

Факултет Фармацеутски
01 бр.509/1-1

(Број захтева)
05.03.2026.

(Датум)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
Веће научних области
медицинских наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

Интегрисани *in vitro–in silico* приступ биофармацеутској карактеризацији и развоју таблета са
арипипразолом

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ

Фармацеутска технологија

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Александра, Борис, Крстевска

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Фармацеутски факултет Универзитета „Св. Ђирило и Методије“, Скопље, магистар фармације

3. Година завршетка претходног нивоа студија: 2018.

4. Година уписа на докторске студије: 2021/2022.

5. Назив студијског програма докторских студија: ДАС-Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: проф. др Сандра Цвијић

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Krstevska A, Nedelkov I, Petrović M, Ivković B, Dobričić V, **Cvijić S**. Simulation-guided dissolution testing: Coupling DDDPlus™ and GastroPlus® to predict aripiprazole oral bioperformance. *JDDST* 2026;115(part I): 107621. doi:10.1016/j.jddst.2025.107621
2. Enzama H, **Cvijić S**, Kiptoo J, Grasela TH, Mukonzo J, Haworth IS. Physiologically based pharmacokinetic modeling of hydroxyurea: Implications for dose adjustment in patients with renal insufficiency. *J Pharm Sci.* 2025;114(11):104004. doi:10.1016/j.xphs.2025.104004
3. Porat D, Dukhno O, **Cvijić S**, Dahan A. Physiologically based pharmacokinetic modeling for predicting drug levels after bariatric surgery: Vardenafil exposure before vs. after gastric sleeve/bypass. *Biomolecules.* 2025;15(7):975. doi:10.3390/biom15070975
4. Krstevska A, Đuriš J, Ibrić S, **Cvijić S**. In-Depth analysis of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling utilization in different application fields using text mining tools. *Pharmaceutics.* 2023;15(1):107. doi:10.3390/pharmaceutics15010107
5. Shi C, Ignjatović J, Wang J, Guo Y, Zhang L, **Cvijić S**, Cun D, Yang M. Evaluating the pharmacokinetics of intrapulmonary administered ciprofloxacin solution for respiratory infections using in vivo and in silico PBPK rat model studies. *Chinese Chem Lett.* 2023; 34(1):107463. doi:10.1016/j.ccllet.2022.04.061

Обавештавамо вас да је Наставно-научно Веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 22.01.2026. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450
01 број 509/1
05.03.2026. године

На основу члана 94. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 05.03.2026. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата **маг. фарм. Александре Крстевске** и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Интегрисани *in vitro-in silico* приступ биофармацеутској карактеризацији и развоју таблета са арипипразолом“

и упућује Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава израду докторске дисертације.

Ментор:

1. Др сц. Сандра Цвијић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)

Одлуку доставити: именованој, Универзитету, декану, ментору, продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања, председнику комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф др. Биљани Антонијевић), пословном секретару и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац
Станојевић

НАСТАВНО -НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ - ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

На основу члана 28. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду, на седници одржаној 22. јануара 2026. године донело је одлуку број 93/2 о именовану Комисије за оцену испуњености услова кандидата магистра фармације Александре Крстевске и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом:

“Интегрисани *in vitro–in silico* приступ биофармацеутској карактеризацији и развоју таблета са арипипразолом”

Након увида у достављену документацију, Комисија У саставу:

1. Др сц. Јелена Ђуриш, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: фармацеутска технологија)
2. Др сц. Бранка Ивковић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (ужа научна област: фармацеутска хемија)
3. Др сц. Марија Богатај, редовни професор, Универзитет у Љубљани – Фармацеутски факултет (ужа научна област: биофармација)

подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија кандидата

Александра Крстевска рођена је 10.07.1994. године у Скопљу, Северна Македонија. Основну школу „Невена Георгиева-Дуња“ завршила је 2008. године, а гимназију „Јосип Броз-Тито“, општи смер, 2013. године. Фармацеутски факултет Универзитета „Св. Кирил и Методије“ у Скопљу уписала је школске 2013/2014. године, а дипломирала 13.08.2018. године са општим успехом 8,61 и оценом 10 на дипломском испиту.

Докторске академске студије из фармацеутске технологије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписала је школске 2021/2022. године. У децембру 2024. године добила је Годишњу награду за најбољег студента докторских академских студија. У периоду октобар–новембар 2025. године, била је на истраживачком боравку на Фармацеутском факултету Универзитета у Љубљани, Катедри за биофармацију и фармакокинетику, реализованом у оквиру СЕЕРУС мреже.

Од децембра 2018. године запослена је у фармацеутској компанији Алкалоид АД Скопље, у Институту за истраживање и развој, као специјалиста за регулаторне послове у одељењу Физибилити.

До сада је објавила два рада у часописима међународног значаја категорије M21a и пет саопштења на међународним научним скуповима.

Б. Списак објављених научних радова и саопштења:

Радови у међународним часописима са *SCI* листе:

1. **Krstevska A**, Nedelkov I, Petrović M, Ivković B, Dobričić V, Cvijić S. Simulation-guided dissolution testing: Coupling DDDPlus™ and GastroPlus® to predict aripiprazole oral bioperformance. *J Drug Deliv Sci Tech.* 2026;115(1):107621. DOI:10.1016/j.jddst.2025.107621 (**M21a; IF5₂₀₂₄=5,2**; 48/344 у категорији *Pharmacology & Pharmacy*)

2. **Krstevska A**, Đuriš J, Ibrić S, Cvijic S. In-depth analysis of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling utilization in different application fields using text mining tools. *Pharmaceutics*. 2022;15(1):107. DOI:10.3390/pharmaceutics15010107 (**M21a**; **IF5₂₀₂₂=6,0**; 39/347 у категорији *Pharmacology & Pharmacy*)

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

1. **Krstevska A**, Ivković B, Ibrić S, Đuriš J, Cvijić S. Use of in silico tools to support the development of biopredictive in vitro dissolution testing of weakly basic antipsychotic drug. 5th European Conference on Pharmaceutics. 24-25 March 2025, Porto, Portugal.
2. **Krstevska A**, Ivković B, Cvijić S. Contemporary approach to characterize in vitro dissolution behavior of a weakly basic antipsychotic drug. VII Symposium of Young researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Sciences. 29-30 January 2025, Szeged, Hungary.
3. **Krstevska A**, Đuriš J, Ibrić S, Cvijić S. A text mining study on the utility of physiologically based pharmacokinetic/biopharmaceutics modelling (PBPK/PBBM) in formulation development. 14th Central European Pharmaceutical Technology Symposium. 28-30 September 2023, Ohrid, North Macedonia.
4. **Krstevska A**, Nedelkov I, Petrović M, Ibrić S, Cvijić S. In silico assessment of intestinal precipitation: case study of a poorly soluble, weakly basic compound. 14th Central European Pharmaceutical Technology Symposium. 28-30 September 2023, Ohrid, North Macedonia.
5. **Krstevska A**, Ibrić S, Cvijić S. Physiologically based in silico modeling of a model BCS class II antipsychotic drug following oral administration. 7th Congress of Pharmacy of Republic of North Macedonia. 5-9 October 2022, Ohrid, North Macedonia.

В. Образложење теме докторске дисертације

1. Научна област

Фармацеутска технологија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања предложене докторске дисертације обухвата примену интегрисаног *in vitro–in silico* приступа у циљу свеобухватне биофармацеутске карактеризације модел супстанце арипипразола и препарата за (пер)оралну примену са овом супстанцом, као и развој и карактеризацију орално-дисперзибилних таблета (ОДТ) арипипразола добијених поступком директне компресије.

Истраживање је конципирано као вишефазни, систематски приступ који повезује лабораторијска испитивања и компјутерски подржано физиолошки засновано биофармацеутско моделовање (*Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling, PBBM*). Најпре ће бити спроведена детаљна *in vitro* испитивања биофармацеутских особина арипипразола, као и испитивање брзине растварања арипипразола у условима који симулирају физиолошке услове гастроинтестиналног тракта. Посебна пажња биће посвећена карактеризацији понашања супстанце у условима који симулирају прелазак из желуца у танко црево, односно условима у којима може доћи до појаве презасићења и преципитације, а што последично може утицати на обим апсорпције дате супстанце. У оквиру механистичког испитивања преципитације, анализираће се утицај времена задржавања, дозе лека, врсте и рН вредности пуфера на обим и кинетику преципитације арипипразола. Паралелно са биофармацеутском карактеризацијом супстанце, спровешће се развој ОДТ арипипразола применом поступка директне компресије. Развој формулације биће заснован на концепту дизајна квалитета (*Quality by Design, QbD*), што подразумева идентификацију критичних атрибута материјала (*Critical Material Attributes, CMA*) и критичних параметара процеса (*Critical Process Parameters, CPP*), као и систематску процену њиховог утицаја на квалитет финалног производа (*Critical Quality Attributes, CQA*). У том контексту биће испитивана таблетабилност, механичка својства, време распадања, као и профили брзине растварања лековите супстанце из добијених ОДТ формулација. У наредној фази истраживања, применом физиолошки заснованог биофармацеутског моделовања (*PBBM*) биће предвиђени обим и брзина апсорпције арипипразола након (пер)оралне примене конвенционалних таблета и развијених ОДТ формулација. У модел ће бити интегрисани експериментално добијени подаци о растворљивости, брзини растварања и преципитацији дате супстанце, како би се омогућило механистичко повезивање *in vitro* резултата са очекиваним понашањем

арипипразола *in vivo*, након (пер)оралне примене препарата. Завршни сегмент истраживања односиће се на идентификацију и развој биопредиктивног *in vitro* теста за испитивање брзине растварања арипипразола из таблета, применом комбинованог *in silico* приступа моделовања брзине растварања дате супстанце под *in vivo* и *in vitro* условима. У оквиру овог дела предвиђена је и упоредна анализа комерцијално доступних програмских пакета, са циљем процене њихових могућности, ограничења и поузданости у предвиђању оралне апсорпције одабране модел супстанце.

3. Научна заснованост предложене теме докторске дисертације

Перорална примена лекова представља најчешћи и најприхваћенији пут примене, али су обим и брзина апсорпције лековите супстанце условљени комплексном интеракцијом физичко-хемијских својстава лековите супстанце, карактеристика фармацеутског облика и физиолошких услова у гастроинтестиналном (ГИ) тракту. Растворљивост и брзина растварања лековите супстанце често представљају ограничавајуће факторе за апсорпцију, што је препознато у оквиру Биофармацеутског система класификације (*Biopharmaceutics Classification System, BCS*) и додатно истакнуто у радовима који анализирају однос између *in vitro* профила брзине растварања и *in vivo* апсорпције лека [1,2].

Посебан изазов представљају слабо базне супстанце са израженом рН-зависном растворљивошћу. Код ових једињења често долази до формирања презасићеног раствора у киселој средини желуца, а затим до наглог пада растворљивости при преласку у неутралнију средину танког црева, што може довести до преципитације. Кинетика преципитације, стабилност презасићеног стања и потенцијално поновно растварање преципитата представљају факторе који директно утичу на количину растворене супстанце доступне за апсорпцију [3–6], што намеће потребу за систематским испитивањем поменутих процеса у биорелевантним условима.

Арипипразол је слабо базно једињење (рКа 7,46) [7] чији се транспорт кроз интестиналну мукозу одвија претежно пасивном дифузијом [8]. У литератури постоји неусаглашеност у погледу његове *BCS* класификације, будући да се по неким изворима сврстава у *BCS* класу II [9–11], а по другима у *BCS* класу IV [12–14]. Овакви подаци указују на потребу

за детаљнијом биофармацеутском карактеризацијом дате лековите супстанце. Поред тога, механистички аспект потенцијалне преципитације арипипразола услед промене рН вредности у току ГИ транзита није систематски разматран, иако је познато да код слабих база овај феномен може бити од клиничког значаја [15].

У терапијском контексту, арипипразол се примењује у различитим дозама и фармацеутским облицима за (пер)оралну примену. При томе су у циљаној популацији пацијената са психијатријским обољењима често присутни проблеми приликом примене конвенционалних таблета, што је подстакло развој орално-дисперзибилних таблета као алтернативног фармацеутског облика који омогућава лакшу примену и потенцијално унапређење терапијске адхеренце [16]. Развој ОДТ формулација захтева пажљив избор ексципијенаса и контролу процесних параметара како би се обезбедио одговарајући однос механичке чврстине и времена распадања препарата, у складу са захтевима фармакопеја и регулаторних смерница [17–19]. У том контексту, копроцесовани ексципијенси представљају савремени приступ који омогућава побољшање таблетабилности и функционалних својстава смеше за директну компресију [20,21]. Истовремено, полиморфизам арипипразола и могућност фазних трансформација захтевају пажљив избор производне технологије, при чему директна компресија представља погодан приступ за избегавање излагања лековите супстанце повишеној температури [22–24].

Савремени трендови у развоју формулација фармацеутских препарата истичу значај имплементације концепта „дизајнирање квалитета“ (*QbD*), при чему овај приступ подразумева систематску идентификацију критичних атрибута материјала (*CMA*) и критичних процесних параметара (*CPP*) који утичу на кључне атрибуте квалитета (*CQA*), као што су таблетабилност, механичка чврстина и време распадања ОДТ. Овај приступ омогућава дефинисање простора дизајна у коме се обезбеђује конзистентан квалитет производа, уз боље разумевање утицаја варијација у саставу и параметрима компресије на коначне перформансе таблета. Примена *QbD* концепта посебно је оправдана код формулација са ниском дозом активне супстанце, где и мале варијације у саставу или процесу могу значајно утицати на униформност дозе и функционална својства препарата.

Поред овога, у новије време се посебно истиче значај тзв. модел-информисаног приступа развоју лекова (*Model Informed Drug Development, MIDD*), по коме се, паралелно са експерименталним испитивањима, врше компјутерски подржане симулације и предвиђања, са циљем механистичког тумачења и процене комбинованог утицаја својстава супстанце, формулације и физиолошких услова на *in vivo* перформансе лекова [25]. Физиолошки засновано биофармацеутско моделовање (*PBBM*), као један од *MIDD* алата, усмерен је на процену *in vivo* брзине растварања, апсорпције и диспозиције лека и примењује се у подршци развоју формулације, предвиђању биолошке еквивалентности и дефинисању „сигурног простора“ за биолошку еквивалентност лекова [26–33], као и у анализи утицаја хране и успостављању односа између *in vitro* и *in vivo* података [34–38]. Једна од основних предности *PBBM*-а јесте могућност повезивања *in vitro* података о брзини растварања лековите супстанце са предвиђеним профилима концентрације лека у плазми који се очекују у *in vivo* условима, чиме се смањује потреба за опсежним клиничким испитивањима [39,40]. Иако у литератури има помена *PBBM* модела арипипразола, ови модели су превасходно усмерени на дефинисање параметара који описују дистрибуцију и елиминацију лека [41–43], док модели фокусирани на механистички опис процеса растварања, преципитације и апсорпције арипипразола нису до сада развијени.

Један од домена примене *in silico* моделовања подразумева и симулације у циљу идентификације биорелевантних услова за испитивање брзине растварања лековите супстанце из препарата. Наиме, конвенционални *in vitro* тестови за испитивање брзине растварања лековите супстанце из препарата, иако стандардизовани и широко примењивани, не репродукују на одговарајући начин динамичке услове у ГИ тракту и не узимају у обзир процесе као што су суперсатурација и преципитација, што указује на потребу развоја биорелевантних, односно биопредиктивних *in vitro* тестова. Међутим, идентификација оваквих услова испитивања је, због утицаја великог броја фактора на процес растварања лековите супстанце, прилично комплексна и захтевна. У овом контексту, комбинована примена софтверских алата за симулацију брзине растварања лековите супстанце *in vitro* (*DDDPlusTM*) и *PBBM* платформи за симулацију профила брзине растварања и апсорпције лековите супстанце *in vivo* (*GastroPlus[®]*, *PK-Sim[®]*) омогућава повезивање експерименталних података са физиолошки релевантним

предвиђањима [44–51], чиме се унапређује разумевање односа између *in vitro* и *in vivo* перформанси лекова. Оваква интеграција представља основу за развој биопредиктивних тестова за испитивање брзине растварања лековите супстанце, чији је значај у развоју и оптимизацији фармацеутских препарата препознат у литератури [52], али до сада нису описани конкретни примери модела.

Сумарно, свеобухватни механистички заснован приступ који обједињује биофармацеутску карактеризацију лековите супстанце, укључујући и испитивање брзине растварања и преципитације, примену *QbD* концепта у развоју формулације препарата и физиолошки засновано моделовање за предвиђање и идентификацију параметара који утичу на растварање и апсорпцију лека након (пер)оралне примене омогућава разумевање односа између својстава супстанце, карактеристика фармацеутског облика и физиолошких услова у ГИ тракту, као и дефинисање научно утемељене основе за развој биопредиктивних метода испитивања и поузданије предвиђање биоперформанси (пер)орално примењеног лека.

4. Циљ истраживања

Циљеви овог истраживања су следећи:

1. *In vitro* биофармацеутска карактеризација арипипразола, укључујући одређивање растворљивости у медијумима различитог састава и рН вредности (у физиолошком опсегу вредности), процену пермеабилности пасивном дифузијом и испитивање брзине растварања арипипразола из таблета под различитим условима.
2. Развој ОДТ формулације арипипразола са додатком копроцесованих ексципијенаса, израђених методом директне компресије, применом *QbD* приступа за процену утицаја формулационих и процесних параметара на функционална својства смеше и карактеристике израђених ОДТ формулација.
3. Познавање и разумевање фактора који утичу на преципитацију арипипразола под условима који симулирају транзит кроз ГИ тракт, кроз испитивање утицаја времена, дозе лека, као и врсте и рН вредности медијума на кинетику и обим преципитације дате супстанце.

4. Развој *in silico* PBVM модела за предвиђање *in vivo* брзине растварања и апсопрције арипипразола након (пер)оралне примене конвенционалних таблета и ОДТ формулација.
5. Идентификација услова за спровођење биопредиктивног *in vitro* теста испитивања брзине растварања арипипразола из конвенционалних таблета, применом интегрисаног *GastroPlus*[®] и *DDDPlus*TM приступа.

5. Методологија научног истраживања

Експериментални рад биће подељен у пет међусобно повезаних фаза.

Прва фаза обухватиће *in vitro* биофармацеутску карактеризацију арипипразола. Равнотежна растворљивост биће одређена применом „*shake-flask*“ методе у физиолошки релевантном рН опсегу 1,0–7,2, и то у конвенционалним пуферским растворима, као и у биорелевантним медијумима који симулирају препрандијално и постпрандијално стање (у погледу састава, рН вредности и осмолалности медијума). Концентрација раствореног арипипразола одређиваће се погодном аналитичком методом (*High-Performance Liquid Chromatography, HPLC*). Пермеабилност ће бити испитана помоћу тзв. ПАМПА (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) система базираном на употреби вештачке мембране која симулира епителну баријеру GI тракта. Привидна пермеабилност (Papp) биће израчуната на основу концентрација лековите супстанце у донорским и акцепторским коморама на почетку и на крају испитивања. *In vitro* испитивање брзине растварања арипипразола из комерцијално доступних таблета различитих јачина (10 mg, 15 mg и 30 mg) биће спроведено у апаратури са лопатицама, у конвенционалним медијумима (0,1 М НСI, рН 4,5 и рН 6,8), уз варирање хидродинамичких услова, а концентрација растворене супстанце биће одређена HPLC методом.

Друга фаза односиће се на развој и карактеризацију ОДТ арипипразола добијених методом директне компресије. Биће формулисане ОДТ јачина 2 mg и 30 mg, уз примену различитих копроцесованих ексципијенаса (*Pharmaburst*[®], *Prosolv*[®] *EASYtab*, *Disintequick ODT*TM). Испитиваће се проточност меша прашкова и њихова таблетабилна својства, уз анализу параметара компресије (укупни рад компресије, рад еластичне и пластичне деформације, еластични опоравак, ејекциони стрес). Карактеризација

добијених таблета обухватиће испитивање масе и дебљине, механичке чврстине, фриабилности, времена распадања и *in vitro* брзине растварања. У оквиру ове фазе примениће се *QbD* приступ заснован на експерименталном дизајну (*Design of Experiments, DoE*) ради идентификације и оптимизације критичних атрибута материјала (тип копроцесованог ексципијенса) и критичних процесних параметара (сила компресије) који утичу на кључне атрибуте квалитета, укључујући таблетабилност, механичку чврстину и време распадања ОДТ.

Трећа фаза обухватиће механистичко испитивање преципитације арипипразола у условима који симулирају транзит кроз GI тракт. Испитивање растварања и преципитације биће спроведено у посебној апаратури са стакленим куглицама и проточним системом, развијеној у оквиру истраживачке групе на Фармацеутском факултету Универзитета у Љубљани [53]. Систем ће садржати две повезане посуде које симулирају услове у желуцу и танком цреву, уз контролисани проток медијума помоћу перисталтичких пумпи. Варираће се време излагања, доза лека, као и врста и рН вредност медијума, а концентрација раствореног арипипразола у времену биће одређена HPLC методом. На основу добијених података анализираће се кинетика и обим преципитације у зависности од експерименталних услова.

Четврта фаза односиће се на физиолошки засновано биофармацеутско моделовање (*PBBM*). Биће спроведена систематска анализа доступне литературе применом метода рударења текста, уз коришћење софтвера *Orange*, ради класификације и идентификације области примене *PBBM* приступа, као и препознавања одређених области или аспеката примене у којима постоји недостатак података, искуства или научних сазнања. Након тога биће развијени *in silico* модели арипипразола применом софтверских пакета *GastroPlus*[®] и *PK-Sim*[®]. Развој модела обухватиће избор и унос физичко-хемијских параметара (растворљивост, рКа, липофилност, пермеабилност), фармакокинетичких параметара (клиренс, волумен дистрибуције) и података о профилима брзине растварања дате супстанце. Модели ће бити валидирани поређењем резултата симулација са доступним подацима из литературе о концентрацији лека у плазми након примене различитих доза и фармацеутских облика лека. Додатно, биће спроведена анализа осетљивости резултата симулација на варијације у вредностима улазних параметара ради

идентификације параметара који имају највећи утицај на растварање и апсорпцију арипипразола након (пер)оралне примене.

Пета фаза обухватиће симулацију *in vitro* кинетике растварања арипипразола применом софтвера *DDDPlusTM*. За изградњу модела биће коришћени подаци о физичко-хемијским својствима супстанце, саставу формулације и параметрима производног процеса. Модел ће бити валидиран поређењем резултата симулација са експерименталним одређеним профилима брзине растварања арипипразола из таблета у различитим медијумима. На основу резултата *GastroPlus[®]* симулација (циљани префил брзине растварања лековите супстанце *in vivo*) и *DDDPlusTM* симулација (под различитим *in vitro* условима) биће идентификовани услови за спровођење биопредиктивног *in vitro* теста испитивања брзине растварања арипипразола, који омогућава адекватну симулацију фаза иницијалног растварања, дозно-зависне преципитације и поновног растварања у условима промене рН вредности током ГИ транзита. Предложени услови биће експериментално верификовани у стандардним апаратурама са лопатицама и корпицама, уз квантитативно одређивање концентрације раствореног арипипразола HPLC методом.

6. Literatura

- [1] Takano, R., Sugano, K., Higashida, A., Hayashi, Y, Machina, M, Aso, Y et al. Oral absorption of poorly water-soluble drugs: Computer simulations of fraction absorbed in humans from a miniscale dissolution test. *Pharma. Res.* 2006;23(6);1144-1156.
- [2] Jambhekar, S.S., Breen, P.J. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug. Discov. Today.* 2013;18 (23-24), 1173-1184.
- [3] Tsume, Y., Matsui, K., Searls, A.L., Takeuchi, S., Amidon, G.E et al. The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class IIb drugs, dipyridamole and ketoconazole, using in vivo predictive dissolution system: gastrointestinal simulator (GIS). *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017;102, 126-139.
- [4] Tsume, Y., Mudie, D.M., Langguth, P., Amidon, G.E., Amidon, G.L. The biopharmaceutics classification system: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014;57, 152-163.

- [5] Gang, Y., Baak, J.P.A., Chen, T., Ye, H., Liao, W., H. Lv et al. Supersaturation and precipitation applicated in drug delivery system: development strategies and evaluation approaches. *Molecules*. 2023;28, 2212.
- [6] Tsume, Y., Ashworth, L., Bermejo, M., Cheng, J., Cicale, V., Dressman, J et al. Harmonizing biopredictive methodologies through the product quality research institute (PQRI) part I: biopredictive dissolution of ibuprofen and dipyridamole tablets. *AAPS J*. 2023;25 (3), 45.
- [7] Zhou, G., Tan, Z., Yang, D., Tu, J., Wang, Y., Zhang, Y et al. Improving the solubility of aripiprazole by multicomponent crystallization. *Crystals*. 2021;11(4), 343.
- [8] Wu, J., Sha, X.Y., Fang, X.L. Transport of aripiprazole across CaCo-2 monolayer model. *Yao. Xue. Xue. Bao*. 2009; 44(2), 188-91.
- [9] Kádár, S., Kennedy, A., Lee, S., Ruiz, R., Farkas, A., Tózsér, P et al. Bioequivalence prediction with small-scale biphasic dissolution and simultaneous dissolution-permeation apparatus – an aripiprazole case study. *Eur. J. Phar. Sci*. 2024;198, 106782.
- [10] Awais, S., Farooq, N., Muhammed, S.A., El-Serehy, H.A., Ishtiaq, F., Afridi, M et al. Enhanced solubility and stability of aripiprazole in binary and ternary inclusion complexes using hydroxy propyl beta cyclodextrin (HP β CD) and L-arginine. *Molecules*. 2023;28(9), 3860.
- [11] Piazzini, V., Landucci, E., Urru, M., Chiarugi, A., Pellegrini-Giampietro, D.E., Billia, A.R et al. Enhanced dissolution, permeation and oral bioavailability of aripiprazole mixed micelles: in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm*. 2020;583, 119361.
- [12] U.S Food and Drug Administration (FDA), Abilify tablets clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). 2002.
- [13] Ramya, A.R., Sudheer, P., Mohameid, A.S., Das, A.K. Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery system of aripiprazole. *Indian J. Pharm. Sci*. 2019;81, 1089-98.
- [14] Tohamey, A.M., Mousa, I.S., Ghanzy, F.E.S., Gomaa, E. Revolutionizing aripiprazole delivery: improving solubility and permeability via solid dispersion and in-situ intranasal gelling system. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol*. 2025;108, 106905.

- [15] Kostewicz, E., Wunderlich, M., Brauns, U., Becker, R., Bock, T., Dressman, J.B. Predicting the precipitation of poorly soluble weak bases upon entry in the small intestine. *J. Pharm. Pharmacol.* 2004; 56(1), 43-51.
- [16] Lin, Z., Xuan, J. Cost-effectiveness of aripiprazole orally disintegrating tablets in the treatment of schizophrenia in China. *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res.* 2020; 20(5), 549-557.
- [17] European Pharmacopoeia 12.1. Council of Europe, Strasbourg, 2026.
- [18] United States Pharmacopeia 48 – National Formulary 43 (USP-NF). United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2025.
- [19] Guidance for industry: Orally disintegrating tablets. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- [20] Briank, W., Jachowicz, R., Krupa, A., Skorka, T., Niwinski, K. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm. Dev. Technol.* 2013;18(2), 464-71.
- [21] Bhatia, V., Dhingra, A., Chopra, B., Guarve, K. Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *J. Drug. Deliver. Sci. Tech.* 2022;71, 103316.
- [22] Yoshida, H., Taniguchi, T., Mukai, T. Oral solid preparation comprising aripiprazole and method for producing oral solid preparation comprising aripiprazole. U.S. Patent application. 201; US2105/00934441 A1.
- [23] Lee, J.H., Park, C., Song, I-O., Lee, B.J., Kang, C.Y., Park, J.B. Investigation of patient-centric 3D-printed orodispersible films containing amorphous aripiprazole. *Pharmaceuticals.* 2022;15(7), 895.
- [24] Kim, D.H., Park, J.S., Jeong, M.Y., Yang, I.G., Kim, W., Shim, S.B., et al. Novel bioequivalent oral disintegrating tablet of aripiprazole prepared by direct compression technique with shortened disintegration time. *Pharm. Dev. Technol.* 2024; 29(1), 62-73.

- [25] Djuris, J., Cvijic, S., Djekiv, L. Model-informed drug development: in silico assessment of drug bioperformance following oral and percutaneous administration. *Pharmaceuticals*. 2024;17(2), 177.
- [26] Boddu, R., Kollipara, S., Kamban, V., Khan, S.M., Behera, S., Murty, N.N., et al. Novel omeprazole delayed release orally disintegrating tablets for enhanced patient compliance: a case of model informed formulation development. *Xenobiotica*. 2024;54(9), 629-641.
- [27] Ibrahim, F. An enabling formulation of a weakly basic compound guided by physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM). *J. Pharm. Sci.* 2022;111(9), 2490-2495.
- [28] Jereb, R., Kristil, M., Mitra, A. Prediction of fasted and fed bioequivalence for immediate release drug products using physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM). *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;155, 10554.
- [29] Mitra, A., Petek, B., Bajc, A., Velagapudi, R., Legen, I. Physiologically based absorption modelling to predict bioequivalence of controlled release and immediate release oral products. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019;134, 117-125.
- [30] Laisney, M., Heimbach, T., Mueller-Zsigmondy, M., Blumenstein, L., Costa, R., Li, Y. Physiologically based biopharmaceutics modelling to demonstrate virtual bioequivalence and bioequivalence safe space for ribociclib which has permeation rate-controlled absorption. *J. Pharm. Sci.* 2022;111, 274-284.
- [31] Wang, M., Hembach, T., Zhu, W., Wu, D., Reuter, K.G., Kesisoglou, F. Physiologically based biopharmaceutics modelling for gefapixant IR formulation development and defining the bioequivalence dissolution safe space. *AAPS J.* 2024;26 (4), 69.
- [32] Heimbach, T., Kesisoglou F., Novakovic, J., Tistaert, C., Mueller-Zsigmondy, M., Kollapara, S., et al. Establishing the bioequivalence safe space for immediate release oral dosage forms using physiologically based biopharmaceutics modelling (PBBM): case studies. *J. Pharm. Sci.* 2021;110 (12), 2896-3906.
- [33] Bhattiprolu, A.K., Kollipara, S., Ahmed, T., Boddu, R., Chachad, S. Utility of physiologically based biopharmaceutics modelling (PBBM) in regulatory perspective: application of supersede f2, enabling biowaivers & creation of dissolution safe space. *J. Pharm. Sci.* 2022;111(12), 3397-3410.

- [34] Stamatopolous, K., Ferrini, P., Nguyen D., Zhang, Y., Butler, J.M., Hall, J., et al. Integrating in vitro biopharmaceutics into physiologically based biopharmaceutical model (PBBM) to predict food effect of BCS class IV zwitterionic drug (GSK3640254). *Pharmaceutics*. 2023;15(2), 521.
- [35] Pepin, X.J.H., Hammarberg, M., Mattinson, A., Moir, A. Physiologically based biopharmaceutics model for selumetinib food effect investigation and capsule dissolution safe space – part I: adults. *Pharm. Res.* 2023;40(2), 387-403.
- [36] Riedmaier, A.E., DeMent, K., Huckle, J., Bransford, P., Stillhart, C., Lloyed, R. et al. Use of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling for predicting drug-food interactions: an industry perspective. *AAPS J.* 2020;22(6), 123.
- [37] Bermejo, M., Hens, B., Dickens, J., Mudie, D., Paixão, P., Tsume, Y., et al. A mechanistic physiologically-based biopharmaceutics modelling (PBBM) approach to assess the in vivo performance of an orally administered drug product: from IVIVC to IVIVP. *Pharmaceutics*. 2020;12(1), 74.
- [38] Iss, M.G., Souza, N.V., Jou, B.W.C., Duque, M.D., Ferraz, H.G. Development of extended-release mini-tablets containing metoprolol supported by design of experiments and physiologically based biopharmaceutics modelling. *Pharmaceutics*. 2022;14(5), 892.
- [39] Golhar, A., Pillai, M., Dhakne, P., Rajput, N., Jadav, T., Sengupta, P. Progressive tools and critical strategies for development of best fit PBPK model aiming better in vitro-in vivo correlation. *Int. J. Pharm.* 2023;643, 123267.
- [40] Hens, B., Bolger, M.B. Application of a dynamic fluid and pH model to simulate intraluminal and systemic concentrations of a weak base in GastroPlus™. *J. Pharm. Sci.* 2019;108(1), 305-315.
- [41] Kneller, L.A., Zubiaur, P., Koller, D., Santos, F.A., Hempel, G. Influence of CYP2D6 phenotypes on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole using a physiologically based pharmacokinetic approach. *Clin. Pharmacokinet.* 2021;60(12), 1569-1582.

- [42] Zheng, L., Tang, S., Tang, R., Xu, M., Jiang, X., Wang, L. Dose adjustments of quetiapine and aripiprazole for pregnant women using physiologically based pharmacokinetic modelling and simulation. *Clin. Pharmacokinetic*. 2021;60(5), 625-635.
- [43] Mou, F., Huang, Z., Cheng, Y., Zhao, X., Sun, X., Li, H., et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling to predict the effect of risperidone on aripiprazole pharmacokinetics in subjects with different CYP2D6 genotypes and individuals with hepatic impairment. *Ther. Adv. Drug. Saf.* 2024;15.
- [44] Leon, R.M., Issa, M.G., Duque, M.D., Daniel, J.S.P., Ferraz, H.G. Development of a discriminative dissolution method, using in silico tool for hydrochlorothiazide and valsartan tablets. *Pharmaceutics*. 2023;15(6), 1735.
- [45] Almukainzi, M., Okumu, A., Wei, H., Löbenberg, R. Simulation of in vitro dissolution behaviour using DDDPlus™. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2015;16(1), 217-21.
- [46] Uebbing, L., Klumpp, L., Webster, G.K., Löbenberg, R. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using in vitro and in silico models. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2017;11, 1163-1174.
- [47] Kim, S., Sharma, V.D., Lingineni, K., Farhan, N., Fang, L., Zhao, L. Evaluating the clinical impact of formulation variability: a metoprolol extended release case study. *J. Clin. Pharmacol.* 2019;59(9), 1266-1274.
- [48] Mandy, M.A., Deshpande, P., Tumuluri, V., Borde, P., Sangana, R. Physiologically based biopharmaceutics model of vildagliptin modified release (MR) tablets to predict in vivo performance and establish clinically relevant dissolution specifications. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* 2022;23(4), 108.
- [49] Silva, T.M., Honorio, T.S., Chaves, M.H.C., Duque, M.D., Cabral, L.M., Patricio, B.F.C. In silico bioavailability for BCS class II efavirenz tablets using biorelevant dissolution media for IVIVR and simulation of formulation changes. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2021;47(8), 1342-1352.
- [50] Staletova, M., Vertzoni, M., Kourentas, A. Simulation of intraluminal performance of lipophilic weak bases in fasted healthy adults using DDDPlus. *AAPS. J.* 2022;24(5), 89.

- [51] Mullin, J., Szeto, K.X., Lukacova, V., Bolger, M.B. In vitro in vivo extrapolation (IVIVE) of itraconazole precipitation using a biphasic dissolution test and mechanistic absorption model. 2018 Poster at Controlled release society annual meeting, NY.
- [52] Mondal, S., Kollipara, S., Chougule, M., Bhatia, A., Ahmed, T. Biopredictive dissolutions for conventional oral IR, MR and non-oral formulations – current status and future opportunities. J. Drug. Deliv. Sci. Technol. 2024;97, 105807.
- [53] Bogataj, M., Cof, G., Mrhar, A. Development of a glass-bead device for dissolution testing. Diss. Tech. 2015;22(3), 18-24.

7. Очекивани резултати

У складу са постављеним циљевима, очекује се да ће у првој фази бити добијени експериментални *in vitro* подаци о кључним биофармацеутским својствима арипипразола, укључујући рН-зависну растворљивост (у конвенционалним пуферима и биорелевантним медијумима), пермеабилност пасивном дифузијом и профиле брзине растварања из комерцијално доступних таблета под различитим условима испитивања. Ови резултати ће омогућити јасније дефинисање биофармацеутског профила арипипразола и представљаће основу за даље механистичко тумачење фактора који утичу на његову апсорпцију и биолошку расположивост након (пер)оралне примене.

Као резултат друге фазе истраживања очекује се успешан развој релативно једноставне формулације орално-дисперзибилних таблета арипипразола (јачина 2 mg и 30 mg) на бази копроцесованих ексципијенаса, добијених поступком директне компресије. Спровођењем детаљне фармацеутско-технолошке карактеризације израђених формулација и применом *QbD* приступа очекује се процена утицаја различитих копроцесованих ексципијенаса и параметара компресије на кључне атрибуте квалитета (таблетабилност материјала, механичка чврстина и време распадања ОДТ и профили брзине растварања арипипразола из ОДТ-а).

У трећој фази очекују се идентификација и механистичко тумачење утицаја различитих фактора на феномене презасићења, преципитације и поновног растварања арипипразола при преласку из киселе у неутралнију средину, укључујући процену утицаја дозе,

времена задржавања и избора медијума на обим и кинетику преципитације. На основу ових резултата очекује се да ће бити разјашњени услови који фаворизују презасићење или поновно раставрање у односу на брзу и/или интензивну преципитацију и да ће бити идентификовани параметри од значаја за процену количине растворене супстанце доступне за апсорпцију у биорелевантним условима.

У четвртој фази очекује се развој и валидација физиолошки заснованих биофармацеутских модела арипипразола уз помоћ различитих софтверских пакета (*GastroPlus*[®] и *PK-Sim*[®]), као и поређење њихових могућности у опису и предвиђању брзине растварања, преципитације и апсорпције арипипразола, слабо базне лековите супстанце, након (пер)оралне примене. Очекује се да ће симулације, уз анализу осетљивости резултата предвиђања на варијације у вредностима улазних параметара, омогућити идентификацију параметара који највише доприносе варијабилности у апсорпцији (нпр. растворљивост у функцији рН, пермеабилност, брзина растварања, кинетика преципитације), као и процену утицаја различитих услова примене и варијација физиолошких параметара на апсорпцију арипипразола.

Као исход пете фазе очекује се да ће симулације *in vitro* брзине растварања применом *DDDPlus*TM програма, у комбинацији са *GastroPlus*[®] симулацијама, омогућити идентификацију биопредиктивних *in vitro* услова испитивања брзине растварања арипипразола из таблета. При томе се да очекује да идентификовани услови адекватно симулирају утицај промене рН вредности медијума на појаву презасићења/преципитације. Очекује се да ће предложени услови бити експериментално верификовани и да ће добијени тест омогућити поуздано предвиђање брзине растварања арипипразола *in vivo*, односно, повезивање *in vitro* резултата са очекиваним *in vivo* понашањем лека.

Сумарно, очекује се да ће предложени вишестепени и свеобухватни приступ биофармацеутске карактеризације лековите супстанце и препарата послужити као пример и основа за даље унапређење стратегије развоја и оптимизације формулација фармацеутских препарата, нарочито са лековитим супстанцама слабо базне природе, а у циљу бржег и ефикаснијег развоја и смањења потребе за обимним *in vivo* испитивањима у раним фазама развоја лека.

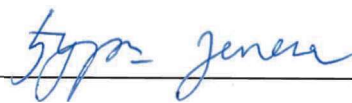
Г. Закључак и предлог:

На основу увида у податке које је кандидаткиња магистар фармације Александра Крстевска навела у пријави теме докторске дисертације и након њихове анализе, укључујући биографију кандидаткиње, научну заснованост предложене теме, циљ и методологију научног истраживања, као и очекиване резултате, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације научно заснована, актуелна и методолошки адекватно постављена.

Из свега наведеног може се очекивати да ће ова докторска дисертација дати посебан допринос у области биофармацеутске карактеризације слабо базних лековитих супстанци са рН-зависном растворљивошћу, примени *QbD* концепта у развоју орално-дисперзибилних таблета, као и даљем развоју и примени физиолошки заснованих биофармацеутских модела у циљу предвиђања биоперформанси (пер)орално примењених лекова и дефинисања биопредиктивних *in vitro* услова испитивања брзине растварања лековите супстанце из таблета.

На основу изложеног, Комисија сматра да кандидаткиња магистар фармације Александра Крстевска испуњава све услове за израду докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета да прихвати предложену пријаву теме докторске дисертације под називом: „**Интегрисани *in vitro-in silico* приступ биофармацеутској карактеризацији и развоју таблета са арипипразолом**“.

Чланови Комисије:



Др сц. Јелена Ђуриш, редовни професор

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

(ужа научна област: фармацеутска технологија)



Др сц. Бранка Ивковић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
(ужа научна област: фармацеутска хемија)



Др сц. Марија Богатај, редовни професор
Универзитет у Љубљани – Фармацеутски факултет
(ужа научна област: биофармација)

Датум: 19.02.2026.

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ - ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

**ИЗЈАВА МЕНТОРА И КАНДИДАТА ДА ИСТРАЖИВАЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ НИЈЕ РАЂЕНО У ЗДРАВСТВЕНОЈ УСТАНОВИ**

Изјављујемо да истраживање за потребе израде докторске дисертације под насловом “Интегрисани *in vitro–in silico* приступ биофармацеутској карактеризацији и развоју таблета са арипипразолом” није рађено у здравственој установи.

Потпис ментора:



Др сц. Сандра Цвијић, редовни професор

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Потпис кандидата:



Александра Крстевска

Датум: 19.02.2026.