

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА  
КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, одржаној 11.07.2024. године, одлука број 1650/2, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. Эрне Турковић, под насловом **Испитивање утицаја поступка израде и фактора формулације на критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова – могућност примене напредне анализе података у фармацеутско-технолошкој карактеризацији лекова.**

**Ментор**

др сц. Јелена Паројчић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

**Чланови комисије**

др сц. Драгана Васиљевић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

др сц. Светлана Ибрић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

др сц. Франц Вречер, редовни професор у пензији, Универзитет у Љубљани - Фармацеутски факултет

Чланови именоване комисије прегледали су приложену докторску дисертацију и подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Докторска дисертација под називом **Испитивање утицаја поступка израде и фактора формулације на критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова – могућност примене напредне анализе података у фармацеутско-технолошкој карактеризацији лекова** садржи следећа поглавља: 1. Увод, 2. Циљ, 3. Материјал и методе, 4. Резултати и дискусија, 5. Закључак и 6. Литература. Докторска дисертација укључује сажетак на српском и енглеском језику, као и одговарајуће прилоге: Списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, Кратка биографија кандидата, и потписане изјаве кандидата о ауторству, истовестности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације (лиценца СС BY-NC-ND).

Дисертација је написана на укупно 173 стране (почевши од Увода, закључно са прилозима) јасним и прегледним стилем и садржи 20 табела, 66 слике/графичка приказа и 272 литературна навода цитирана харвардским стилем.

**Увод** садржи преглед савремених литературних података о примени, методама израде и карактеризације орално-дисперзибилних филмова (ОДФ) као релативно новог

фармацеутског облика лека са побољшаном прихватљивошћу за пацијенте. У оквиру поглавља 1.2. описане су различите методе које се могу користити за израду ОДФ: изливање дисперзије, електропредење, екструзија растопа, 2Д и 3Д штампање уз сажетак најзначајнијих резултата објављених у литератури и приказ активних и помоћних супстанци које се користе у формулацији ОДФ са нагласком на избор и карактеристике одговарајућих полимера за формирање филмова. У оквиру поглавља 1.3. приказани су и продискутовани различити приступи и постојећи изазови у карактеризацији ОДФ као фармацеутског облика лека. У оквиру поглавља 1.4. наведени су основни принципи примене напредне анализе података, уз приказ најчешће коришћених техника које се могу користити с циљем стицања увида у сложене ефекте фактора формулације и поступка израде од којих зависе критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова.

**Циљ истраживања** је јасно дефинисан у виду општег и специфичних циљева који су усмерени на испитивање утицаја састава формулације на механичка својства и брзину дезинтеграције орално-дисперзибилних филмова добијених различитим методама израде, као и испитивање могућности предвиђања утицаја испитиваних фактора на критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова, применом савремених техника за напредну анализу података.

У оквиру **Експерименталног дела** дат је преглед коришћених материјала и метода, праћен детаљним приказом и дискусијом добијених резултата. У оквиру прве фазе истраживања испитан је утицај поступка израде на карактеристике филмова израђених применом различитих полимера за формирање филмова, без или уз додаток супердезинтегратора и кофеина, као модел активне супстанце. У оквиру друге фазе истраживања, методом изливања дисперзије израђени су филмови који су садржали различите полимере за формирање филма или комбинацију полимера, уз додаток супердезинтегратора, различитих концентрација пластификатора и изабраних модел лековитих супстанци (атенолол, еналаприл, ибупрофен, карведилол, кофеин, парацетамол и верапамил). Експериментално израђени и испитани узорци, као и резултати детаљне претраге литературних података искоришћени су за формирање две базе података које су анализирани применом метода напредне анализе података. Резултати и дискусија приказани су у оквиру четири потпоглавља која се односе на: евалуацију утицаја методе израде и избора полимера на карактеристике орално-дисперзибилних филмова (поглавље 4.1); свеобухватну евалуацију утицаја различитих фактора формулације на карактеристике орално-дисперзибилних филмова израђених методом изливања дисперзије (поглавље 4.2); формирање и напредна анализа Базе литературних података (поглавље 4.3) и Базе експерименталних података (поглавље 4.4). Резултати су представљени прегледно и систематично и детаљно продискутовани уз реферисање на доступне литературне податке. С циљем визуелизације добијених резултата и упоредне процене испитиваних узорака, конструисани су одговарајући графички прикази.

У оквиру поглавља **Закључак** наведени су најзначајнији налази и одговарајући закључци који произилазе из резултата истраживања и који су у складу са постављеним циљевима рада.

Детаљан приказ формираних база података коришћених за напредну анализу дат је као прилог раду. Прилог I представља База литературних података; Прилог II представља преглед различитих атрибута осећаја у устима од важности за развој ОДФ - *in vivo* и *in vitro* приступи за евалуацију; Прилог III представља детаљна База експерименталних података.

## Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Резултати спроведених истраживања пружају увид и практично искуство које се односи на предности и недостатке примене различитих метода израде орално-дисперзибилних филмова као релативно новог фармацеутског облика лека, и утицај различитих полимера за формирање филма, са или без додатка изабраних модел активних и помоћних супстанци на критична својства квалитета ОДФ. Такође, спроведена је свеобухватна претрага и напредна анализа базе података формиране на основу резултата истраживања других истраживачких група. У првој фази истраживања, разматран је утицај поступка израде на карактеристике ОДФ израђених применом хидроксипропилцелулозе, поливинилалкохол-полиетиленгликол кополимера, натријум-алгината и малтодекстрина као полимера за формирање филма, појединачно или у комбинацији, без и уз додатак кофеина као модел активне супстанце. Поред најшире примењиваног поступка изливања дисперзије, испитана је и могућност израде филмова методом 2Д и 3Д штампања. Као савремена метода 3Д штампања примењена је техника екструзије получврстог материјала (енгл. *semisolid extrusion, SSE*). Као носачи за 2Д штампање лекова су, поред полимерних филмова израђених методом изливања дисперзије, коришћени и различити типови комерцијално доступних јестивих папира. Израђени узорци су детаљно окарактерисани у погледу уједначености масе и изгледа, порозитета, морфологије површине, унутрашње структуре, садржаја воде, распадљивости и механичких карактеристика. С циљем процене фактора од којих зависе критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова, спроведена је анализа главних компоненти која је указала на значај поступка израде, с обзиром да су филмови израђени применом различитих метода сврстани у различите кластере са препознатљивим особинама. Добијени резултати су показали да се у зависности од примењене методе израде и избора полимера могу израдити филмови различитих карактеристика. Маса филмова варирала је од 8,4 mg, код танких филмова израђених са малтодекстрином, до 57,1 mg код узорка израђеног са хидроксипропилцелулозом уз додатак натријум-алгината и кофеина као модел активне супстанце. Распадљивост узорака варирала је од 3,5 s код танких филмова израђених са малтодекстрином методом изливања дисперзије до скоро 300 s код филмова израђених методом 3Д штампања који су садржали хидроксипропилцелулозу, уз додатак натријум-алгината или малтодекстрина. Додатак диспергованих полимера (поливинилалкохол-полиетиленгликол кополимера, натријум-алгината или малтодекстрина) резултирао је продуженим временом распадања филмова без обзира на примењену методу израде. Међутим, узорци који су садржали малтодекстрин као полимер за формирање филма нису се могли користити као носачи за 2Д штампање јер је долазило до брзог распадања филма при контакту са течном фазом, дисперзијом за штампање. Дисперзије малтодекстрина и полиетиленгликол-поливинилалкохол кополимера нису била погодне за 3Д штампање методом екструзије получврстог материјала. Испитивања механичких карактеристика показала су да филмови са натријум-алгинатом имају највеће вредности затезне чврстине, Јанговог и комплексног модула, што их чини кртим и мање погодним за руковање. Филмови са хидроксипропилцелулозом окарактерисани су високим вредностима процента елонгације и нижим вредностима Јанговог модула, што указује на њихову флексибилност. Изливање дисперзије препознато је као једноставан поступак који омогућава релативно брзу израду великог броја филмова, уз могућност постизања различитих механичких карактеристика и кратког времена дезинтеграције у складу са циљним профилем квалитета лека.

У складу са налазима прве фазе истраживања, као погодна метода за израду орално-дисперзибилних филмова изабрана је метода изливања дисперзије, која је примењена у

даљим истраживањима утицаја фактора формулације на карактеристике ОДФ. У оквиру друге фазе истраживања израђено је додатних 77 узорака уз варирање врсте и концентрације полимера за формирање филма, додатног диспергованог полимера, пластификатора, супердезинтегратора и модел активних супстанци. Израђени узорци су детаљно окарактерисани и спроведена је њихова упоредна анализа. Добијени резултати су показали да се у зависности од избора основног полимера и додатног, диспергованог, полимера могу постићи различити циљеви у развоју формулације ОДФ. Вредности испитиваних параметара су значајно варирали у оквиру испитиване серије узорака. Маса филмова била је у распону од 44 mg за плацебо филмове са 5% хипромелозе до 180 mg за филмове са малтодекстрином који су садржали ибупрофен и кросповидон, при чему је вредност медијане била 82 mg. Филмови са малтодекстрином и поливинилалкохол-полиетиленгликол кополимером имали су већу просечну масу у поређењу са осталим филмовима. Дебљина филмова је била у распону од 66  $\mu\text{m}$  за узорке са натријум-карбоксиметилцелулозом до 225  $\mu\text{m}$  за филмове са хидроксипропилцелулозом и ибупрофеном, при чему је вредност медијане била 124  $\mu\text{m}$ . Највеће вредности затезне чврстине показали су филмови са натријум-карбоксиметилцелулозом и натријум-алгинатом, док су најниже вредности забележене код филмова са хидроксипропилцелулозом и малтодекстрином. Додатак активне супстанце генерално је доводио до смањења затезне чврстине филмова. Филмови са хидроксипропилцелулозом показали су висок проценат елонгације (преко 250%), што указује на велику склоност ка растезању, док су филмови са поливинилалкохол-полиетиленгликол кополимером окарактерисани знатно мањим вредностима процента елонгације (до 50%). Додатак активне супстанце је код већине узорака довео до смањења процента елонгације. Филмови са натријум-карбоксиметилцелулозом и натријум-алгинатом имали су највеће вредности Јанговог модула, што указује на њихову кртост. Додатак активне супстанце није значајно мењао вредности Јанговог модула код филмова са хидроксипропилцелулозом, док је код филмова са натријум-карбоксиметилцелулозом вредност овог параметра била мања код узорака којима је додата активна супстанца. Распадљивост узорака варирали су у распону од 3 s (код узорака са полиетиленоксидом, PEO N80, уз додатак кроскармелозе-натријум) до 102 s (код узорака са хипромелозом уз додатак натријум-скробгликолата или кроскармелозе-натријум), при чему је вредност медијане била 27 s. Филмови у којима је активна супстанца била суспендована су, генерално, показали краће време дезинтеграције у односу на филмове са раствореном активном супстанцом. Додатак супердезинтегратора није остварио ефекат скраћивања времена дезинтеграције филмова, напротив, време дезинтеграције је, генерално, било продужено додатком супердезинтегратора.

Имајући у виду варијабилност добијених резултата који указују на бројне и сложене утицаје различитих фактора формулације и њихове потенцијалне интеракције, с циљем идентификације и евалуације фактора који утичу на критична својства квалитета ОДФ и развоја модела за њихово предвиђање, формиране су База литературних података и База експерименталних података и спроведена њихова анализа применом метода напредне анализе података. Кластеровањем података било је могуће идентификовати критеријуме (одговарајући параметар и његова вредност) од којих зависе карактеристике испитиваних узорака. Анализом значајности атрибута за различите моделе, идентификовани су кључни фактори који утичу на механичка својства ОДФ: (1) тип полимера као најважнији атрибут од кога зависи проценат елонгације; (2) концентрација активне супстанце као значајан атрибут за предвиђање Јанговог модула; (3) концентрација полимера и пластификатора које имају значајан утицај на комплексни модул и проценат елонгације и (4) молекулска маса коришћеног полимера.

Као најпогоднија метода препозната је метода Случајних шума (енгл. *Random forest*) која је успешно примењена на обе базе података. Иако су алгоритми Случајних шума и Потпорних вектора (енгл. *Support vector machine*) релативно једноставни у поређењу са сложеним алгоритмима Вишеслојних вештачких неуронских мрежа (енгл. *Multi-layer artificial neural network*), они могу пружити драгоцене информације током раних фаза развоја формулације. Ови алгоритми посебно су корисни при избору одговарајућих полимера, који су кључни за постизање жељених механичких карактеристика филмова. С друге стране, алгоритми Вишеслојних вештачких неуронских мрежа пружају значајне предности када је у питању евалуација већих и униформно структурираних база података, али је временски оквир потребан за изградњу ових модела далеко већи, у односу на друга два алгоритма.

## **В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ**

Због бројних предности у терапији и побољшаној адхеренци код различитих, вулнерабилних група пацијената који имају проблеме са гутањем, орално-дисперзибилни филмови су препознати као погодан фармацеутски облик који привлачи велику пажњу истраживача, како у академском окружењу, тако и у фармацеутској индустрији, о чему сведочи велики број публикација објављен у току последњих неколико година. Велики број истраживања усмерен је ка развоју различитих метода за израду орално-дисперзибилних филмова (Elbl и сар. 2023; Khalid и сар. 2021; Łyszczarz и сар. 2021; Musazzi и сар. 2020; Rodríguez-Pombo и сар. 2024; Seoane-Viañoа и сар. 2021). Резултати истраживања спроведених у оквиру ове докторске дисертације у сагласности су са резултатима других аутора који указују на значајан утицај примењеног поступка израде на карактеристике ОДФ, као и предности и недостатке различитих метода.

Избор оптималних полимера за формирање филма и осталих ексципијенаса од којих зависе механичке карактеристике и распадљивост ОДФ су такође предмет интензивног истраживачког рада (Cupone и сар. 2022; Da Silva и сар. 2023; El-Bary и сар. 2019; Kim и сар. 2020; Kittipongpatana и сар. 2022; Musazzi и сар. 2018; Olechno и сар. 2021; Pezik и сар. 2021; Wei и сар. 2023; Yin и сар. 2024). Новија истраживања усмерена су на могућност примене супердезинтегратора и других приступа за постизање брзе дезинтеграције, уз задовољавајуће механичке карактеристике ОДФ и повећање капацитета за инкорпорирање различитих активних супстанци (Onuki и сар. 2018; Steiner и сар. 2019; Steiner и сар. 2022; Takeuchi и сар. 2019; Vlad и сар. 2023). У оквиру ове докторске дисертације испитана је могућност примене различитих полимера и њихових комбинација с циљем оптимизације механичких карактеристика ОДФ. Показано је да додатак супердезинтегратора може допринети оптимизацији механичких карактеристика филмова, али не и повећању брзине распадања, што је у складу са резултатима других истраживачких група.

Утицај карактеристика материјала који улазе у састав ОДФ и поступка израде на њихове фармацеутско-технолошке и биофармацеутске карактеристике је сложен, најчешће нелинеаран и предмет је бројних истраживања, како би се дошло до сазнања која би омогућила моделовање и предвиђање карактеристика препарата у зависности од састава формулације и примењеног поступка израде (Borges и сар. 2016; Gupta и сар. 2021; He и сар. 2021). Савремене технике за напредну анализу података омогућавају екстракцију одређених, претходно непознатих и потенцијално значајних информација из великих база података, њихово класификовање и предвиђање. Ови приступи још

увек нису широко заступљени у фармацеутској технологији иако се очекује да могу значајно допринети развоју и оптимизацији формулације и процеса производње (Vora и сар. 2023). Резултати спроведених истраживања указују на могућност примене напредне анализе података за идентификацију фактора који утичу на критична својства квалитета ОДФ и развој модела за предвиђање који омогућавају развој нових производа у краћем времену из уз смањену потрошњу материјалних ресурса.

## Литература

Borges A, Silva C, Coelho J, Simões S. 2016. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(2): 237-245

Cupone I.E, Sansone A, Marra F, Gior, A.M, Jannini E.A. 2022. Orodispersible film (ODF) platform based on maltodextrin for therapeutical applications. *Pharmaceutics* 14 (10): 2011.

Da Silva P, Colucci L. A, da Silva L. L, Molina C, Duque M. D, Rodrigues L. N. C. 2023. Mechanical, optical, and physicochemical properties of HPMC-based doxazosin mesylate orodispersible films, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 59 e21114

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 (11): 1751–1769.

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(2): 714

Gupta M, Kumar T, Gowda D, Rosenholm J. 2021 Orodispersible films: Conception to quality by design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 178: 113983.

He M, Zhu L, Yang N, Li H, Yang, Q, 2021. Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(604): 120759.

Khalid GM, 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(4): 636-644.

Kim S.K, Cho D.H, Kweon D.K, Jang E.H, Hong J.Y, 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.

Kittipongpatana O, Trisopon K, Wattanaarsakit P, Kittipongpatana N. 2022. Fabrication and Characterization of Orodispersible Composite Film from Hydroxypropylmethyl Cellulose-Crosslinked Carboxymethyl Rice Starch. *Membranes*. 12(6): 594.

Łyszczarz E, Brniak W, Szafraniec-Szcześny 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(8): 1122.

Musazzi, U.M., Selmin, F., Franzé, S., Gennari, C.G.M., Rocco, P., Minghetti, P., Cilurzo, F., 2018. Poly(methyl methacrylate) salt as film forming material to design orodispersible films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115: 37–42.

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: 118963

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(17): 4872.

- Onuki Y, Kosugi A, Hamaguchi M, Marumo Y, Kumada S, Hirai D, Ikeda J, 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.
- 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: 105597
- Rodríguez-Pombo L, Carou-Senra P, Rodríguez-Martínez E, Januskaite P, Rial C, Félix P, Alvarez-Lorenzo C, Basit A.W, Goyanes A. 2024. Customizable orodispersible films: Inkjet Printing and data matrix encoding for personalized hydrocortisone dosing. *International Journal of Pharmaceutics*, 655: 124005.
- 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.
- Steiner D, Finke J.H, Kwade A. 2019. SOFTs – Structured orodispersible film templates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 137: 209–217.
- Steiner D, Tidau M, Finke J.H. 2022. Embedding of Poorly Water-Soluble Drugs in Orodispersible Films—Comparison of Five Formulation Strategies. *Pharmaceutics*, 15(1): 17
- 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: 101310.
- Vlad R, Pintea A, Coaicea M, Antonoaea P, Rédei E, Todoran N, Ciurba A. 2023. Preparation and Evaluation of Caffeine Orodispersible Films: The Influence of Hydrotropic Substances and Film-Forming Agent Concentration on Film Properties. *Polymers*, 15 (9): 2034.
- 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 (7): 1916.
- 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.
- 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*, 95: 105548.

## **Г. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

### **Радови у часописима међународног значаја (M21)**

1. **Turković, E.** Vasiljević, I, Parojčić, J. 2024. A comprehensive assessment of machine learning algorithms for enhanced characterization and prediction in orodispersible film development. *International Journal of Pharmaceutics*, 658: 124188. **IF (2023) = 5,6; Pharmacology & Pharmacy (37/274) M21**
2. **Turković, E.** Vasiljević, I, Drašković, M, Parojčić, J. 2022. Orodispersible films - Pharmaceutical development for improved performance: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75: 103708. **IF (2022) = 4,7; Pharmacology & Pharmacy (75/278) M21**

3. **Turković, E.** Vasiljević, I, Drašković, M, Parojčić, J. 2021. An Investigation into mechanical properties and printability of potential substrates for inkjet printing of orodispersible films. *Pharmaceutics*, 13(4): 468. **IF (2021) = 7,2; Pharmacology & Pharmacy (30/279) M21**

#### **Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33)**

1. **Turković, E.** Velkoska, E, Nančeva, A.M, Vasiljević, I, Goračinova, K, Parojčić, J. An investigation into applicability of sodium carboxymethylcellulose and sodium alginate as film-forming agents for semi-solid 3D printing. *Proceedings of the 14<sup>th</sup> CESPT. Ohrid, North Macedonia, 28<sup>th</sup>–30<sup>th</sup> September 2023. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 2023, 69(3), 291–292.*
2. **Turković, E.** Vasiljević, I, Parojčić, J. Application of the Gradient boosted tree approach for thin film classification based on disintegration time. *Proceedings of the 14<sup>th</sup> CESPT. Ohrid, North Macedonia, 28<sup>th</sup>–30<sup>th</sup> September 2023. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 2023, 69(3), 113–114.*
3. **Turković, E.** Vasiljević, I, Vasiljević, D, Ibrić, S, Parojčić, J. Application of support vector machine learning for orodispersible films disintegration time prediction. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences. Ljubljana, Slovenia, 15<sup>th</sup>–17<sup>th</sup> September 2022. P49, 239–240.*

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

1. **Turković, E.** Parojčić, J. An investigation into relationship between thin films mechanical, rheological properties. *IV Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology, Regulatory Science. Szeged, Hungary, 19<sup>th</sup>–21<sup>st</sup> January 2021.*
2. **Turković, E.** Parojčić, J. Application of artificial neural network analysis in understanding critical material properties governing orodispersible film disintegration. *III Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology, Regulatory Science. Szeged, Hungary, 20<sup>th</sup>–22<sup>nd</sup> January 2021.*
3. **Turković, E.** Vasiljević, I, Drašković, M, Parojčić, J. Applicability of decision tree as predictive modelling approach for orodispersible film formulation development. *Proceedings of the 2020 Controlled Release Society, Virtual Annual Meeting, 29<sup>th</sup> June–2<sup>nd</sup> July 2020.*
4. **Turković, E.** Drašković, M, Parojčić, J. Inkjet printing of verapamil hydrochloride oral strips for pediatrics use. *First International Paediatric Scientific Practical Conference. Varna, Bulgaria. 14<sup>th</sup>–16<sup>th</sup> March, 2019.*

#### **Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)**

1. **Turković, E.** Vasiljević, I, Vasiljević, D, Parojčić, J. An investigation into the effects of preparation methods and composition on thin film critical quality attributes. *Proceedings of the 8<sup>th</sup> Serbian Congress of Pharmacy with international participation. Belgrade, Serbia, 12<sup>th</sup>–15<sup>th</sup> October 2022. Arhiv za farmaciju, 72(4), 422–423.*
2. **Turković, E.** Vasiljević, I, Parojčić, J. Reprocessing waste materials to produce film-forming polymers for pharmaceutical oral films – review. *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Scientific symposium SFUS. Belgrade, Serbia, 28<sup>th</sup> October 2021. Arhiv za farmaciju, 71(5), 76–79.*

## Д. ЗАКЉУЧАК - ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу детаљне анализе приложене докторске дисертације, чланови Комисије закључују да приказани резултати, дискусија и закључци представљају значајан допринос у области развоја и карактеризације орално-дисперзибилних филмова као релативно новог фармацеутског облика лека. У оквиру истраживања је испитан утицај различитих поступака израде, као и врсте и концентрације полимера за формирање филма, додатих фармацеутских активних и помоћних супстанци (пластификатора, супердезинтегратора) на механичке карактеристике и распадљивост који су препознати као критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова. С циљем увида у сложене односе између фактора формулације и поступка израде и њиховог утицаја на критична својства квалитета ОДФ, спроведена је опсежна претрага и критичка анализа доступних литературних података и формирана База литературних података која је обухватила више од 900 узорака преузетих из литературе. Експериментални резултати искоришћени су за формирање Базе експерименталних података која је обухватила 100 узорака ОДФ израђених методом изливања дисперзије који су детаљно окарактерисани у погледу механичких карактеристика и распадљивости. Применом напредне анализе података показано је да је могуће моделовати сложене односе и интеракције између испитиваних фактора и карактеристика узорака. Као најзначајнији атрибут у Бази литературних података идентификована је распадљивост, док су у оквиру Базе експерименталних података највећи значај имале механичке карактеристике (процент елонгације, Јангов и комплексни модул). Модел развијен применом алгорита Случајних шума показао је највећи потенцијал за предвиђање карактеристика ОДФ. Резултати спроведених истраживања доприносе даљем раду на развоју и оптимизацији формулација и широј примени орално-дисперзибилних филмова као фармацеутских облика са побољшаним перформансама и прихватљивошћу од стране пацијената.

## Ђ. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу *Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду* и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације:

**Испитивање утицаја поступка израде и фактора формулације на критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова – могућност примене напредне анализе података у фармацеутско-технолошкој карактеризацији лекова**, кандидата магистра фармације Ерне Турковић, утврђено подударане текста износи 3%.

Овај степен подударности последица је цитата личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општим места и података, што је у складу са чланом 9. *Правилника*.

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

## **Е. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На основу прегледа докторске дисертације маг. фарм. Эрне Турковић под називом **Испитивање утицаја поступка израде и фактора формулације на критична својства квалитета орално-дисперзибилних филмова – могућност примене напредне анализе података у фармацеутско-технолошкој карактеризацији лекова**, Комисија закључује да је кандидаткиња испунила постављене циљеве и да резултати приказани у дисертацији представљају оригиналан и значајан научни допринос, што је потврђено њиховим објављивањем у три рада у врхунским међународним часописима. Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију маг. фарм. Эрне Турковић и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај о завршеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду, ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације маг. фарм. Эрне Турковић.

23.08.2024.

Чланови Комисије

---

Др сц. Драгана Васиљевић, редовни професор  
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

---

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

---

Др сц. Франц Вречер, редовни професор у пензији  
Универзитет у Љубљани - Фармацеутски факултет