicine*, 4, 100035.
148. Mezger TG. 2006. *The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers*. Vincentz Network GmbH & Co KG, Hanover.
149. Mirdamadian, S.Z., Varshosaz, J., Minaiyan, M., Taheri, A., 2022. 3D printed tablets containing oxaliplatin loaded alginate nanoparticles for colon cancer targeted delivery. an in vitro/in vivo study. *International Journal of Biological Macromolecules* 205, 90–109.
150. Mitchell, J.B., 2014. Machine learning methods in Chemoinformatics. *WIREs Computational Molecular Science* 4, 468–481.
151. Moore, D. S., McCabe, G. P., & Craig, B. A., 2012. *Introduction to the Practice of Statistics* (7th ed.). W.H. Freeman and Company.
152. Morales, J.O. and McConville, J.T., 2011. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187-199.
153. Morath, B., Sauer, S., Zaradzki, M., Wagner, A.H., 2022. Orodispersible films – recent developments and new applications in drug delivery and therapy. *Biochemical Pharmacology* 200, 115036.
154. Mourya, A.K., 2019. Performance and Evaluation of Support Vector Machine and Artificial Neural Network over Heterogeneous Data. In: Santosh, K., Hegadi, R. (eds) *Recent Trends in Image Processing and Pattern Recognition*. RTIP2R 2018. *Communications in Computer and Information Science*, 1035. Springer, Singapore.

155. Muhindo, D., Elkanayati, R., Srinivasan, P., Repka, M.A., Ashour, E.A., 2023. Recent advances in the applications of Additive Manufacturing (3D printing) in drug delivery: A comprehensive review. *AAPS PharmSciTech* 24.
156. Musazzi, U.M., Dolci, L.S., Albertini, B., Passerini, N., Cilurzo, F., 2019. A new melatonin oral delivery platform based on orodispersible films containing solid lipid microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 559, 280–288.
157. Musazzi, U.M., Khalid, G.M., Selmin, F., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2020. Trends in the production methods of orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 576.
158. Musazzi, U.M., Selmin, F., Franzé, S., Gennari, C.G.M., Rocco, P., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2018a. Poly(methyl methacrylate) salt as film forming material to design orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115, 37–42.
159. Musazzi, U.M., Selmin, F., Ortenzi, M.A., Mohammed, G.K., Franzé, S., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2018b. Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 551, 52–59.
160. Nadi, A. and Moradi, H., 2019. Increasing the views and reducing the depth in random forest. *Expert Syst. Appl.* 138, 112801.
161. Naik, A., Samant, L., 2016. Correlation Review of Classification Algorithm Using Data Mining Tool: WEKA, Rapidminer, Tanagra, Orange and Knime. *Procedia Computer Science*, 85, 662–668.
162. Nakano, N. and Hasegawa, S., 1986. Tensile Strength of Glassy Polystyrenes. *Sen-i Gakkaishi*, 42.
163. National Health Service (NHS) in England, 2016. Improving Outcomes Through Personalised Medicine. Available at: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/improving-outcomes-personalised-medicine.pdf>
164. Nerella, A., & Nagabhushanam, M. 2021. Orodispersible Films of Meloxicam Inclusion Complexes for Bioavailability Enhancement: Optimization and Development through Quality by Design Approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 11(4), 420–425.
165. Nielsen, L., 1966. Simple theory of stress-strain properties of filled polymers. *Journal of Applied Polymer Science*, 10, 97-103.
166. Niese, S. and Quodbach, J., 2019. Formulation development of a continuously manufactured orodispersible film containing warfarin natrijum for individualized dosing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 136, 93–101.
167. Öblom, H., Cornett, C., Bøtker, J., Frokjaer, S., Hansen, H., Rades, T., Rantanen, J. and Genina, N., 2020. Data-enriched edible pharmaceuticals (DEEP) of medical cannabis by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119866.
168. Oh, B.C., Jin, G., Park, C., Park, J.B., Lee, B.J., 2020. Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle. *International Journal of Pharmaceutics* 584, 119405.
169. Olechno, K., Basa, A., Winnicka, K., 2021. “Success depends on your backbone”- about the use of polymers as essential materials forming orodispersible films. *Materials* 14, 4872.
170. Onuki, Y., Kosugi, A., Hamaguchi, M., Marumo, Y., Kumada, S., Hirai, D., Ikeda, J. and Hayashi, Y., 2018. A comparative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 141-148.
171. Orlu, M., Ranmal, S.R., Sheng, Y., Tuleu, C. and Seddon, P., 2017. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Delivery*, 24(1), 1243-1248.
172. Ozbolat, I.T. 2017. 3D bioprinting: Fundamentals, principles and applications. London, United Kingdom: Academic Press.
173. Palomba, D., Vazquez, G.E. and Díaz, M., 2014. Prediction of elongation at break for linear polJMers. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 139, 121-131.

174. Panraksa, P., Jantrawut, P., Tipduangta, P., Jantanasakulwong, K., 2020a. Formulation of orally disintegrating films as an amorphous solid solution of a poorly water-soluble drug. *Membranes*, 10, 1–17.
175. Panraksa, P., Udomsom, S., Rachtanapun, P., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., Jantrawut, P., 2020b. Hydroxypropyl methylcellulose e15: A hydrophilic polymer for fabrication of orodispersible film using syringe extrusion 3d printer. *Polymers*, 12, 1–14.
176. Panraksa, P., Zhang, B., Rachtanapun, P., Jantanasakulwong, K., Qi, S., and Jantrawut, P., 2022. ‘Tablet-in-Syringe’: A Novel Dosing Mechanism for Dysphagic Patients Containing Fast-Disintegrating Tablets Fabricated Using Semisolid Extrusion 3D Printing. *Pharmaceutics*, 14(2), p.443.
177. Park, H.-R., Seok, S. H., Hwang, K.-M., Kim, J.-Y., Park, C.-W., & Park, E.-S. 2022. Formulation of sustained-release orodispersible film containing drug–resin complexes of donepezil hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 52, 259–272
178. Patel, A., Jacobsen, L., Jhaveri, R. and Bradford, K.K., 2015. Effectiveness of pediatric pill swallowing interventions: A systematic review. *Pediatrics*, 135(5), 883–889.
179. Patel, A., Shah, V., Jain, R., 2018. Taste Masking Technologies in Oral Dispersible Films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2), 202-210.
180. Pechová, V., Gajdziok, J., Muselík, J. and Vetchý, D. 2018. Development of Orodispersible Films Containing Benzydamine Hydrochloride Using a Modified Solvent Casting Method, *AAPS PharmSciTech*, 19, 2509-2518.
181. Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., & Duchesnay, É., 2011. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12, 2825-2830.
182. Peh, K., Wong, C., 1999. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 53-61.
183. Pelleg, D. and Moore, A., 2000. X-means: Extending K-means with Efficient Estimation of the Number of Clusters. In *Proceedings of the Seventeenth International Conference on Machine Learning (ICML '00)*, 727-734.
184. Pezik, E., Gulsun, T., Sahin, S., Vural, İ., 2021. Development and characterization of pullulan-based orally disintegrating films containing amlodipine besylate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 156.
185. Phadke, A. and Amin, P., 2023. Orally disintegrating film of high-dose BCS II drug by hot melt extrusion through design of experiment. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(1), 247–261.
186. Pickett, K. L., Suresh, K., Campbell, K., Davis, S., & Juarez-Colunga, E. (2021). Random survival forests for dynamic predictions of a time-to-event outcome using a longitudinal biomarker. *BMC Medical Research Methodology*, 21.
187. Pimparade, M.B., Vo, A., Maurya, A.S., Bae, J., Morott, J.T., Feng, X., Kim, D.W., Kulkarni, V.I., Tiwari, R., Vanaja, K., Murthy, R., Neupane, D., Mishra, S.R., Murthy, S.N. and Repka, M.A., 2017. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 81–90.
188. Pisner, D.A., Schnyer, D.M., 2019. Support vector machine, *Machine Learning: Methods and Applications to Brain Disorders*. Elsevier Inc.
189. Preis, M., Gronkowsky, D., Grytzan, D. and Breitzkreutz, J., 2014a. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66, 1102-1111.
190. Preis, M., Knop, K. and Breitzkreutz, J., 2014b. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1-2), 22-29.
191. Preis, M., Pein, M., Breitzkreutz, J., 2012. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics*, 4(4), 551-562.

192. Quan, P., Wan, X., Tian, Q., Liu, C., & Fang, L., 2020. Dicarboxylic acid as a linker to improve the content of amorphous drug in drug-in-polJMer film: Effects of molecular mobility, electrical conductivity and intermolecular interactions. *Journal of Controlled Release*, 317, 142–153.
193. Radicioni, M., Caverzasio, C., Rovati, S., Giori, A.M., Cupone, I., Marra, F., Mautone, G., 2022. Comparative bioavailability study of a new vitamin D3 orodispersible film versus a marketed oral solution in Healthy Volunteers. *Clinical Drug Investigation* 42, 151–161.
194. Rahman, J., Quodbach, J., 2021. Versatility on demand - The case for semi-solid micro-extrusion in pharmaceuticals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 178, 113870.
195. Rajjada, D., Genina, N., Fors, D., Wisaeus, E., Peltonen, J., Rantanen, J. and Sandler, N., 2014. Designing Printable Medicinal Products: Solvent System and Carrier-Substrate Screening. *Chemical Engineering & Technology*, 37(8), 1291–1296.
196. Ramaswamy, S., Rastogi, R., Shim, K., 2000. Efficient Algorithms for Mining Outliers from Large Data Sets. *SIGMOD 2000 - Proc. 2000 ACM SIGMOD Internatioanl Conference on Managing Big Data* 427–438.
197. Rangira, D., Najeeb, H., Shune, S.E. and Namasivayam-MacDonald, A., 2022. Understanding burden in caregivers of adults with dysphagia: A systematic review. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 31, 486–501.
198. Rao, M., Harika, K., Sunitha, K., Kumar, P., Maheshwar, K., 2012. Basic concepts of cellulose polJMers- a comprehensive review. *Archives of Pharmacy Practice* 3, 202.
199. Rathbone, M.J., Hadgraft, J. and Roberts, M.S., 2013. The Role of Polyvinylpyrrolidone in Orodispersible Films. *International Journal of Pharmaceutics*, 452(1-2), 31-39.
200. Redfearn, A., Scarpa, M., Orlu, M. and Hanson, B., 2019. In vitro oral cavity model for screening the disintegration behavior of orodispersible films: A bespoke design. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(5), 1831-1836.
201. Rodrigues, D.A., Miguel, S.P., Loureiro, J., Ribeiro, M.P., Roque, F. and Coutinho, P., 2021. Oromucosal Alginate Films with Zein Nanoparticles as a Novel Delivery System for Digoxin. *Pharmaceutics*, 13(12), 2030.
202. Rodriguez, M., Osés, J., Ziani, K. and Maté, J., 2006. Combined effect of plasticizers and surfactants on the physical properties of starch based edible films. *Food Research International*, 39(7), 840-846.
203. Rodríguez-Pombo, L., Carou-Senra, P., Rodríguez-Martínez, E., Januskaite, P., Rial, C., Félix, P., Alvarez-Lorenzo, C., Basit, A.W. and Goyanes, A., 2024. Customizable orodispersible films: Inkjet Printing and data matrix encoding for personalized hydrocortisone dosing. *International Journal of Pharmaceutics*, 655, 124005.
204. Rodríguez-Pombo, L., Xu, X., Seijo-Rabina, A., Ong, J.J., Alvarez-Lorenzo, C., Rial, C., Nieto, D., Gaisford, S., Basit, A.W., Goyanes, A., 2022. Volumetric 3D printing for rapid production of medicines. *Additive Manufacturing* 52, 102673.
205. Rudnic, E., Rhodes, C., Welch, S. and Bernardo, P., 1982. Evaluations of the Mechanism of Disintegrant Action. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8, 87-109.
206. Saab, M., Mehanna, M.M., 2019. Disintegration time of orally dissolving films: Various methodologies and in-vitro/in-vivo correlation. *Pharmazie*, 74, 227–230.
207. Samprasit, W., Akkaramongkolporn, P., Kaomongkolgit, R., Opanasopit, P., 2017. Cyclodextrin-based oral dissolving films formulation of taste-masked meloxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(5), 530-539.
208. Scarpa, M., Paudel, A., Klopogge, F., Hsiao, W.K., Bresciani, M., Gaisford, S. and Orlu, M., 2018. Key acceptability attributes of Orodispersible Films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 125, 131–140.
209. Schonlau, M. and Zou, R.Y., 2020. The random forest algorithm for statistical learning. *The Stata Journal*, 20, 29-39.

210. Schwarz, G., 1978. Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*, 6(2), 461-464.
211. Sekulic, S.S., Wakeman, M.D. and Dallmann, H., 2020. Artificial Neural Networks in the Pharmaceutical Industry. *Chemical Engineering Research and Design*, 148, 15-28.
212. Selmin, F., Franceschini, I., Cupone, I.E., Minghetti, P. & Cilurzo, F., 2015. Aminoacids as non-traditional plasticizers of maltodextrins fast-dissolving films. *Carbohydrate Polymers*, 115, 613–616.
213. Seoane-Viaño, I., Januskaite, P., Alvarez-Lorenzo, C., Basit, A.W., Goyanes, A. 2021. Semi-Solid Extrusion 3D Printing in Drug Delivery and Biomedicine: Personalised Solutions for Healthcare Challenges. *Journal of Controlled Release*, 332, 367–389.
214. Shang, R., Liu, C., Quan, P., Zhao, H., Fang, L., 2018. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction. *International Journal of Pharmaceutics*, 545, 163–169.
215. Siddiqui, N., Garg, G. and Sharma, P.K., 2011. A short review on “A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents”. *Advances in Biological Research*, 5(6), 291-303.
216. Sidey-Gibbons, J.A., Sidey-Gibbons, C.J., 2019. Machine learning in medicine: A practical introduction. *BMC Medical Research Methodology* 19.
217. Singh, D., Kumar, A., Kaur, G. 2017. Regulatory Challenges in the Development of Oral Dispersible Films. *Journal of Regulatory Science*, 5(1), 55-62.
218. Smith, D.E. and Chu, S., 1998. Response of flexible polJMers to a sudden elongational flow. *Science*, 281(5381), 1335-1340.
219. Smith, J., Brown, L., Taylor, P., 2020. Stability of Oral Dispersible Films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(3), 820-830.
220. Smith, P.S., Lemstra, P.J. and Pijpers, J., 1982. Tensile strength of highly oriented polyethylene. II. Effect of molecular weight distribution. *Journal of PolJMer Science Part B*, 20, 2229-2241.
221. Speer, I., Lenhart, V., Preis, M. & Breitzkreutz, J., 2019. Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 554, 149-160
222. Speer, I., Preis, M. and Breitzkreutz, J., 2018b. Novel Dissolution Method for Oral Film Preparations with Modified Release Properties. *AAPS PharmSciTech*, 20(1), 7.
223. Speer, I., Preis, M. Breitzkreutz, J., 2018a. Prolonged drug release properties for orodispersible films by combining hot-melt extrusion and solvent casting methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 129, 66-73.
224. Speer, I., Steiner, D., Thabet, Y., Breitzkreutz, J. and Kwade, A., 2018c. Comparative study on disintegration methods for oral film preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 132, 50-61.
225. Steiner, D., Emmendörffer, J.F. & Bunjes, H., 2021. Orodispersible films: A delivery platform for solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutics*, 13 (12), 2162.
226. Steiner, D., Finke, J.H. and Kwade, A., 2019. SOFTs – Structured orodispersible film templates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 137, 209–217.
227. Steiner, D., Finke, J.H., Kwade, A., 2016. Efficient production of nanoparticle-loaded orodispersible films by process integration in a stirred media mill. *International Journal of Pharmaceutics* 511, 804–813.
228. Steiner, D., Tidau, M., and Finke, J.H., 2022. Embedding of Poorly Water-Soluble Drugs in Orodispersible Films—Comparison of Five Formulation Strategies. *Pharmaceutics*, 15(1).
229. Steinwart, I. and Christmann, A., 2008. Support Vector Machines. New York, NY: Springer.
230. Stewart, D., 2003. Decorating A Cake with A Printed Edible Sheet by Using An Ink Jet Printer. Patent Number US6652897B1, 25 November.
231. Subbulaxmi, S. and Arumugam, G. (2018) 'Prediction Algorithms: A Study', *Asian Journal of Computer Science and Technology*, 7(3), 189-196.

232. Takeuchi, Y., Ikeda, N., Tahara, K., & Takeuchi, H., 2020. Mechanical Characteristics of Orally Disintegrating Films: Comparison of Folding Endurance and Tensile Properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 119876.
233. Takeuchi, Y., Nishimatsu, T., Tahara, K., Takeuchi, H., 2019. Novel use of insoluble particles as disintegration enhancers for orally disintegrating films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 1–8.
234. Takeuchi, Y., Umemura, K., Tahara, K., Takeuchi, H., 2018. Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 93–100.
235. Tawfik, E.A., Scarpa, M., Abdelhakim, H.E., Bukhary, H.A., Craig, D.Q.M., Barker, S.A., Orlu, M., 2021. A potential alternative orodispersible formulation to prednisolone sodium phosphate orally disintegrating tablets. *Pharmaceutics*, 13, 1–17.
236. Thabet, Y., Lunter, D. and Breitzkreutz, J., 2018. Continuous manufacturing and analytical characterization of fixed-dose, multilayer orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 236–244.
237. Thakkar, S. and Misra, M., 2017. Electrospun polymeric nanofibers: new horizons in drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, 148–167.
238. Tidjani, A., Arnaud, R. and Dasilva, A., 1993. Natural and accelerated photoaging of linear low-density polyethylene: Changes of the elongation at break. *Journal of Applied PolJMer Science*, 47, 211-216.
239. Tønnesen, H.H., Karlsen, J., 2002. Alginate in drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28, 621–630.
240. Trafalis, T.B. and Gilbert, R.C., 2006. Robust classification and regression using support vector machines. *European Journal of Operational Research*, 173, 893-909.
241. Tran, C.T., Zhang, M., Andreae, P.M., Xue, B. and Bui, L., 2018. Improving performance of classification on incomplete data using feature selection and clustering. *Applied Soft Computing*, 73, 848-861.
242. Tranová, T., Pyteraf, J., Kurek, M., Jamróz, W., Briak, W., Spálovská, D., Loskot, J., Jurkiewicz, K., Grelska, J., Kramarczyk, D., Mužíková, J., Paluch, M., & Jachowicz, R., 2022. Fused Deposition Modeling as a Possible Approach for the Preparation of Orodispersible Tablets. *Pharmaceutics*, 15.
243. Trenfield, S. J., Tan, H., Goyanes, A., Wilsdon, D., Rowland, M., Gaisford, S., and Basit, A. 2020. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *International Journal of Pharmaceutics*, 119066.
244. U.N. World Population Prospects, 2022. Available online: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/MostUsed/> (accessed on 23 November 2023)
245. Vakili, H., NJMan, J.O., Genina, N., Preis, M., Sandler, N., 2016. Application of a colorimetric technique in quality control for printed pediatric orodispersible drug delivery systems containing propranolol hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics* 511, 606–618.
246. Van der Vossen, A. C., Al-Hassany, L., Buljac, S., Brugma, J.-D., Vulto, A. G., Hanff, L. M. 2019. Manipulation of oral medication for children by parents and nurses occurs frequently and is often not supported by instructions. *Acta Paediatrica*, 108(8), 1475–1481.
247. Van Nguyen, K., Dang, T.K., Vu, L.T., Ha, N.T., Truong, H.D., Tran, T.H., 2023. Orodispersible film incorporating nanoparticulate loratadine for an enhanced oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 53, 417–426.
248. Vasvári, G., Kalmár, J., Veres, P., Vecsernyés, M., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Haimhoffer, Á., Rusznyák, Á., Fenyvesi, F., Váradi, J., 2018. Matrix systems for oral drug delivery: formulations and drug release. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27, 71–80.

249. Vettegren, V., Bronnikov, S., Korzhavin, L. and Frenkel, S., 1990. A description of the relaxation of Young's modulus (i.e., a decrease with increasing temperature and time) for highly oriented polJMers. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 29, 285-302.
250. Visser, J.C., Dohmen, W.M.C., Hinrichs, W.L.J., Breitskreutz, J., Frijlink, H.W., Woerdenbag, H.J., 2015a. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 485, 70–76.
251. Visser, J.C., Woerdenbag, H.J., Crediet, S., Gerrits, E., Lesschen, M.A., Hinrichs, W.L.J., Breitskreutz, J., Frijlink, H.W., 2015b. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, 478, 155–163.
252. Visser, J.C., Woerdenbag, H.J., Hanff, L.M., Frijlink, H.W., 2017. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *AAPS PharmSciTech* 18, 267–272.
253. Vlad, R., Pinteau, A., Coaicea, M., Antonoaea, P., Rédei, E., Todoran, N., & Ciurba, A. F2023. Preparation and Evaluation of Caffeine Orodispersible Films: The Influence of Hydrotropic Substances and Film-Forming Agent Concentration on Film Properties. *PolJMers*, 15.
254. Vora, L.K., Gholap, A.D., Jetha, K., Thakur, R.R.S., Solanki, H.K., 2023. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *Pharmaceutics*, 15, 1916.
255. Wang, B., Yang, L., Wang, B., Luo, C., Wang, Y., Wang, H., Chen, F., Xiang, X., 2021. Development, in vitro and in vivo evaluation of racecadotril orodispersible films for pediatric use. *AAPS PharmSciTech*, 22.
256. Wang, S., Chen, X., Han, X., Hong, X., Li, X., Zhang, H., Li, M., Wang, Z., Zheng, A., 2023. A review of 3D printing technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, now and future. *Pharmaceutics* 15, 416.
257. Warren, N.J., 2011. MonoSol Rx Announces Availability of Zuplenz® Oral Soluble Film for Licensing to New Commercialization Partners. In: *Pharmaceutics*, PRNewswire. Available at: <http://www.prnewswire.com/news-releases/monosol-rx-announces-availability-of-zuplenz-oral-soluble-film-for-licensing-to-new-commercialization-partners-125341993.html>
258. Wei, T., Zhou, B.Y., Wu, X.H., Liu, X.A., Huo, M.W., Huang, X.X., Shi, L.Z., Shi, L.L., Cao, Q.R., 2023. Development of Polyvinyl Alcohol/Polyethylene Glycol Copolymer-based Orodispersible Films Loaded with Entecavir: Formulation and In vitro Characterization. *Current Drug Delivery*, 21 (10), 1362-1374.
259. Woertz, C. and Kleinebudde, P., 2015. Development of orodispersible polymer films containing poorly water soluble active pharmaceutical ingredients with focus on different drug loadings and storage stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 493(1-2), 134-145.
260. Wong, R.S.H., Ashton, M.D. and Dodou, K., 2015. Effect of Crosslinking Agent Concentration on the Properties of Unmedicated Hydrogels. *Pharmaceutics*, 7(3), 305-319.
261. Xia, Y., Chen, F., Zhang, H. and Luo, C., 2015. A new method for evaluating the dissolution of orodispersible films. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20, 375-379.
262. Xu, L., Shi, L., Cao, Q.R., Xu, W.J., Cao, Y., Zhu, X.Y., Cui, J., 2014. Formulation and in vitro characterization of novel sildenafil citrate-loaded polyvinyl alcohol-polyethylene glycol graft copolJMer-based orally dissolving films. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2), 398-406.
263. Yamali, K.C., Gudipati, M. and Nadendla, R., 2021. Design, characterization and in-vitro evaluation of favipiravir orodispersible films. *Journal of Pharmaceutical Research*, 33(5), 49-60.
264. Yang, H.S. and Kim, D.W., 2023. Fabrication of Gastro-Floating Famotidine Tablets: Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Semisolid Extrusion 3D Printing. *Pharmaceutics* 15(2), p.316.
265. Yi, S.L., Chen, L., and Xu, F., 2022. Preparation of Loratadine Orally Disintegrating Tablets by Semi-solid Extrusion 3D Printing. *Current Drug Delivery* 20(6) p. 818-829.
266. Yin, H., Jin, W., Wang, J., Ke, J., Zhang, W., Liu, C., & Wang, W. 2024. Oral fast dissolving films for co-administration of breviscapine and matrine: Formulation optimization and in vitro characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 105548.

267. Yingngam, B., 2024. Advances in Electrospinning Technology for Fast-Dissolving Oral Film Applications. In: Javed, R., Chen, JT. and Khalil, A.T. (eds) *Nanomaterials for Biomedical and Bioengineering Applications*. Springer, Singapore.
268. You, W., Simalatsar, A., Widmer, N. and Micheli, G., 2013. Personalized drug administrations using support vector machine. *BioNanoScience*, 3(4), 378–393.
269. Yu, D.G., Shen, X.X., Branford-White, C., White, K., Zhu, L.M. & Annie Bligh, S.W., 2009. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. *Nanotechnology*, 20.
270. Zandrato, N., Dhany, H.W., Siagian, N.A., 2020. Bigdata Clustering using X-means method with Euclidean Distance. *Journal of Physics: Conference Series*, 1566(1), 012103.
271. Zhang, Y., Law, Y. and Chakraborty, S., 2019. Artificial Intelligence in Solid Dosage Form Development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(6), 869-877.
272. Zhao, Z.-L., Peng, D., Liu, X., Li, X.-C., Lan, L.-J., Wu, X.-H., Liu, X.-A., Cui, J.-H., Lee, B.-J., Shi, L.-L., Cao, Q.-R., 2023. Formulation and characterization of Tadalafil-loaded orodispersible films with enhanced dissolution rate and membrane permeability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 84, 104535.
273. Zhou, X., Hou, C.-C., Chang, T.-L., Zhang, Q., & Liang, J. F., 2019. Controlled released of drug from doubled-walled PVA hydrogel/PCL microspheres prepared by single needle electrospaying method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 110645.

Prilog I

Baza literaturnih podataka

Metoda izrade	API (Cs i doza)	Polimer			Plastifikator		Ostale pom. sups.	Mask. ukusa	M (mg)	D (µm)	Test kidanj (mm/min)	TS (MPa)	JM (MPa)	EB (%)	SV (%)	FE	DT	DISS	Lit.
		vrsta	Mm (kDa)	C (%)	vrsta	C (%)													
ID <i>IR</i>	Verapamil (+)	HPMC E6 MD	13	2-5 1-3,5	GL	15	n/p	Aspartam Aroma maline	n/p	206 - 328	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	257 - 300	1 pH 6,6 20-29 s	Ap 1, 50 opm 900 ml pH 6,6 5-15 min	(Kunt e i Tiale, 2010)
ID <i>MR</i>	a)Betahistin HCl (+) 0,67 mg/cm ² b)Betahistin kompleks (+) 0,67 mg/cm ²	PVA 4-88	13-23	n/p	GL	n/p	n/p	Jonoizmen jivačke smole	n/p	n/p	50	38,27	n/p	12,70	n/p	n/p	n/p	Ap 2; 50 opm 100 ml vešt. sal. ili želud. sok a)Q _{80%} 30min b)Q _{80%} 4min	(Shan g i sar. 2018)
ID <i>IR</i>	(a) Placebo (b) Nikotin (c) Nikotin hidrogentar tarat (+) 002-003 mg/cm ²	MD DE 6 MD DE12	15,4 25,8	n/p	GL	n/p	Span 80 Limuns ka kiselina	Aroma mente	n/p n/p	120- 135	500	1,03- 6,51	0,23- 1,96	37- 468,3	n/p	n/p	1; 10s-15 s	Ap 2, 50 opm, 300 ml voda Q _{100%} 20s	(Cilur zo i sar. 2010)
ID <i>IR</i>	Placebo	PVA tip 1 PVA tip 2 CMC tip 1 CMC tip 2	39 197 395 725	5 5 1 1	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	22-68	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	1) 6; 70 opm; 2 ml voda 2) 4; 0,2 ml voda; 1) 7-262 s 2) 15-203 s	n/p	(Scar pa i sar. 2018)

ID	Tianeptin (+)	GHPS NG73 HEC+MD HPMC+MD PVA + MD HEC + PVP K90	n/p	n/p	PG	7,5	n/p	Mentol	n/p	100-370	ns	0,01-0,12	n/p	36-144	n/p	n/p	7; 10 ml voda, 44-123 s	Ap 2; 100 opm; 400 ml voda Q _{100%} 10 min	(El-Setouhy i El-Malak, 2010)
ID	<u>Placebo</u>																		
IR	Diklof-Na (-)	MD DE6	15,4	n/p	Sor + GL	n/p	n/p	Saharoza Menta Sladić	Span 80	113-128	12,5	0,46-1,81	0,04-0,84	31-157	n/p	n/p	1; 10-16 s	Ap 1; 25 opm; 500 ml voda Q _{100%} 3-6 min	(Ciluzo i sar. 2011)
ID	Ketotifen-fumarat (-)	GHPS NG73 +MD	n/p	10-20 + 0-3	GL	5	Limuns kiselina	Saharin ulje cimeta	41-78	320-520	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	Ap 2; 50 opm; 400 ml voda Q _{80%} 8,8->60 min	(Fahmy i Badr-Eldin, 2014)
ID	Donepezil (-)	HPMC (ns) + PVP (ns)	n/p	n/p	PEG 400 + GL	n/p	CP Kukuruzni škrob CMC	Manitol Laktoza	n/p	356-364	100	7-19	n/p	0,67-1,34	n/p	31-44	1; voda; 36-55 s 7; 250 ml fosf. puf. 41-57 s	Ap 1; 50 opm; 900 ml 0,1M HCl Q _{80%} 10 min	(Liew i sar. 2014)
ID	Placebo	MD DE6	25,8	n/p	GL Lizin/ Prolin/ Glicin	n/p	Span 80	n/p	n/p	67-124	12,5	1-7	0,69-1,93	36-82	6,45 - 7,79	n/p	n/p	n/p	(Selm i sar. 2015)
ID	Pirazinamid (+)	PVA-PEG	45	n/p	GL	n/p	n/p	n/p	39,33	166	10	12,65	48,57	2,34	n/p	n/p	6; 10 opm; 5 ml fosf. puf.; 56 s	Časa; 10 opm; 5 ml vešt. sal. Q _{100%} 30 min	(Adelke i sar. 2016)
ID	Placebo	MD DE6	n/p	GL	n/p	n/p	Span80 PVA	n/p	n/p	n/p	25	1,80-7,30	4,20-27,20	23,50 - 68,30	10	n/p	1; 800 ml 60 s	n/p	(Franceschini i sar. 2016)

ID	Loperamid (-)	HPMC PC606	13	10-	GL	0-	Arapsk a i ksantan guma	n/p	24-	34-58	50	8,20-	n/p	2-	n/p	n/p	6; 60 opm; 2 ml voda; T 37 °C; 8-60 s	n/p	(Woe rtz i Klein ebudd e, 2015)
IR	0,33 mg/cm ²	HPC JKsF HPC EKsF	140 80	17,5		3,5	Tragak ant		41			30,40		10,90					
ID	Grizeofulv (-) (nanocest)											18,40	390	0,50-	n/p	n/p		Ap 4; 5 g staklene kuglice; 250 ml voda; 16 ml/min; Q _{80%} 18-30 min	(Krull i sar. 2016a)
IR	0,168- 13,915 mm median size) 0,10-2,16 mg/cm ²	PUL	300	20	GL	3,3	Ksanta n guma	n/p	3- 13	26- 123	ns	- 64,30	- 580	2,46	5	n/p	n/p		
ID	Placebo	HPMC E3 + CBM 974P	10 n/p	5,8- 14,2 + 0,45	GL	0- 5,23	EA Tromet amol	n/p	17- 33	44-80	50	1,28- 4,35	238,9 2- 576,7 7	7,64- 12,16	n/p	n/p	7; 0,2 ml voda; 9-44 s	n/p	(Viss er i sar. 2015)
ID	Lamotrigin (-)	PHPS RS720	n/p	16-20	Sor	n/p	Lecitin Polisor bat 80	Glcirhizi nska kis.	13- 16	70- 144	3N/m in	1,97- 6,22	2,45- 413,0 2	0,36- 25,61	4,13 - 6,56	0- 44	7; 25 ml voda; 10-34 s	<i>μ</i> DISS sa minilopatico m; 100 opm; vešt. sal. pH 7,4 Q _{80%} 3-6 min	(Maz umde r i sar. 2017)
ID	Placebo																	Ap 1; 100 opm; 1000 ml voda Q _{80%} 40 min	(Lai i sar. 2015)
IR	Kercetin (-) (nanosusp) 1,67 mg/cm ²	MD DE 6	25,8	n/p	GL	n/p	Span80 Polisor bat 80	n/p	n/p	96- 116	25	0,53- 0,88	0,25- 0,41	35- 124	n/p	n/p	n/p		
ID	Loratadin (-) (liposom)	HPMC 60SH-50	87	n/p	n/p	n/p	Ksanta n guma	n/p	n/p	100	100	0,06- 0,16	n/p	1,13- 2,1	n/p	n/p	2; voda 7-41 s	Ap 2; 50opm 500 ml 0,1 M HCl, Q _{100%} 10 min citratni pufer pH 4,0	(Zhu i sar. 2018)
IR	2,5 mg/cm ²																		

																		Q _{100%} 15 min fosf. puf. pH 6,8 Q _{100%} 15 min	
ID IR	Placebo Sildenafil- citrat (-)	HPMC 400	n/p	n/p	GL PG PEG 300	n/p	CMC- Na	n/p	n/p	40- 592	60	1,21- 16,30	n/p	n/p	n/p	n/p	6; 300 opm 100 ml voda 23 -358 s	n/p	(Lee i sar. 2017)
ID IR	Placebo	PUL	300	ns	GL α- Tokof PEG 1000 Triac etin	10- 30 (FF A)	n/p	n/p	n/p	n/p	0,5	0,30- 11,50	n/p	3,70- 185	n/p	n/p	6; 60 opm 2 ml voda 56-61 s	n/p	(Vud dia i sar. 2017)
ID IR	Epinefrin- hidrochlorid (-) 1,34 mg/cm ²	PHPS RS720	n/p	30	GL	3	Polisor bat 80 Limun. kis. Na- citrat	Ksilitol <i>Tutti Frutti</i> aroma	n/p	290	500	n/p	1,33	n/p	n/p	n/p	n/p	Ap 2; 500 ml vešt. sal. (f ns.) Q _{100%} 7 min	(Alay oubi i sar. 2017)
ID IR	Ondansetro n HCl (+)	HPMC E5	10	5-10	GL	0,6- 1,2	n/p	n/p	23- 104	28- 117	P*	n/p	n/p	n/p	3,40 - 6,20	n/p	8; 1 ml voda 9-213 s	(1) Ap 1; 50 opm; 500 ml 0,1 M HCl; (2) Ap 2; 50 opm; 50 ml fosf. puf.pH 6,8 (1) Q _{100%} 15- 30 min (2) Q _{100%} >35 min	(Foo i sar. 2018)
ID MR	Teofilin (-) matriks 315 - 1000 µm	HPMC PC606	13	15	GL	6	SiO ₂	n/p	141 - 267	474 - 1597	P*	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; 900 ml voda; 25-74 s	Ap 1; 100 opm; 1000 ml fosf. puf. Q _{60%} 8-445 min	(Spee r i sar. 2018a)

ID - dvosloj	Enalapril- maleat (-)	HPMC E3 HPC ns HEC CBM	10	0,45 -10	GL	1,2 - 3	EA Tromet amol	n/p	n/p	26 - 129	50	0,60- 4,20	42,20 - 505,3 0	14,90 - 129,6 0	n/p	n/p	8; 30 cpm; 700 ml voda; 18- 206 s	n/p	(Viss er i sar. 2017)
IR	15,4 mg/cm ²																		
2D	Placebo Levotiroks in - Na T4 0,05 mg/cm ² ink	HPMC PC606	13	20	GL	3	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	1,04 - 1,19	n/p	6; 60 opm; 2 ml voda; T 37 °C; 40-43 s	n/p	(Alo mari i sar. 2018)
IR	Liotironin- Na T3 0,18 mg/cm ² ink																		
3D SSE	Placebo Paracetamol (+)	MD DE6 MD DE12	25,8 15,4	n/p	GL + Glcin	n/p	TiO ₂	n/p	159 - 233	n/p	12,5	0,01- 0,75	0,13- 23,13	71- 1000	4,80 - 10,9 0	n/p	1; 34-111 s	Ap 1; 50 opm; 900 ml voda Q _{80%} 2-6 min	(Mus azzi i sar. 2018)
IR	3,68-12,26 mg/cm ²																		
ID ¹	Placebo Ovalbumin	THL / + PUL ns	n/p	0-10 + 15	GL	2,6- 4,4	Polisor bat 80	n/p	39- 80	90- 600	50	1,5 - 32	35 - 390	6-30	5,50 - 6,80	n/p	8; 30 cpm; voda; 17- 29 s	n/p	(Tian i sar. 2018)
IR																			
ID	Olmesartan (-) (nanočest)	PT ns HEC ns	n/p	1-2	GL PG PEG 400	0,5	Poloks. 407 Limun kis.	Na - saharin	18- 208	60- 220	32	1,57- 14,51	n/p	n/p	n/p	144 - 300	7; 10 ml fosf. puf. 21-106 s	n/p	(Also fany i sar. 2018)
IR																			
ID	Placebo	HPMC PC606	13	n/p	GL	5	MCC	n/p	13- 114	25- 186	P*	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	6; 60 opm 2 ml voda 65-4900 s 4; 200 µl 1,5-500 s 3; 4 g; 900 µl 1,3-160 s	n/p	(Spee r i sar. 2018 b)
IR																			

¹ ambijentalno sušenje/sušenje smrzavanjem

																		2; 3 g; 900 ml 1- 54 s		
ID	Benzidami n-HCl (+)	MD DE6 MD DE9	25,8	9	Sor Ksilitol	4,2- 5,0	CP	n/p	n/p	168- 209	30 P*	5,27- 14,82	n/p	2- 12,50	0,50 - 1,50	n/p		2; 3 g; 900 ml vešt. sal. pH 6,8; 18-31 s	Ap 2; 50 opm; 450 ml vešt. sal. pH 6,8 Q _{100%} 2 min	(Pech ová i sar. 2018)
IR	0,52-0,60 mg/cm ²																			
EP	Valsartan (-)									150										
IR	Amlodipin -besilat (-)	PVP	360	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	5	- 450	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	17- 80	6; 150 opm 15 ml vešt. sal. 1-3 s	Petri šolja 150 opm 15 ml vešt. sal; Q _{100%} 2- >60 min	(Buk hary i sar. 2018)	
ID	Placebo																			
IR	Zaleplon (mikročest) (-)	PHPS RS720	n/p	26	Sor	3,84	Polisor bat 80	n/p	n/p	n/p	12,5	0,32- 0,34	n/p	14,24 -14,3	n/p	n/p	1; 800 ml 35s	n/p		(Man da i sar. 2018)
ID	Lutein (-)	HPMC AN15	13	2,05	PEG 400	1,03	Kremof or EL	n/p	n/p	35-36	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	75- 94	6 "niski" opm; 20 ml voda 28-29 s	Ap 4 50 ml vešt. sal. fosf. puf. pH 6,8 5 ml/min Q _{80%} 15 min	(Liu i sar. 2017)	
IR	(nanokrist) 0,23-0,25 mg/cm ²																			
EP	Placebo																			
IR	Meloksikam (HPβCD) (-)	PVP	1300	n/p	n/p	n/p	n/p	HPβCD	n/p	20-30	0,5 g/min	0,50- 2,82	n/p	n/p	n/p	n/p	6; "niski" pm; 10 ml vešt. sal. pH 6,8; 2-14	150 opm; vešt. sal. pH 6,8; Q _{80%} 1-10 min	(Sam prasit i sar. 2017)	
3D SSE	Placebo						HEC QP 300 HEC QP 4400 HEC WP 40													
IR	Benzidami n- HCl (+)	MD DE6	25,8	8	Sor	5		n/p	40- 191	41- 219	30 P*	n/p	n/p	4,80- 11	0,80 - 3,54	n/p	2; 3g; 600 ml pH 6,8; 18-29 s	n/p		(Elbl i sar. 2020)
	0,5 mg/cm ²																			

2D	Haloperido 1 (+)	HPMC	87	10	GL	1	SiO ₂	n/p	70	n/p	0,05	3,8	366	1,9	n/p	n/p	6; 200 opm; 500 ml voda; 2 s	n/p	(Edin ger i sar. 2018)
IR	0,17 mg/cm ² ink																		
EP	Ibuprofen (-)	PVP K30	58	30	n/p	n/p	n/p	n/p	15	620- 630	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	7; voda; 8 s	Ap 2; 100 opm; 900 ml voda Q _{100%} 0,3-1 min	(Yu i sar. 2009)
IR	1,47-2,49 mg/cm ²																		
ID	<u>Placebo</u> Ibuprofen (-)	HPC-SSL	40				MCC		12			7	150,2	2,70			7		(Take uchi i sar. 2018)
IR	Paracetamol (+)	HPC-L HPC-SL	140 100	25-30	n/p	n/p	CaO ₃ THL	n/p	- 33	20-50	30	- 25,6	- 602,6	- 8,30	n/p	n/p	50 ml voda 9-350 s	n/p	
ID	<u>Placebo</u> Kofein (+)	CMC C90 HPMC 6PA	58 13	4,44- 10,54	GL+		Polisor bat 80 Limun. kis. Brij 35	n/p	n/p	32-55	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	4; / 7-15 s 7	n/p	(Gars uch i Breit kreut z, 2010)
IR	0,33-0,94 mg/cm ²	HPMC 50PA	20		Sor												2 ml voda (5-19 s)		
ID	<u>Placebo</u> Rasagilin (+)											15,43					(1) 4; 0,2 ml voda; (2) 6; / opm 3 ml voda;		(Janß en i sar. 2013)
2D	0,22 mg/cm ²											-		2,05- 4,28			(1) 42-44 s	n/p	
IR	Tadalafil (-)	HPMC P6	13	14	GL	4,2	CP	n/p	n/p	55 57	50	19,06 15,43	n/p	2,92- 3,3	n/p	n/p	(1) 42-44 s (2) 29-46 s		
ID	Rasagilin (+)											-		17,46			(2) 29-46 s 33-39 s		
2D	0,24 mg/cm ²																		
IR	0,18 mg/cm ²																		
ID	Tadalafil (-)																		
2D	0,19 mg/cm ²																		

2D <i>IR</i>	Varfarin (+)	HPMC P6	13	20	GL	3	n/p	n/p	n/p	72	n/p	n/p	n/p	n/p	0,4	n/p	6; 60 opm; 2 ml voda; T 37 °C; 43 s	n/p	(Vud dia i sar. 2018)
2D <i>IR</i>	Enalapril- maleat (+)	HPC JKsF	140	15	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; 900 ml voda; T 37 °C; 30 s	n/p	(Thab et i sar.20 18b)
ID 2D <i>IR</i>	<u>Placebo</u> Klonidin (+) 0,2-0,23 mg/cm ²	PVA+CM C-Na	13-23 250	2,5+2 ,5	GL	0,6	n/p	n/p	n/p	100	10	19,30 - 41,90	547,8 0- 1423, 80	n/p	5,80 - 8,90	n/p	2; 0,725 g; 15 ml vešt. sal. pH 6,8; T 37 °C; 23,3-31 s	Čase; 40 ml vešt. sal. pH 6,8 Q _{80%} 30 min	(Buan z i sar. 2015)
ID <i>IR</i> 3DFDM <i>IR</i>	Aripiprazol (-) 0,81 mg/cm ² 0,55 mg/cm ²	PVA 4-88	13-23	30	n/p	n/p	n/p	n/p	81 91	107- 198	50	9,90 19,57	70,45 320,0 8	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; 900 ml voda; 37-43 s	Ap 2; 75 opm; sinker; 1000 ml acet. puf. pH 4,0 Q _{100%} 45 min Q _{100%} 15 min	(Jamr óz i sar. 2017)
ID <i>IR</i>	<u>Placebo</u> Prednizolon (-) (mikročes) 1,53 mg/cm ²	HPMC P6	13	12,5	PEG 200 GL	3,1- 3,8	n/p	n/p	59- 84	98- 152	10 + P*	6,48- 15,23	563- 1715	0,83- 15,01	n/p	n/p	(1) 4; 0,2 ml vešt. sal. pH 6,8; T (2) 7; 2 ml vešt. sal. pH 6,8; (1) 113- 212 s (2) 52-115 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml volume (1) fosf. puf. pH 6,8 (2) pH 7,4 (3) 0,1 M hydrochloric acid pH 1,2, (1) Q _{80%} 30 min (2) Q _{76%} 15 min (3) Q _{80%} 15 min	(Brni ak i sar. 2015)

ER	Hlorfenira min-maleat (+)	PHPS RS780	n/p	63-73	GL	17-20	Limunska kis.	Saharoza Glicirizinska kis.	n/p	60-110	2	5,79-20,88	n/p	7,92-127,12	n/p	n/p	7; 0,1 ml vešt. sal. pH 6,8; 6-11 s	Ap 1; 100 opm; 900 ml fosf. puf. pH 6,8 Q _{100%} 10 min	(Pimp arade i sar. 2017)
ID	Placebo							Span 80										Ap 2; 100 opm; 900 ml voda Q _{100%} 10 min Q _{80%} over 60 min	(Cilur zo i sar. 2008)
IR	Piroksikam (+)	MD DE12	15,4	n/p	GL PEG 400	n/p		n/p	n/p	120-205-200-238	500	0,65-9,85-0,91-1,92	0,14-2,36-0,21-0,44	9,6-559,7-7,8-19,7	n/p	n/p	1; 10 s 45 s		
ER	2,50-4,70 mg/cm ²						MCC												
MR	2,5-4,5 mg/cm ²																		
ID EP	Placebo	PVA SRP 80	39	10	n/p	n/p	n/p	n/p	25,35	83253	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	(Abd elhaki m i sar. 2020)
IR									24,94										
ID	Vit. D3 (-)	MD DE6 + Kopovidon	25,85	n/p	GL Mannitol	n/p	Alginat Span 80	Saharoza Aroma pomaran dže	100	122-	50	1,87-5,93	74-284	14-84,4	8,10-10,60	n/p	1 < 60 s	Ap 2; 50 opm; 250 ml Triton-100 0,025% in voda; sinkers Q _{100%} 14 min	(Cup one i sar. 2020)
IR	0,10 mg/cm ²						Polisorbat 80 TiO ₂			130									
ID	Donepezil-hidrohlrid (+)	HPMC ns	n/p	n/p	n/p	n/p	MCC Kukuruzni skrob	Aspart Aroma ananasa Saharoza Saharin-Na	n/p	330-380	100	0,81-1,35	n/p	n/p	n/p	36-46	1; voda; 39-47 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml 0,1 M HCl Q _{80%} 4,3-20 min	(Liew i sar. 2012)
IR	2,30-3,40 mg/cm ²																		

ID	Amfoterici n B (-) 0,30 mg/cm ²	DEKs HPMC AS MD DE12	ns 286 15,4	0-25	PEG 400 + GL	5- 20	MCC CMC- Na	Sorbitol Dekstroz a	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	8; 30 sporih 90° okretanja/ min; 3 ml vešt. sal. 15-360 s	; 50 opm; 10 ml vešt. sal. pH ns; Q _{100%} 9,6- 27,6 min	(Serra no i sar. 2019)
3D SSE	<u>Placebo</u> Varfarin- Na (+) 0,95 mg/cm ²	HPC EKsF	80	16	n/p	n/p	n/p	n/p	52 50	110	P*	n/p	5,9	n/p	5,90 6,50	n/p	4; 0,2 ml voda; 185 s 139 s	Čaša; 50 opm; sinker 100 ml voda; Q _{80%} 28 min	(Sjöh olm i Siler, 2019)
ID	Olanzapin (-) (čvrsta disperzija) 1,25 mg/cm ²	HPMC E5 CMC	10 ns	n/p	PG GL PEG 400	n/p	Limuns ka kis.	Saharin- Na Mentol	n/p	180	ns	0,02- 0,07	n/p	n/p	n/p	95- 278	1; 4-51 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml fosf. puf. pH 5,8; Q _{77-97%} 10 min	(Mah er i sar. 2016)
ID	Placebo	HPMC K15M HPMC K4M HPMC K100LV HPMC E15	110 41 n/p 13	2	PEG 400	5	n/p	n/p	n/p	83- 108	100	0,01- 0,07	n/p	n/p	n/p	138 - >30 0	(1) 1; (2) 2; 3 g; (3) 8; 3g; (4) 4; (5) 8; fosf. puf.pH 6,75; (1) 26-68 s (2) 5-20 s (3) 11-32 s (4) 21-159 s	(Saab i Meha nna 2019)	
ID	Venlafaksin -HCl (+) 10,88-12,33 mg/cm ²	HPMC E3	10	2-5	GL	0-3	SSG Limuns kis.	Saharin- Na	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	0,66 - 5,69	1- 12	1; 22-92 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml fosf. puf.pH 6,8; Q _{23-72,5%} 15 min	(Al- Mogh erah i sar. 2020)

ID	Amlodipin -besilat (-)	PUL ns	n/p	5,5	GL PG	3,3	CP	Asparta m	135 - 151	38-70	5	6,65	98	124	9,28	> 200	(1) 4; 1 kap voda; (2) 7; 2 ml voda; (1) 29-48 s (2) 49-59 s	Ap 2; 75 opm; 150 ml 0,1 M HCl pH 1,2; Q _{80%} 21 min	(Pezi k i sar. 2021a)
ID	<u>Placebo</u> Aripiprazol (-) 0,87-6,24 mg cm ²	PVA-PEG PVA 4-88	45	13,5- 20	GL	2-3	n/p	n/p	52- 112	80- 164	50	1,94- 8,96	52- 131	3-62	n/p	n/p	(1) 5; 4 g; 0,9 ml voda; T 37 °C; (2) 2; 3 g; 900 ml voda; T 37 °C; (1) < 80 s (2) < 40 s	Ap 2; 50 opm; 1000 ml acet. puf. pH 4,0; Q _{80%} 4-33 min	(Łysz czarz i sar. 2020)
ID	<u>Placebo</u> Aripiprazol (čvrsta disperzija) 0,59-0,93 mg cm ²	PVA-PEG with PVA	13-23 n/p																
3D SSE	Fenitoin (-)	HPMC E5 HPMC E15	10 13	20 10	PG GL	2	n/p	n/p	26- 74	13-61	P*	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; 70 ml vešt. sal. pH 6,8; 3-6 s	Nije navedeno; 50 opm; 300 ml Tris sa 1% SLS pH 6,8; Q _{80%} 5-6 min	(Panr aksa i sar. 2020 b)
ID	Fenitoin (-)	PVA + HMP	n/p	1	PEG 400 + GL	0- 6,76 + 0- 1,12	SSG	n/p	14- 124	84- 251	P*	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	7; 3 ml vešt. sal. pH 6,8; 33-215 s	Čaše; 50 opm; 100 ml Tris sa 1% SLSom pufer pH 6,8; Q _{80%} 6-14,7 min	(Panr aksa i sar. 2020a)
ID	<u>Placebo</u> Paracetam ol (+)	HPMC TC 5R HPC-SL PVA EG05P	13 100 20	5,5- 25	GL	0- 2,7	CaCO ₃	n/p	23- 39	38- 110	30	3-70	102 -735	3-100	12- 36	1- 444 1	n/p	n/p	

ID	Placebo	HPMC PC606																	(Centkowska i sar. 2020)
IR	Loratadin (-) (mikročes) 1-6 mg/cm ²	PVA AP40 + PVA AP05 + PVP K30	13	15	PEG 400	3	n/p	n/p	n/p	91-151	30	n/p	300-946	2-338	2,2-5,8	1->200	7; 10 ml voda; 35-110 s	n/p	
ID	Placebo	HPMC TC 5R		1,82															(Takeuchi i sar. 2019)
IR	Donepezil (+)		13	-9,09	n/p	n/p	MCC L-HPC SiO ₂	n/p	13-25	30-117	30	0,30-66	106-901	0,40-9	n/p	n/p	7; 50 ml voda; 3-55 s	n/p	
ID	Placebo	HIA CMC PUL	1090,5200	5	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	70-73	60	66-75	n/p	3,90-13,60	n/p	n/p	6; 80 opm; 20 ml vešt. sal. pH 6,8 13-130 s	n/p	(Kim i sar. 2020)
3D	Placebo																		(Oh i sar. 2020)
FDM	Aripiprazol (-) 2,22 mg/cm ²	PEO	100	83-100	Polok s. 188	0-17	n/p	Limuns. kis.	221-243	201-219	1	1,90-5,20	n/p	n/p	n/p	n/p	1; 900 ml voda; T 37 °C; 20-22 s	Ap 2; 50 opm; sinker; 900 ml pufer pH 1,2; Q _{80%} 4,7-13,4 min	
3D	Olanzapine (-) (čvrsta disperzija) 1 mg cm ²	PEO	n/p	70-75	Polok s. 407/188	5	Kopovidon	n/p	103	242-243	ns	2,22-3,21	n/p	n/p	n/p	n/p	1; 900 ml voda; T 37 °C; 17-22 s	Ap 2; 100 opm; 900 ml vešt. sal. pH 7,4; Q _{80%} 3-5,6	(Choi i sar. 2020)
ID	Prednisolon-Na (+)	PVA	197	6,5	n/p	n/p	n/p	n/p	17-17	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	7; 5 ml vešt. sal. pH 6,8; 700 s 30 s	Čaše: 75 opm, 60 ml vešt. sal. pH 6,8 Q _{80%} 71 min Q _{80%} 41 min	Tawfik i sar. 2021
ID	Racekadotril (-)	PVA EG 05P PUL ns	n/p	n/p	GL	n/p	PHPS RS720 TiO ₂	Saharoza Aromakajsije	64-66	100-123	30	2,80-17,90	n/p	1,50-15,50	5,10-7,80	n/p	(1) 1; 900 ml voda; (2) 2; 3 g; 70 ml vešt. sal. pH 6,8; (1) 25-47 s (2) 7-26 s	Ap 2; 50 opm; 500 ml voda; Q _{80%} 3-25 min	Wang i sar. 2021

ID <i>MR</i>	Diklof-Na (-) (mikročes) 1,67-3,33 mg cm ²	HPMC PC606	13	13	GL	6	n/p	n/p	99- 124	553- 583	P*	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; voda; T 37 °C; 7-16 s	Ap 4; fosf. puf.pH 7,5; 4 ml min; Q _{80%} 194- 405 min	Speer i sar. 2019a
ID <i>IR</i>	Placebo	PVA PVA CMC CMC	39 197 395 725	5 5 1 1	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	50	21-62	1900- 5550,	1,50- 9,50	n/p	n/p	8; (30kPa) 1,5 ml min vešt. sal.; D s	n/p	Redfe arn i sar. 2019
ID <i>MR</i>	<u>Placebo</u> Melatonin (-) Melatonin (-) (mikročes)	MD DE6	25,8	n/p	GL	n/p	Span 80 Polisor bat 80	n/p	n/p	110 - 235	12,5	0,60 - 1,30	0,40 - 1,10	2 - 69	n/p	n/p	n/p	Ap 2; 50 opm; 500 ml vešt. sal. pH 6,8; Q _{20%} 60 min (mikročest) Q _{80%} 60 min	Musa zzi i sar. 2019
ID <i>IR</i>	Piroksikam (-) 2,50 mg/cm ²	HPMC K4M SA	41 260	1,25	Trieti lcitrat	n/p	MCC Poloks. 407 L- arginin	Asparta m	23- 39	89- 200	50	0,04- 13	n/p	1-34	n/p	168 - 300	7; 3 ml voda; 13-63 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml 0,1 M HCl; Q _{7,6-100%} 30 min	El- Bary i sar. 2019
ID <i>IR</i>	<u>Placebo</u> Varfarin- Na (+) 0,50 mg/cm ²	HPMC PC606 PVA 26-88 + HPMC HPC + HPMC	n/p	15-20	GL Trieti lcitrat Limu nska kis.	0-3	n/p	n/p	n/p	n/p	6	n/p	n/p	n/p	3,50 - 10,2 0	n/p	4; 0,2 ml voda 22-58 s	n/p	Niese i Quodb ach, 2019
EP <i>IR</i>	<u>Placebo</u> Piroksikam (-) 0,10 mg/cm ²	PVA 26-88 PVA + PVP	160	n/p	PEG 300	n/p	n/p	n/p	11- 13	43-46	0,2	90- 120	20- 108	n/p	n/p	n/p	7; 15 ml voda; T 37 °C; 3-163 s	Mini- lopatica; 100 opm; 900 ml voda; Q _{80%} 5- 15min	(Song i sar. 2019)

2D IR	Placebo Varfarin (+) ink 1 mg/cm ²	HPC EKsF	80	15	n/p	n/p	n/p	n/p	1- 41	30-60	P*	n/p	n/p	n/p	9,10 - 12,4 0	n/p	7; 10 ml voda; T 37 °C; 31-123 s	Ap 1; 50 opm; 500 ml voda; Q _{80%} 2-4 min	(Öblo m i sar. 2019)
ID IR (1) Zagrev (2) Sušenje smrzav	Placebo Sildenafil- citrat (-)	HPMC + WS	n/p	0,32- 3,68 + 0,32- 3,68	PEG 400	0,32 - 3,68	n/p	Saharoza Aroma ananasa	n/p	536 - 643	100	0,02 - 0,13	n/p	n/p	n/p	733 - 977	1; voda; 109-314 s	Ap1; 100 opm; 900 ml fosf. puf pH 4,5 Q _{80%} 42-44 min	Liew i sar. 2016
ID IR	Placebo	HPMC E15 + PVA	n/p	0-12 + 0-6	PEG 400	5- 20	n/p	n/p	n/p	710	60	0,01- 0,03	n/p	n/p	n/p	n/p	8; 5g; 1 ml voda; 5-233 s	n/p	(Al- Nemr awi i Dave, 2016)
ID IR	Placebo Itrakonazol (-) (nanočest) 1,50 mg/cm ²	HPMC E5	10	2,5- 3,1	GL	1- 1,3	n/p	n/p	11	87- 124	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	52	(1) 7; 20 ml voda; (2) 1; ml voda; T 37 °C; (1) 173 (2) 111 s	Ap 2; 100 opm; 0,1 M HCl pH 1,2 Q _{80%} 60 min	Karag ianni i Pelto nen, 2020
ID IR	Cefiksim- trihidrat (-) Cefiksim- trihidrat (HPβCD kompleks)	HPMC PC606	13	n/p	GL	n/p	Polisor bat 80	Saharoza Bitter masking aroma Mixed fruit Aroma HBβ-CD	121 - 131	156- 167	50	3,90- 5,30	n/p	4,30- 5,40	n/p	92- 103	7; 2 ml fosf. puf.pH 6,8; 42-50 s	Ap 2; 50 opm; 500 ml fosf. puf.pH 6,8; Q _{100%} 7-16 min	Khan i sar. 2020
ID IR	Pirazinamid (+) 20,83 mg/cm ²	PVA-PEG	45	5	n/p	n/p	SSG Limuns kis.	Ksilitol	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	4; 10 opm; 5 ml vešt. sal. pH 6,8 35 s	Čaše; 10 opm; 5 ml vešt. sal. pH 6,8 Q _{80%} 10 min	Mata wo i sar. 2020

3D SSE IR	Levocetiriz in- dihidrochlor id (+) 0,63 mg/cm ²	HPMC E15	13	17	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	60	60	35	n/p	15	7	n/p	n/p	Ap 1; 100 opm; 900 ml voda; Q _{80%} 1 min	Yan i sar. 2020
ID Isloj IR 3 sloja MR	Placebo Ibuprofen (-) 0,33-3,45 mg cm ² 10,37 mg/cm ²	HPMC K100	140	0,6	GL	n/p	n/p	n/p	12- 44 169	79-82 181	50	5-9 18	n/p	1,8- 3,5 6,3	n/p	n/p	7; 10 ml vešt. sal. pH 6,75; T 37 °C; 24-92 s	Ap 2; 100 opm; 400 ml fosf. puf.pH 6,8; Q _{100%} 3,1-3,7 Q _{100%} 40,8 min	(Oud a i sar. 2020)
ID IR	Placebo	GEL + HPMC E15	n/p 13	0-2 + 0-2	Sor	0,4	n/p	n/p	n/p	50	50	30-52	n/p	2,70- 12,70	n/p	n/p	4; fosf. puf.pH 6,75; T 37 °C; 10-34 s	n/p	(Tede sco i sar. 2016)
ID IR	Zolmitripta n (+)	SA ns	n/p	7,5- 12,5	PG	5- 10	n/p	Manitol Asparta m	n/p	698- 1318	ns	3,40- 4,70	n/p	57-68	n/p	23- 36	7; 50 ml voda; 175-280 s	Ap 2; 200 ml fosf. puf.pH 6,4; Q _{100%} 17- >45 min	(Kote swari i sar. 2016)
ID IR	Placebo Sildenafil- citrata (-) 4,20 mg/cm ²	PVA 17-88	n/p	n/p	PEG 4000 PEG 400/1 000 GL	0,34 - 1,25	CMSS SA	n/p	n/p	54- 101	5	n/p	3,20- 13,70	133- 745	n/p	n/p	6; 100opm; 100 ml voda; T 37 °C; 23-106 s	Ap 2; 100 opm; 900 ml 0,1 M HCl pH 1,2; Q _{100%} 3 min	(Shi i sar. 2014)
ID IR	Placebo	HEC HPC JKsF PHPS RS720 MC A4C PAA PEG-PVA	n/p 140 n/p n/p n/p 45	n/p	GL	n/p	CP MCC	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	(1) 1; 55 ml voda; (2) 2; 3 g; 500 ml voda; (1) 1-40 s (2) 1-25 s	n/p	(Preis i sar. 2014)

ID	Placebo																	6; 100 opm; 100 ml voda; 21-69 s	Ap 2; 100 opm; 900 ml 0,1M HCl pH 1,2; Q _{80%} 5 min	Xu i sar. 2014
IR	Sildenafil-citrat (-) 1,04 mg/cm ²	PVA-g-PVA	45	1,32-5	GL	0,2-1,25	CMSS SA	n/p	n/p	75-133	5	n/p	10,10 - 40,70	27-123	n/p	n/p				
ID	Flupentiks ol-HCl (+) 0,15-0,16 mg/cm ²	HPMC E5 CMC	10395	1-4	GL	6-10	n/p	Aspartam Manitol	7,3-49	80-270	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	130 - 350	8; 900 ml pH 6,8 15-120 s	Ap 1; 100 opm; 900 ml fosf. puf.pH 6,8; Q _{80%} 2-> 5 min	Abdel bary i sar. 2014)	
IR	Flupentiks ol-HCl (+) (mikročes) 0,15 mg/cm ²																			
ID	Hlorfeniramin-maleat (+) (mikročes) 0,15 mg/cm ²	PHPS RS720	n/p	n/p	GL	5	Polisorbat 80	Eudragit EPO	86-88	n/p	0,5 N min	0,51-0,85	n/p	n/p	n/p	n/p	1; vešt. sal. 35-36 s	Ap 2; 50 opm; 900 ml 0,1M HCl pH 1,2; Q _{80%} 2-5 min	Lou i sar. 2014)	
IR	Hlorfeniramin-maleat (+) (mikročes) 0,15 mg/cm ²																			
ID	Placebo																			Visse r i sar. 2015
IR	Enalapril-maleat (+) 0,31-0,67 mg/cm ²	HPMC + CAR HPC	n/p	7,5 - 15 + 0,4 - 0,75	GL	1,66 - 3,32	EA Trometamol	n/p	25 - 33	35-82	50	1,7 - 4,4	71 - 558	7 - 29	9	n/p	8; 30 cpm; 700 ml voda 21-49 s	n/p		
ID	Prednizol (+) 0,31 mg/cm ²																			
IR	Diazepam (-) 0,67 mg/cm ²																			
ID	Herpetrion (-)	HPMC E5	10	4-6	n/p	n/p	HPC MCC	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	1; 1000 ml voda 9-29 s	Ap 2 100 opm; 900 ml fosf. puf.pH 6,8 Q _{80%} 6 min	Shen i sar. 2014	
IR	Herpetrion (-)																			

ID	Fenofibrat (-)	HPMC E15	13	10	GL	3,3	SSG	n/p	n/p	50-102	60	9,70-24	260	11	5,4	n/p	1; 600 ml voda; 64-470 s 7; 4 ml voda; 29-300 s 4; 0,15 ml voda; 36-309 s 6; 0-65 opm; ml voda fosf. puf. pH 6,8 30-109 s	Zhan g i sar. 2018	
IR	(mikročes) 0,60-1,70 mg cm ²			- 14,29		- 4,7	CCS						- 530	- 84,4	- 7,7		Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 7,2 mg ml SLS; 16 ml/min; Q _{80%} 20 min		
ID	Grizeofulv (-)	HPMC E15	13	15	GL Triacetin PEG 400	0-5	n/p	n/p	n/p	72-108	60	24-55	130-365	6,80-32	1,50	n/p	n/p	Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 5,4 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{80%} 14-24 min	Krull i sar. 2016 b
IR	(nanosusp) 1,68-2,57 mg cm ²													- 4,50					
ID	Grizeofulv (-)	HPMC E15 HPMC E5 HPMC E4M	14 21 88	3,3-19	GL	1,1-5	n/p	n/p	n/p	35-114	60	16,10 - 32,20	146-414	6,20-19,40	2-6	n/p	n/p	Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 5,4 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{100%} 25-80 min	Krull i sar. 2017a
IR	(nanosusp) 1,64-2,14 mg cm ²																		
<u>Placebo</u>																			
ID	Grizeofulv (-)	HPMC E15 HPMC E4M	14 88	2,9	GL	0,7	n/p	n/p	n/p	n/p	60	34,50 - 46	199,0 - 480,0	1,4	n/p	n/p	n/p	Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 5,4 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{100%} 63-230 min	Krull i sar. 2017 b
IR	(nanosusp) 1,20-8,60 mg cm ²			- 15		- 5								- 19,6					

ID	Fenofibrat (-) (nanosusp)	HPMC E15	40	15	GL	5	n/p	n/p	n/p	45,9 -	60	17,2 -	163,5 -	3,1 -	n/p	n/p	n/p	Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 7,2 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{100%} 8-63 min	Keva diya i sar. 2018)
IR	2,24-5,28 mg cm ²									165		27,5	186,8	14,4					
<hr/>																			
Placebo																			Krull i sar. 2015
Grizeofulv (-) 1,93-1,95 mg cm ²																			
Fenofibrat (-) mg cm ²																			
ID	Naproksen (-)	HPMC E15	40	12,1	GL	3,3	SLS	n/p	n/p	93- 108	60	26,1 -	158 -	13,4 -	n/p	n/p	n/p	Ap 4; 5 g kuglice; 100 ml 5,4 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{80%} 18-28 min	
IR	1,53-1,84 mg cm ²											50,4	302	27,6					
Fenilbutazon (-) 1,65-1,90 mg cm ²																			
Azodikarb- on amid (-) 1,97-2 mg cm ²																			
<hr/>																			
ID	Grizeofulv (nanosusp) (-)	HPMC E15	40	8,74- 10,73	GL	6,7	SLS	n/p	n/p	n/p	60	n/p	n/p	n/p	5	n/p	n/p	Ap 4; 6,5 g kuglice; 100 ml 5,4 mg ml SLS; 16 ml min; Q _{100%} 20 min	(Susa rla i sar. 2013)
IR	1,85-2,31 mg cm ²																		

ID	Teofilin (-)	HPMC PC606	13	15	GL	6	n/p	n/p	119	190							2; 3 g, 900 ml voda	(1) Ap 1; 50 opm; (2) Ap 2; 50 opm; (3) <i>Punch i filter</i> ; 50 opm; (4) Ap 4;	Speer i sar. 2019 b
IR	Teofilin (mikročest)								143	474	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	46 s	1000 ml fosf. puf. pH 6,8	
MR	Teofilin (-)								-	-							27-41 s	(1) Q _{80%} 4 min Q _{80%} 18-290 min (2) Q _{80%} 6 min Q _{80%} 36-379 min (3) Q _{80%} 7 min Q _{80%} 37-318 min (4) Q _{80%} 10 min Q _{80%} 33-242 min	
ID	Telmisartan (+)	PVP K90	1300	12	n/p	n/p	L-arginin	n/p	1	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	7; 4 ml voda	n/p	Birer i Acart ũrk, 2021
IR																	5 s		
3D SSE	Placebo	MD DE6	25,85	8	Sor	5	HEC	n/p	40,5	46,83	30 + P*	1,95-4,40	n/p	n/p	n/p	n/p	2; 3 g; 600 ml pH 6,8; 2,6-41,3 s	n/p	Janig ová i sar. 2022
IR									-	-									

ID IR	Atenolol (+) 4,10-5,60 mg cm ²	HPMC E5 CMC - Na SA	21 n/p 260	4-5 3-4 2,5-3	GL	0,25 - 0,80	Poloks. 188 CA K- acesulf. PG	n/p	54,87 - 104,2	116- 233	n/p	n/p	n/p	n/p	n/p	103 - 1200	6; opm; 10 ml pH 6,8; 13,26- 50,46 s	Ap 2 + disk; 50 opm; 900 ml acetat. puf. pH 4,6; Q _{70-100%} 30 min	Rani i sar. 2021
ID IR	Amlodipin -besilat (+) 0,17 mg cm ²	PUL ns	n/p	5,5	PG	3,3	CP	Asparta m	135, 20	38	5	6,65	124,1 0	97,80	9,28	200	(1) 7; 2 ml voda; (2) 4; 1 kap voda; (1) 51,3 s (2) 28,8 s	Ap 2, 75 opm, 150 ml veštački žaludačni sok pH 1,2 Q _{80%} 30 min	Pezik i sar. 2021 b
2D IR	Paracetam (+) 0,42-0,55 mg cm ²	HPMC PC606	13	15	n/p	n/p	n/p	n/p	18,8 6- 23,3 4	n/p	50	30-55	3-7	n/p	2- 2,50	n/p	6; 60 opm; 2 ml fosf. puf. pH 7,4; T 37 °C; 29-30 s	n/p	Tam i sar. 2021
ID IR	Nitrendipin (-) n/p	HPMC E6 + PVA	13 n/p	5,75	PEG 400	3,1	CCS	n/p	223	n/p	5	8,25	63,50	n/p	2,59	280	1; pH 6,8 24,6 s	Čaše, 100 opm, 30 ml pH 6,8 Q _{100%} 3,5 min	Gand hi i sar. 2021
3D SSE	Diklof-Na (-) 4,28 mg cm ²	MD DE6	25,85	n/p	GL	n/p	TiO ₂	Mentol Sladić Saharoza	190 - 333	220 - 318	50	0,17 - 2,29	49 - 850	2,06 - 107,7	9,6 - 15,1	n/p	1 pH 6,8 35-78 s	Ap 1, 25 opm, 500 ml pH 6,8 Q _{80%} 3 min	Khali d i sar. 2021
EP ID 3DFDM IR	Aripiprazol (-) 0,45-2,9	PVA	n/p	35 35 96,5	GL	n/p	n/p	n/p	9,4 108,3 95,4	n/p	5	6	17,2 89,6 30,3	242,1 30,3 69,7	2,8 10,9 7,9	n/p	4; 4 g; 900 µl voda 1 s; 180 s; 71 s 2; 3 g; 900 ml voda; 1 s; 41,8 s; 43 s	Ap 2 75 opm 1000 ml pH 4,0 Q _{90%} 5 min	Łyszcz zarz i sar. 2021

Metoda izrade: ID – izlivanje disperzije, 2D/3D – štampanje; EP – elektropredenje; ER – ekstruzija rastopa;

IR – trenutno oslobađanje; MR – modifikovano oslobađanje; API – aktivna supstanca; C_s – (+) rastvorljivo; (–) nerastvorljivo; M_m – molekulska masa; M – masa filma; D – debljina filma; JM – Jangov modul; TS – zatezna čvrstina; EB – procenat elongacije; CM – kompleksni modul; FE – izdržljivost na savijanje; SV – sadržaj vlage; DT – vreme dezintegracije/raspadljivost; DISS – brzina oslobađanja aktivne supstance; P – korišćen test probijanja filmova, SLS – Natrijum–laurilsulfat; Span 80 – Sorbitolmonooleat;*

Metoda za ispitivanje raspadljivosti: 1 – Metoda sa standardnom aparaturom za ispitivanje raspadljivosti, 2 – Metoda sa modifikovanom standardnom aparaturom (sa držačima/okvirom), 3 – Metoda sa modifikovanom standardnom aparaturom (sa držačima/okvirom i opterećenjem), 4 – Metoda kapi /okvira za klizanje sa ograničenim volumenom medijuma bez opterećenja, 5 – Metoda kapi /okvira za klizanje sa ograničenim volumenom medijuma sa opterećenjem, 6 – Petri šolja/erlenmajer/staklena vijala (sa agitacijom), 7 – Petri šolja/erlenmajer/staklena vijala (bez agitacije), 8 – Drugo;

Uređaji za ispitivanje brzine oslobađanja: Ap 1 – aparatura sa rotirajućom korpicom, Ap 2 – aparatura sa rotirajućom lopaticom, Ap 4 – protočna ćelija; Q80% – vreme za koje se oslobi više od 80% supstance

Prilog II

Pregled različitih atributa osećaja u ustima od važnosti za razvoj ODF - *in vivo* i *in vitro* pristupi za evaluaciju

Atributi osećaja u ustima	<i>In vivo</i> procena (n - broj ispitanika)	<i>In vitro</i> procena	<i>IVIV</i> korelacija	Literatura
Raspadljivost	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) + <i>in vivo</i> beleženje vremena raspadanja (n=24)	Metoda kapi (uzorak u okviru, 0,2 ml dejonizovane vode (37 °C); krajnja tačka – pad kapljice na osnovu aparata koja se nalazi 1 cm udaljena od uzorka)	Metoda kapi daje rezultate koji su bolje usaglašeni sa <i>in vivo</i> rezultatima	Scarpa i sar. 2018
		Metoda Petri šolje (2 ml dejonizovane vode (37 °C) uz blago mućkanje; krajnja tačka – početak lomljenja)		
	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) + <i>in vivo</i> beleženje vremena raspadanja (n=50)	n/p	n/p	Abdelhakim i sar. 2020
Hrapavost/ peskovitost	Četvorostepena skala (od veoma zadovoljavajućeg do nezadovoljavajućeg) (n=6)	n/p	n/p	Cilurzo i sar. 2008; Fahmy i Badr-Eldin, 2014
	Hrapavost ili glatkoća (n=6)	n/p	n/p	Samprasit i sar. 2017
	Pet ocena (od peskastog i iritirajućeg do veoma glatkog) (n=16)	n/p	n/p	Liew i sar. 2012
	n/p	Mikroskopija sa svetlosnom interferencijom za kvantifikaciju hrapavosti površine (Sa vrednost)	Poređenje Sa vrednosti sa graničnom vrednošću hrapavosti koji jezik detektuje jezika – 200 nm	Łyszczarz i sar. 2020
	Preliminarna ispitivanja sa samo nekoliko ispitanika (n=3)	Mikroskopija atomskih sila za topografsko tumačenje ODF	Maksimalna hrapavost od 5 može se smatrati niskom	Centkowska i sar. 2020
Lepljivost/ adhezivnost	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) (subjektivna procena intenziteta lepljivosti i percepcije lepljivosti) (n=50)	n/p	n/p	Abdelhakim i sar. 2020

	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) (n=24)	Merenje adhezivne sile analizatorom teksture (uzorak je navlažen sa 0,2 ml vode (37 °C); sila od 2,308 N je primenjena na uzorak i održavana 12 sekundi, pre nego što je sonda povučena brzinom od 0,4 mm/s) Merenje adhezivne sile dinamičkom mehaničkom analizom – (uzorak je navlažen sa 0,45 ml vode (37 °C); kleme su spojene i sila od 2,649 N je primenjena na uzorak pre nego što su kleme povučene unapred definisanom brzinom)	Rezultati su bili u skraldu sa <i>in vivo</i> percepcijom lepljivosti (vrednosti ispod 0,01 N/mm ² su prihvatljive)	Scarpa i sar. 2018
	Trostepena skala (dobro, umereno i loše) (n=5)	n/p	n/p	Visser i sar. 2017
	n/p	Merenje bioadhezivne čvrstine (pileća koža navlažena sa 0,1 ml fosfatnog pufera pH 6,75, 0,5 mm/s da dođe u kontakt sa pilećom kožom na 10 s (sila 1 N) i brzina kretanja je fiksirana na 1 mm/s)	n/p	Tedesco i sar. 2016
Mogućnost gutanja/udobnost/lakoća primene	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) (percepcija veličine i debljine ODF nakon primene) (n=24)	n/p	n/p	Scarpa i sar. 2018
	Petostepena hedonistička skala (od izuzetno neudobno do izuzetno udobno) (percepcija veličine i debljine ODF nakon primene i efekat na salivu) (n=50)	n/p	n/p	Abdelhakim i sar. 2020
	Četvorostepena skala (od veoma zadovoljavajućeg do nezadovoljavajućeg) (percepcija lakoće primene, brzog raspadanja i mogućnosti primene bez vode) (n=6)	n/p	n/p	Cilurzo i sar. 2008
	Četvorostepena skala (od veoma zadovoljavajućeg do nezadovoljavajućeg) (percepcija lakoće primene, brzog raspadanja i mogućnosti primene bez vode) (n=6)	n/p	n/p	Fahmy i Badr-Eldin, 2014
	Pet ocena (od veoma lošeg do veoma dobrog) (percepcija prihvatljivosti) (n=16, n=12)	n/p	n/p	Liew i sar. 2016, 2012

Pilog III

Baza eksperimentalnih podataka

Uzorak	API	C _{API} (%)	API _{disp}	Tip polimera	M _m (kDA)	C _{Poli} (%)	SDZ	C _{SDZ} (%)	Plast	C _{Plast} (%)	M (mg)	D (µm)	JM (MPa)	TS (MPa)	EB (%)	CM (MPa)	(s)
S1	/	0	0	MD	15,4	7	CP	0,5	GL	2,5	140	124	23,23	1,62	5,26	n/p	17
S2	/	0	0	MD	15,4	7	NUF	0,5	GL	2,5	140	126	153,93	1,30	3,12	n/p	19
S3	IBU	1,5	2	MD	15,4	7	CP	0,5	GL	2,5	180	221	228,95	1,22	0,98	n/p	27
S4	PAR	1,5	1	MD	15,4	7	CP	0,5	GL	2,5	150	166	1,54	0,08	14,33	n/p	26
S5	IBU	1,5	2	MD	15,4	7	NUF	0,5	GL	2,5	170	219	208,50	0,99	3,89	n/p	25
S6	PAR	1,5	1	MD	15,4	7	NUF	0,5	GL	2,5	160	158	37,76	1,41	7,33	n/p	16
S7	/	0	0	PVA-PEG	45	5	/	0	/	0	91	112	530,00	13,31	28,9	32	36
S8	/	0	0	PVA-PEG	45	5	/	0	GL	0,25	94	115	235,23	10,56	33,8	12	36
S9	/	0	0	PVA-PEG	45	5	/	0	GL	0,5	101	126	142,13	9,14	25,2	105	35
S10	/	0	0	PVA-PEG	45	5	/	0	GL	0,75	101	130	171,95	8,34	22,1	77	34
S11	/	0	0	PVA-PEG	45	5	CCS	0,5	GL	0,25	112	148	335,00	10,82	9,13	88	49
S12	/	0	0	PVA-PEG	45	5	CP	0,5	GL	0,25	122	163	155,65	9,66	22,1	127	56
S13	/	0	0	PVA-PEG	45	5	SSG	0,5	GL	0,25	107	128	177,57	7,24	5,6	180	43
S14	/	0	0	PVA-PEG	45	5	CaS	0,5	GL	0,25	113	129	198,73	7,97	8,9	16	33
S15	IBU	1,5	2	PVA-PEG	45	5	CCS	0,5	GL	0,25	156	264	158,95	4,05	6,2	136	62
S16	IBU	1,5	2	PVA-PEG	45	5	CaS	0,5	GL	0,25	145	211	47,91	1,83	6,63	145	33
S17	CAF	1,5	1	PVA-PEG	45	5	CCS	0,5	GL	0,25	153	216	300,91	5,90	2,35	116	53
S18	/	0	0	PVA-PEG	45	7	/	0	GL	1	102	121	146,25	8,26	21,14	0,73	27
S19	AT	3	1	PVA-PEG	45	7	/	0	GL	1	112	145	296,84	8,78	12,25	2,39	45
S20	CAR	2	1	PVA-PEG	45	7	/	0	GL	1	116,9	197	189,02	2,13	2,91	2,13	34
S21	CAR	2	1	PVA-PEG	45	7	CP	0,5	GL	1	152,9	201	198,72	3,52	3,25	2,87	68
S22	CAR	2	1	PVA-PEG	45	7	CCS	0,5	GL	1	144,6	201	281,03	5,08	3,41	10,62	53
S23	CAR	2	1	PVA-PEG	45	7	SSG	0,5	GL	1	135,4	197	169,02	2,57	2,96	9,77	60
S24	VP	3	1	PVA-PEG	45	7	/	0	GL	1	139,4	180	65,12	2,19	19,83	9,78	44
S25	VP	3	1	PVA-PEG	45	7	/	0	GL	0,5	127,27	165	80,56	4,27	8,5	15,42	34

S26	VP	3	1	PVA-PEG	45	7	CP	0,5	GL	1	142,28	198	90,54	4,58	20,17	10,11	57
S27	/	0	0	HPC	370	5	/	0	/	0	72	102	373,55	7,20	43,3	20	51
S28	/	0	0	HPC	370	5	/	0	GL	0,25	74	105	91,35	5,40	94	15	40
S29	/	0	0	HPC	370	5	/	0	GL	0,5	84	118	7,65	2,70	119,76	24	41
S30	/	0	0	HPC	370	5	/	0	GL	0,75	82	112	4,14	2,30	163,3	16	39
S31	/	0	0	HPC	370	5	CCS	0,5	GL	0,25	97	144	149,23	6,10	68,4	148	67
S32	/	0	0	HPC	370	5	CP	0,5	GL	0,25	91	121	98,71	6,70	86,9	144	65
S33	/	0	0	HPC	370	5	SSG	0,5	GL	0,25	89	126	103,96	7,00	89,4	143	63
S34	/	0	0	HPC	370	5	CaS	0,5	GL	0,25	101	122	52,33	4,20	94,9	47	56
S35	IBU	1,5	2	HPC	370	5	CCS	0,5	GL	0,25	117	358	2,23	0,30	67,4	42	87
S36	IBU	1,5	2	HPC	370	5	CaS	0,5	GL	0,25	105	234	1,00	0,10	99,6	6	59
S37	CAF	1,5	1	HPC	370	5	CCS	0,5	GL	0,25	100	190	320,61	6,80	6,7	82	104
S38	CAF	1,5	1	HPC	370	5	CaS	0,5	GL	0,25	93	190	205,25	4,20	28,2	60	50
S39	/	0	0	HPC	370	7	/	0	GL	1	84	124	2,99	0,43	272,91	0,58	27
S40	CAF	1	2	HPC	370	7	/	0	GL	1	117,5	215	1,15	0,38	210,35	n/p	24
S41	IBU	1	1	HPC	370	7	/	0	GL	1	136,13	225	0,32	0,11	226,23	n/p	27
S42	EN	1	1	HPC	370	7	/	0	GL	1	100,4	178	11,80	3,40	93	n/p	30
S43	/	0	0	HPC	370	7	/	0	GL	1	77,6	152	31,00	3,50	105,7	n/p	28
S44	/	0	0	HPMC	13	5	/	0	GL	0,5	44,6	70	245,08	31,86	6,98	1,37	16
S45	/	0	0	HPMC	13	5	CP	0,5	GL	0,5	55,08	73	161,85	31,87	4,65	3,38	22
S46	/	0	0	HPMC	13	5	CCS	0,5	GL	0,5	56,5	78	193,97	33,62	2,72	2,41	21
S47	/	0	0	HPMC	13	5	SSG	0,5	GL	0,5	50,12	67	187,06	24,93	1,74	2,57	19
S48	/	0	0	HPMC	13	5	/	0	GL	1	58,5	74	134,13	29,47	3,29	4,11	18
S49	/	0	0	HPMC	13	5	CP	0,5	GL	1	53,9	80	92,96	21,63	2,72	4	19
S50	/	0	0	HPMC	13	5	CCS	0,5	GL	1	65,8	88	128,09	26,48	3,99	6,89	22
S51	/	0	0	HPMC	13	5	SSG	0,5	GL	1	49,7	66	100,77	18,95	2,76	3,02	13
S52	/	0	0	HPMC	13	10	/	0	GL	0,5	100,15	143	2073,57	46,9	5,71	11,85	85
S53	/	0	0	HPMC	13	10	CP	0,5	GL	0,5	115,2	144	1886,80	42,59	3,96	15,44	87
S54	/	0	0	HPMC	13	10	CCS	0,5	GL	0,5	118,07	147	2178,88	45,48	2,98	8,4	102
S55	/	0	0	HPMC	13	10	SSG	0,5	GL	0,5	126,83	152	2199,35	47,01	3,98	15,02	99
S56	/	0	0	HPMC	13	10	/	0	GL	1	103,5	141	1646,05	36,46	3,31	6,1	72

S57	/	0	0	HPMC	13	10	CP	0,5	GL	1	122,45	149	1673,00	38,82	4,66	16,64	91
S58	/	0	0	HPMC	13	10	CCS	0,5	GL	1	118,86	146	1881,57	36,06	2,98	14,03	80
S59	/	0	0	HPMC	13	10	SSG	0,5	GL	1	113,82	147	1908,73	37,69	3,89	9,98	102
S60	IBU	1	2	HPMC	13	5	/	0	GL	0,5	60,86	79	115,23	10,26	1,13	2,82	21
S61	IBU	1	2	HPMC	13	5	CP	0,5	GL	0,5	71,95	141	110,94	14,83	1,76	19,52	21
S62	IBU	1	2	HPMC	13	5	CCS	0,5	GL	0,5	68,64	108	122,48	11,46	1,11	1,06	20
S63	IBU	1	2	HPMC	13	5	SSG	0,5	GL	0,5	139,71	108	106,98	9,20	1,33	11,37	22
S64	IBU	1	2	HPMC	13	5	/	0	GL	1	74	136	740,24	7,90	1,31	4,47	14
S65	IBU	1	2	HPMC	13	5	CP	0,5	GL	1	77,6	121	753,31	10,63	1,96	1,12	31
S66	IBU	1	2	HPMC	13	5	CCS	0,5	GL	1	76,1	120	975,31	14,34	2,26	1,92	24
S67	IBU	1	2	HPMC	13	5	SSG	0,5	GL	1	72,6	126	746,62	8,42	1,49	10,24	23
S68	VP	2	1	HPMC	13	5	/	0	GL	1	66,7	79	790,04	20,88	13,86	14,03	17
S69	VP	2	1	HPMC	13	5	CP	0,5	GL	1	81,6	94	1017,20	22,54	4,17	9,94	21
S70	VP	2	1	HPMC	13	5	CCS	0,5	GL	1	89,9	129	1332,33	20,58	2,72	8,24	27
S71	VP	2	1	HPMC	13	5	SSG	0,5	GL	1	83,5	97	999,48	19,80	3,44	7,58	20
S72	/	0	0	SA	400	7	/	0	GL	1	85	78	3498	53,63	2,5	90,35	42
S73	CAR	2	1	SA	400	7	/	0	GL	1	106,91	110	5065,90	50,02	1,09	1,37	50
S74	CAR	2	1	SA	400	7	CP	0,5	GL	1	118	130	5381,15	41,02	0,88	5,82	55
S75	CAR	2	1	SA	400	7	CCS	0,5	GL	1	128,54	130	4894,95	63,71	1,51	1,9	74
S76	CAR	2	1	SA	400	7	SSG	0,5	GL	1	126,28	128	4936,70	49,05	1,11	13,15	21
S77	/	0	0	CMC-Na	260	5	/	0	GL	0,5	72,46	75	4813,50	74,59	1,75	11,25	28
S78	/	0	0	CMC-Na	260	5	CP	0,5	GL	0,5	71,33	79	5001,15	80,27	2,19	0,94	25
S79	/	0	0	CMC-Na	260	5	CCS	0,5	GL	0,5	75,28	88	4642,67	60,49	1,6	0,02	28
S80	/	0	0	CMC-Na	260	5	SSG	0,5	GL	0,5	74,93	81	3055,45	59,94	3,39	3,09	38
S81	/	0	0	CMC-Na	260	5	/	0	GL	1	69,69	75	4986,65	82,33	2,26	12,04	22
S82	/	0	0	CMC-Na	260	5	CP	0,5	GL	1	82,4	91	4599,53	83,27	2,63	6,8	37
S83	/	0	0	CMC-Na	260	5	CCS	0,5	GL	1	84,17	100	3481,80	64,05	1,88	8,08	45
S84	/	0	0	CMC-Na	260	5	SSG	0,5	GL	1	81,45	85	3706,23	67,81	3,01	1	38
S85	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	/	0	GL	0,5	77,75	85	3292,65	25,91	4,24	8,91	38
S86	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	CP	0,5	GL	0,5	92,5	93	3042,43	36,30	1,21	1,33	44
S87	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	CCS	0,5	GL	0,5	83,63	92	3850,40	58,73	1,87	1,01	36

S88	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	SSG	0,5	GL	0,5	88,14	94	3188,93	21,50	0,68	42,71	52
S89	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	/	0	GL	1	93,13	84	2371,58	39,38	2,33	1,25	43
S90	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	CP	0,5	GL	1	98,69	98	2503,83	39,54	1,66	1,54	46
S91	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	CCS	0,5	GL	1	90,91	99	2545,64	37,21	1,68	1,3	41
S92	CAF	1	1	CMC-Na	260	5	SSG	0,5	GL	1	91,3	95	2507,35	26,14	1,01	2,39	39
S93	/	0	0	PEO N10	100	7	/	0	GL	1	79,02	133	115,94	1,21	1,26	n/p	10
S94	/	0	0	PEO N10	100	7	CP	0,5	GL	1	90,19	138	124,65	1,35	1,49	n/p	7
S95	/	0	0	PEO N10	100	7	CCS	0,5	GL	1	85,28	148	150,91	1,01	0,91	n/p	7
S96	/	0	0	PEO N10	100	7	SSG	0,5	GL	1	88,25	149	57,81	0,44	0,97	n/p	6
S97	/	0	0	PEO N80	200	7	/	0	GL	1	74,04	118	131,49	0,76	1,15	n/p	4
S98	/	0	0	PEO N80	200	7	CP	0,5	GL	1	77,22	144	149,97	1,47	1,58	n/p	7
S99	/	0	0	PEO N80	200	7	CCS	0,5	GL	1	53,85	96	231,91	2,30	1,63	n/p	3
S100	/	0	0	PEO N80	200	7	SSG	0,5	GL	1	80,6	144	92,40	0,78	1,44	n/p	7

API – aktivna supstanca; C_{API} – koncentracija aktivne supstance; API_{disp} – aktivna supstanca rastvorena (1) ili suspendovana (2); M_m – molekulska masa; C_{Poli} – koncentracija polimera; SDZ – superdezintegrator; C_{SDZ} – koncentracija superdezintegratora; Plast – plastifikator; C_{Plast} – koncentracija plastifikatora; M – masa filma; D – debljina filma; JM – Jangov modul; TS – zatezna čvrstina; EB – procenat elongacije; CM – kompleksni modul; – vreme dezintegracije/raspadljivost