

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 2263/1-1

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

10.09.2026.

(Датум)

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:

**„Тродимензионална штампа у развоју фармацеутских облика лекова: утицај дизајна,
формулационих и процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања
золпидем-тартарата“**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

АДАМОВ (ДРАГАН) ИВАНА

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
студијски програм: Интегрисане академске студије Фармације

3. Година дипломирања: 2019.

4. Година уписа на докторске студије: 2020.

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Докторске академске студије, Фармацеутске науке

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Проф. др Светлана Ибрић**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Tasevska T, Adamov I, Geskovski N, **Ibrić S**, Goracinova K, Crcarevska MS. 3D printed extended-release hydrochlorothiazide tablets. Eur J Pharm Sci. 2025;206:106998. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106998
2. Pešić N, Ivković B, Barudžija T, Grujić B, **Ibrić S**, Medarević D. Selective laser sintering 3D printing of carvedilol tablets: enhancing dissolution through amorphization. Pharmaceutics. 2024;17(1):6. doi: 10.3390/pharmaceutics17010006
3. Stanojević G, Adamov I, Mugoša S, Vukićević V, **Ibrić S**. Selective laser sintering of atomoxetine tablets: an innovative approach for small-scale, personalized production. Pharmaceutics. 2025;17(6):794. doi: 10.3390/pharmaceutics17060794
4. Vojinović A, Medarević Đ, Stanojević G, Mirković D, Mugoša S, Adamov I, **Ibrić S**. Development and evaluation of 3D-printed losartan potassium tablets using semi-solid extrusion: the effect of geometry, drug loading and superdisintegrant. Pharmaceutics (Basel). 2025;18(10):1504. doi: 10.3390/ph18101504
5. Jovanović M, Stajčić I, Petrović M, Stojanović D, Radulović N, **Ibrić S**, Uskoković P. Synergistic effects of genipin and alendronate in 3D-bioprinted gelatin-polyvinylpyrrolidone scaffolds. J Polym Environ. 2025;33(12):5315-31. doi: 10.1007/s10924-025-03703-4

Наставно научно веће Универзитета у Београду-Фармацеутског факултета

Обавештавамо вас да је

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 09.07.2026. 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 2263/1
10.09.2026. 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 10.09.2026. године, донело је

О Д Л У К У

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

„Тродимензионална штампа у развоју фармацеутских облика лекова: утицај дизајна, формулационих и процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања золпидем-тартарата“

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. Светлана Ибрић, 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, члана 16. Правилника о докторским студијама, и на основу предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, на седници одржаној 09.07.2026. године донело је одлуку 01 (број 1674/2) о именовању Комисије за оцену испуњености услова кандидата маг. фарм. спец. Иване Адамов и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом:

„Тродимензионална штампана у развоју фармацеутских облика лекова: утицај дизајна, формулационих и процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања золпидем-тартарата“

Ментор предложене докторске дисертације:

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

Комисија у саставу:

1. Др сц. Јелена Ђуриш, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, председник комисије (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)

2. Др сц. Ђорђе Медаревић, научни саветник, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)

3. Др сц. Снежана Мугоша, доцент, Универзитет Црне Горе – Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија)

прегледала је приложену документацију у вези са темом предложене докторске дисертације и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија кандидата

Ивана Адамов рођена је 19.02.1994. године у Зрењанину. Средњу медицинску школу - смер *фармацеутски техничар (оглед)* завршила је у Зрењанину као носилац дипломе Вук Караџић. Интегрисане академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписала је 2013/2014. године, а у августу 2019. године дипломирала са просечном оценом 9,58, чиме је стекла звање магистра фармације. Специјалистичке академске студије, студијски програм *Индустријска фармација*, уписала је 2019/2020. године, а завршни рад под називом „*Централизован поступак регистрације лекова са освртом на модул 3 и најчешће недостатке у процесу процене квалитета лека*“ одбранила је у септембру 2022. године са оценом 10,00. Докторске академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, са оријентацијом ка ужој научној области *Фармацеутска технологија*, уписала је школске 2020/2021. године. На Катедри за фармацеутску технологију и козметологију запослена је од октобра 2019. године, најпре као сарадник у настави, а потом, од фебруара 2022. године као асистент. Учествоје у организацији и реализацији практичне наставе у оквиру обавезних предмета *Фармацеутска технологија 2*, *Фармацеутска технологија 3* и *Индустријска фармација*, а као сарадник у настави учествовала је и у реализацији изборног предмета *Фармацеутски облици лекова за педијатријску популацију*. У периоду од 2021. до 2024. године била је члан Комисије за праћење и унапређење квалитета последипломских студија, а од новембра 2024. године члан је Комисије за научноистраживачки рад студената Фармацеутског факултета. Члан је Међународног удружења за фармацеутску технологију (*International Association For Pharmaceutical Technology, APIV*) и добитник Годишње награде Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду, за најбоље студенте докторских академских студија. Течно говори енглески језик. До сада је учествовала у реализацији три научноистраживачка рада студената и била члан већег броја комисија за одбрану и оцену завршних радова студената интегрисаних академских студија. Аутор је и коаутор шест радова објављених у међународним научним часописима, једног рада објављеног у истакнутом националном часопису и 13 саопштења са скупова националног и међународног значаја. Први је аутор помоћног уџбеника *Практикум из фармацеутске технологије 3*, у издању Фармацеутског факултета Универзитета у Београду.

Б. Списак објављених научних радова и саопштења

I Рад у водећем међународном часопису категорије M21a

Vojnović A, Medarević Đ, Stanojević G, Mirković D, Mugoša S, Adamov I, Ibrić S. Development and Evaluation of 3D-Printed Losartan Potassium Tablets Using Semi-Solid Extrusion: The Effect of Geometry, Drug Loading and Superdisintegrant. *Pharmaceuticals* (Basel). 2025;18(10):1504.

Stanojević G, Adamov I, Mugoša S, Vukićević V, Ibrić S. Selective Laser Sintering of Atomoxetine Tablets: An Innovative Approach for Small-Scale, Personalized Production. *Pharmaceutics*. 2025;17(6):794.

Tasevska T, Adamov I, Geskovski N, Ibrić S, Goracinova K, Crcarevska MS. 3D printed extended-release hydrochlorothiazide tablets. *Eur J Pharm Sci*. 2024;206:106998.

Adamov I, Stanojević G, Pavlović SM, Medarević D, Ivković B, Kočović D, Ibrić S. Powder bed fusion-laser beam (PBF-LB) three-dimensional (3D) printing: Influence of laser hatching distance on the properties of zolpidem tartrate tablets. *Int J Pharm*. 2024;657:124161.

Adamov I, Stanojević G, Medarević D, Ivković B, Kočović D, Mirković D, Ibrić S. Formulation and characterization of immediate-release oral dosage forms with zolpidem tartrate fabricated by digital light processing (DLP) 3D printing technique. *Int J Pharm*. 2022;624:122046.

II Рад у водећем међународном часопису категорије M21

Stanojević G, Medarević D, Adamov I, Pešić N, Kovačević J, Ibrić S. Tailoring Atomoxetine Release Rate from DLP 3D-Printed Tablets Using Artificial Neural Networks: Influence of Tablet Thickness and Drug Loading. *Molecules*. 2021;26(1):111.

III Рад у националном часопису категорије M52

Adamov I, Medarević D, Ivaković B, Ivković A, Ibrić S. Digital light processing (DLP) 3D printing technique applied in the fabrication of two-layered tablets: The concept of a combined polypill. *Archives of Pharmacy*. 2022;72(6):674–688.

IV Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

Adamov I, Maksimović D, Lukač M, Licinger K, Drljača D, Stanojević G, Kočović D, Ibrić S. Powder bed fusion–laser beam (PBF-LB) three-dimensional (3D) printing: Fun shaped oral dosage forms with desloratadine. 5th European Conference on Pharmaceutics – Innovative dosage forms and advanced technologies for modern therapeutics. Porto, Portugal, 24th–25th March, 2025. Digital Book of Abstracts.

Stanojević G, **Adamov I**, Ljumović A, Mugoša S, Ibrić S. Factors affecting successful selective laser sintering (SLS) 3d printing of tablets. 3rd International Conference on Contemporary Pharmacy Challenges – Enhancing pharmaceuticals through interdisciplinary research. Krakow, Poland, 16–18th September, 2024. Book of Abstracts, 58–59.

Ivanović V, **Adamov I**, Pešić N, Medarević Đ, Ibrić S. Paracetamol-loaded 3d tablets with co-processed excipients using selective laser sintering. 7th Croatian Congress on Pharmacy with International Participation. Dubrovnik, Croatia, 16th–19th May, 2024. Book of Abstracts, 148.

Adamov I, Stanojlović M, Kalaba M, Pešić N, Medarević Đ, Ivković B, Kočović D, Ibrić S. Selective laser sintering 3D process: Influence of the photoabsorbers on the properties of desloratadine tablets. 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Vienna, Austria, 18th–21th March, 2024. Book of Abstracts, 166–167.

Adamov I, Stanojević G, Kočović D, Mugoša S, Grujić B, Ibrić S. Selective laser sintering (SLS) 3D printing process: Influence of model design on the properties of zolpidem tartrate tablets. 4th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology – Pharmaceutical Development & Nanopharmaceuticals. Ohrid, N. Macedonia, 28th–30th September, 2023. Maced. pharm. bull. 69(03):133–134.

Pešić N, Krkobabić M, **Adamov I**, Ivković B, Ibrić S, Mirković D, Medarević Đ. 3D printing of carvedilol oral dosage forms using selective laser sintering technique. 4th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology – Pharmaceutical Development & Nanopharmaceuticals. Ohrid, N. Macedonia, 28th–30th September, 2023. Maced. pharm. bull. 69(03):169–170.

Tasevska T, **Adamov I**, Geskovski N, Simonoska Crcarevska M, Goracinova K, Ibrić S. Digital light processing 3D printing of Hydrochlorothiazide with modified release. 4th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology – Pharmaceutical Development & Nanopharmaceuticals. Ohrid, N. Macedonia, 28th–30th September, 2023. Maced. pharm. bull. 69(03):281–282.

Adamov I, Medarević Đ, Pešić N, Ivković B, Kočović D, Grujić B, Ibrić S. Formulation and characterization of orodispersible desloratadine tablets obtained by 3D selective laser sintering technique. The 4th Congress of Pharmacists of Montenegro with International Participation – The Power of Pharmacy, The Strength of Our Health. Budva, Montenegro, 11th–14th May, 2023. Book of Abstracts, 104.

Adamov I, Živanović J, Verovski I, Arsović N, Pešić N, Medarević Đ, Grujić B, Ibrić S. Fun-shaped oral dosage forms for the pediatric population fabricated by digital light processing (DLP) 3D printing technique. Maced. pharm. bull. 5th–8th October, 2022;68(1):293–294. doi: 10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.03.141.

Pešić N, Krkobabić M, **Adamov I**, Ibrić S, Ivković B, Medarević Đ. Oral dosage forms with carvedilol fabricated by selective laser sintering (SLS) 3D printing technique. 9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences Pharma – Sciences of Tomorrow. Ljubljana, Slovenia, 15th–17th September, 2022. Book of Abstracts, 210–211.

Boljević G, Madžarević M, **Adamov I**, Potpara Z, Ibrić S. The effect of the tablets thickness and the type of photoinitiator on atomoxetine dissolution rate from SLA 3DP tablets. 8th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences – Innovations and Challenges in Drug Research and Development. Izmir, Turkey, 14th–16th October, 2019. Book of Abstracts, 253–254.

V Саопштење са националног скупа штампано у изводу (M64)

Adamov I, Glišić T, Medarević Đ, Aleksić I, Ibrić S. Formulation and characterization of desloratadine mini-tablets obtained by photopolymerization 3D printing technique. 3rd Scientific Symposium of the Pharmaceutical Association of Serbia with international participation. Medicines for specific patient populations: Innovations for the improved health outcomes. Niš, Serbia, 26th October, 2023.

Adamov I, Tenić M, Pešić N, Medarević Đ, Ivković B, Ibrić S. Application of 3D printing photopolymerization technique in the fabrication of two-layered tablets. Archives of Pharmacy. 2022;72:S410–S411.

В. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Научна област

Фармацеутска технологија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања докторске дисертације обухвата развој, оптимизацију и карактеризацију фармацеутских облика лекова добијених применом две технике – дигиталне обраде светлости (енгл. *Digital Light Processing, DLP*) и фузије у слоју прашка помоћу ласерског снопа (енгл. *Powder Bed Fusion – Laser Beam, PBF-LB*), заснованих на различитим принципима адитивне производње. Истраживање ће бити усмерено на испитивање утицаја формулационих фактора, процесних параметара и дизајна 3Д модела на принтабилност тј. могућност израде фармацеутских облика, као и њихове физичко-хемијске, микроструктурне, механичке и *in-vitro* карактеристике – распадљивост и брзину растварања, а са посебним акцентом на могућност прилагођавања дозе и профила ослобађања активне супстанце. У оквиру истраживања биће развијени 3Д штампани фармацеутски облици различитог дизајна – кубондни, цилиндрични и вишечестични системи у облику мини таблета – са золпидем-тартаратом као модел активном супстанцом. Испитаће се утицај дизајна 3Д модела, формулационих фактора, укључујући различите полимерне носаче и фотоапсорбере, као и процесних параметара, на прецизност и поновљивост процеса штампе и фармацеутско-технолошке карактеристике добијених фармацеутских облика лекова. Посебна пажња биће посвећена испитивању утицаја формирања слојева, укључујући оријентацију 3Д модела током процеса штампе, на микроструктуру и *in-vitro* карактеристике добијених облика – распадљивост и профил ослобађања. Додатно, биће извршена компаративна анализа *DLP* и *PBF-LB* технике ради процене њихових предности и ограничења, као и потенцијала за развој персонализованих фармацеутских облика лекова. У завршној фази истраживања биће процењена могућност практичне примене принципа успостављених у ранијим фазама експерименталног рада, кроз развој мини таблета као вишечестичних система који омогућавају флексибилно прилагођавање дозе у складу са принципима персонализоване терапије.

3. Научна заснованост теме

Последњих година, развој савремене фармакотерапије све више је усмерен ка персонализацији терапије, односно њеном прилагођавању индивидуалним потребама пацијената[1–3]. Увођењем концепта тзв. „прецизне/персонализоване медицине“ (енгл. *precision/personalized medicine*), која узима у обзир анатомско-физиолошке и генетске карактеристике, као и факторе средине и начин живота појединца, омогућен је развој прецизнијих стратегија у лечењу и превенцији болести код различитих група пацијената [4]. За разлику од традиционалног приступа заснованог на принципу да „једна доза/фармацеутски облик/дизајн лека одговара свим пацијентима“ (енгл. *one-size-fits-all*), персонализована медицина у већој мери узима у обзир индивидуалне разлике међу пацијентима [4]. Сходно томе, фокус савремене фармакотерапије постепено се помера са лека на пацијента, док се све више напора улаже у прилагођавање терапијских приступа индивидуалним фармакокинетичким, фармакогеномским и другим карактеристикама појединца[4]. Једно од основних ограничења конвенционалног приступа у производњи лекова, заснованог на масовној индустријској производњи, огледа се управо у његовој усмерености ка карактеристикама „просечног“ пацијента, што указује на потребу за развојем нових приступа у производњи лекова који ће омогућити израду малих серија фармацеутских облика прилагођених специфичним потребама различитих група пацијената, чиме би се обезбедила индивидуализација терапије и унапређење терапијских исхода[1,3]. Управо из тог разлога, последњих година расте интересовање за технологије које обезбеђују већу флексибилност у дизајну, дозирању и производњи персонализованих фармацеутских облика лекова[1,3]. Конвенционални фармацеутски облици лекова имају ограничене могућности прилагођавања дозе и профила ослобађања активне супстанце[5,6]. Поред тога, као посебан изазов у развоју савремених терапијских система издваја се дизајн фармацеутских облика малих димензија, односно вишечестичних система, који у односу на монолитне системе, као што су таблете и капсуле, пружају могућност прецизнијег дозирања, већу терапијску флексибилност и једноставније прилагођавање терапије специфичним потребама пацијената[5,7]. Ипак, традиционални

приступу и конвенционалне технологије производње и код ових система углавном подразумевају стандардизован облик, јачину и профил ослобађања активне супстанце, прилагођених потребама „просечног“ пацијента[6]. Последњих година, тродимензионална (3Д) штампа, издваја се као један од перспективних приступа у развоју персонализованих фармацеутских облика лекова[8]. Посебно интересовање за примену ове технологије у пољу фармације јавља се након одобрења првог 3Д штампаног лека под називом *Spritam*[®] (леветирацетам) од стране Америчке управе за храну и лекове (енгл. *Food and drug administration, FDA*) 2015. године[9], чиме је потврђен потенцијал адитивне производње у изради фармацеутских облика лекова. Од тада, 3Д штампа представља предмет интензивних истраживања у области развоја персонализованих фармацеутских облика лекова од стране бројних истраживачких група[10–12]. Основни принцип адитивне производње (енгл. *additive manufacturing, AM*), која се у литератури често означава и термином 3Д штампа, заснива се на изради 3Д објеката постепеним nanoшењем материјала у слојевима, на основу претходно дизајнираног дигиталног 3Д модела[13]. Овај принцип представља заједничку карактеристику свих техника адитивне производње. Могућност прецизне контроле састава, геометрије и унутрашње структуре добијених система препозната је као једна од кључних предности адитивне производње и основа за истраживање различитих техника 3Д штампе и њихове примене у развоју фармацеутских облика лекова прилагођених индивидуалним потребама пацијената[8]. У поређењу са конвенционалним методама производње, 3Д штампа омогућава висок степен флексибилности у погледу прилагођавања дозе, дизајна и профила ослобађања активне супстанце, услед чега се сматра једном од кључних технологија за развој персонализованих терапијских система[1,3,8]. Према стандарду *ISO/ASTM 52900*, који су заједнички развили Међународна организација за стандардизацију (енгл. *International Organization for Standardization, ISO*) и организација *ASTM International*, технике адитивне производње класификоване су према принципу рада, односно начину формирања слојева и механизму обраде материјала током израде 3Д објеката у седам основних категорија [13]. Међу техникама, чије се примене у развоју малих серија фармацеутских облика лекова, последњих година интензивно истражују, издвајају се дигитална обрада светлости (енгл. *Digital Light Processing, DLP*), која припада групи фотополимеризационих техника, и фузија у слоју прашка помоћу ласерског снопа (енгл. *Powder Bed Fusion – Laser Beam, PBF-LB*), заснована на процесу селективног ласерског синтеровања[14,15]. Захваљујући могућностима прецизне контроле геометрије, микроструктуре и фармацеутско-технолошких карактеристика добијених облика [16,17], обе технике препознате су као перспективни приступи у развоју персонализованих фармацеутских облика лекова и биће предмет компаративног испитивања у оквиру ове докторске дисертације.

Као што је већ наведено, обе 3Д технике заснивају се на принципу адитивне производње, и постепеном формирању тродимензионалне структуре објекта механизмом nanoшења материјала „слој по слој“ на основу дигиталног дизајна 3Д модела[13]. Међутим, основна разлика је у природи полазног материјала који се користи, као и механизму формирања слојева. Код *DLP* технике као полазни материјал користи се фотополимеризациони раствор/дисперзија, чија је основна компонента фотореактивни полимер, који под дејством ултраљубичастог (енгл. *ultraviolet, UV*) зрачења, у присуству фотоиницијатора подлеже рекацији фотополимеризације [5,18]. На овај начин омогућено је унакрсно умрежавање реактивних група олигомера и мономера, што доводи до очвршћавања појединачних слојева и постепене изградње објекта, уз формирање унутрашње структуре у виду густо умреженог полимерног матрикса[5,18]. Таква структура омогућава постепено, најчешће продужено и непотпуно, ослобађање активне супстанце, док је постизање врло брзог и потпуног растварања релативно отежано[5]. Процес штампе код *DLP* технике најчешће се заснива на тзв. *bottom-up* принципу, при чему се радна платформа уређаја налази у резервоару са фотополимеризационим раствором/дисперзијом и након формирања сваког слоја помера нагоре, за унапред дефинисану дебљину слоја[5,18]. Понављањем овог поступка, у складу са дигиталним 3Д моделом и задатим процесним параметрима, добија се коначна структура објекта[5,18]. Једна од главних предности *DLP* технике огледа се у могућности израде фармацеутских облика на собној температури, будући да се очвршћавање материјала одвија под краткотрајним дејством светлости, што је посебно значајно код активних супстанци осетљивих на повишену температуру[19]. Додатно, ова техника омогућава ефикасну израду већег броја објеката током једног циклуса штампе, јер се слојеви свих

задатих објеката формирају истовремено (енгл. *ultra violet light selectively shining through a mask, UVM*), што представља значајну предност у производњи малих серија фармацеутских облика лекова [5,19]. Код *PBF-LB* технике као полазни материјал користи се смеша прашкова, која се у основи састоји од одговарајућег полимера, који поседује термопластична својства неопходна за процес синтеровања[2,5]. Под дејством усмерене енергије ласерског снопа (енгл. *laser beam, LB*), уз присуство фотоапсорбера, долази до локалног синтеровања честица прашка, односно њиховог парцијалног топљења и међусобног повезивања, што омогућава формирање појединачних слојева и постепену изградњу 3Д структуре објекта[5,20,21]. За разлику од *DLP* технике, код које се процес одвија на собној температури, *PBF-LB* техника подразумева примену повишене температуре – температуре површинског слоја прашка и температуре коморе, које, између осталих, представљају важне процесне параметре и захтевају пажљиву оптимизацију[21–24]. Поред тога, локални пораст температуре у зони дејства ласерског снопа може бити значајно виши од задатих вредности температуре, што потенцијално може утицати на физичко стање и стабилност активне супстанце[24]. Због тога избор термопластичног полимера представља један од кључних аспеката које треба пажљиво размотрити приликом развоја формулације [2]. У литератури се наводи да температура стакластог прелаза полимера (енгл. *glass transition temperature, Tg*) треба да обезбеди стабилан и робустан процес синтеровања, уз минималан ризик од прегревања материјала и деградације активне супстанце[2,22,24]. Такође, потреба за успостављањем и одржавањем повишене температуре током процеса синтеровања, као и начин формирања слојева који подразумева селективно исцртавање сваког појединачног слоја према геометрији задатог 3Д модела, чине *PBF-LB* технику временски захтевнијом у односу на *DLP* технику[19,20]. Међутим, иако временски захтевна, *PBF-LB* техника омогућава већи степен контроле над формирањем појединачних слојева. Варирање оријентације 3Д модела током штампе, као и прецизна контрола процесних параметара који утичу на густину примењене енергије током процеса синтеровања, пружају могућност циљане модификације микроструктуре и степена порозитета добијених система, што се непосредно одражава на њихове механичке карактеристике, као и на профил ослобађања активне супстанце[2]. Сходно томе, брзина ослобађања може се прилагођавати не само изменом геометрије, односно дизајна 3Д модела, већ и контролом унутрашње структуре добијених облика[2,25]. Иако се *DLP* и *PBF-LB* технике последњих година интензивно истражују у области развоја персонализованих фармацеутских облика лекова, бројна питања од значаја за њихову ширу примену и даље су недовољно разјашњена. Већина доступних истраживања усмерена је на развој појединачних фармацеутских облика и процену њихових карактеристика[15–17,20–21,26–28], док су систематична испитивања која повезују формулационе факторе и процесне параметре са микроструктуром и *in-vitro* перформансама добијених система релативно ограничена[29,30]. Посебно недостају студије које омогућавају поређење *DLP* и *PBF-LB* технике у развоју истог терапијског система, при упоредивим експерименталним условима. Када је реч о *PBF-LB* техници, у литератури још увек нису доступни подаци о утицају начина формирања слојева и оријентације 3Д модела на принтабилност, прецизност процеса израде, као и карактеристике добијених фармацеутских облика. Такође, ограничен је број студија које систематски испитују утицај различитих фотоапсорбера на апсорпцију ласерског зрачења и могућност оптимизације процеса, ефикасност процеса синтеровања, као и микроструктурне карактеристике добијених облика[23,25,30]. Иако је познато да процесни параметри одређују количину енергије која се доводи у систем, њихова повезаност са микроструктурним карактеристикама, порозношћу, распадљивошћу и профилом ослобађања активне супстанце још увек није у потпуности разјашњена[30–32]. Поред тога, све више се истиче значај адекватне карактеризације 3Д штампаних фармацеутских облика, будући да њихова сложена геометрија и специфична унутрашња структура могу представљати ограничење за примену појединих конвенционалних *in-vitro* метода испитивања[14].

Полазећи од наведених недостатака у литератури, концепт ове докторске дисертације биће заснован на приступу који обједињује фундаментално разумевање основних принципа испитиваних 3Д техника и могућности њихове практичне примене у развоју вишечестичних система. Почетне фазе експерименталног рада биће усмерене на развој 3Д штампаних фармацеутских облика применом *DLP* и *PBF-LB* технике, као и систематско испитивање утицаја формулационих фактора, процесних параметара, геометрије 3Д модела и начина формирања слојева на принтабилност, микроструктуру и могућност прилагођавања дозе и *in-vitro* профила

ослобађања. Као модел активне супстанце биће одабран золпидем-тартарат, с обзиром на то да поседује фармакотерапијске карактеристике које га чине погодним за испитивање потенцијала примене техника 3Д штампе у развоју персонализованих фармацеутских облика лекова[33,34]. Прилагођавање дозе има посебан значај, будући да препоручене терапијске дозе золпидем-тартарата зависе од пола и старости пацијента: код жена препоручују се ниже почетне дозе због постизања већих концентрација лека у плазми[34,35], док је код старијих особа неопходна пажљива титрација дозе услед повећаног ризика од испољавања нежељених ефеката[35]. Поред тога, приликом прекида терапије препоручује се постепено смањивање дозе како би се умањило ризик од синдрома обуставе терапије и повратне (енгл. *rebound*) несанице[33]. Золпидем-тартарат је, такође, на тржишту доступан у више јачина, у виду препарата са тренутним и продуженим ослобађањем[35], што додатно потврђује потребу за флексибилним приступом у дозирању и чини га погодним моделом за испитивање потенцијала техника адитивне производње у развоју малих серија фармацеутских облика лекова прилагођених индивидуалним потребама пацијената. Завршна фаза истраживања представљаће практичну валидацију претходно дефинисаних принципа кроз развој мини таблета золпидем-тартарата као вишечестичних фармацеутских облика лекова стандардног цилиндричног дизајна. Овакав приступ омогућиће translацију фундаменталних сазнања у практично применљив терапијски систем и допринети бољем разумевању потенцијала 3Д штампе као адитивне технологије у развоју персонализоване фармакотерапије.

4. Циљеви истраживања

Циљ истраживања докторске дисертације подразумева развој и карактеризацију фармацеутских облика лекова добијених применом две различите технике адитивне производње – дигиталне обраде светлости (*DLP*) и фузије у слоју прашка помоћу ласерског снопа (*PBF-LB*). Истраживање ће бити спроведено кроз пет међусобно повезаних фаза и усмерено на испитивање утицаја дизајна 3Д модела, формулационих фактора и процесних параметара на микроструктуру и прилагођавање дозе и профила ослобађања золпидем-тартарата, уз поређење потенцијала наведених техника у развоју фармацеутских облика лекова за персонализовану терапију.

Циљ **прве фазе** биће развој чврстих фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна применом *DLP* технике и испитивање утицаја формулационих фактора и дизајна 3Д модела на прилагођавање дозе и профила ослобађања, ради постизања брзог и веома брзог растварања.

Циљ **друге фазе** биће развој чврстих фармацеутских облика лекова цилиндричног дизајна применом *PBF-LB* технике и испитивање утицаја избора полимера, физичко-хемијских карактеристика формулације и процесних параметара на притабилност система, ради идентификације критичних формулационих фактора и процесних параметара.

Циљ **треће фазе** биће утврђивање повезаности између дизајна 3Д модела, процесних параметара, микроструктурних и механичких карактеристика фармацеутских облика лекова цилиндричног дизајна добијених применом *PBF-LB* технике, као основе за прилагођавање дозе и профила ослобађања.

Циљ **четврте фазе** биће развој чврстих фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна применом *PBF-LB* технике и оптимизација процеса, уз испитивање утицаја оријентације 3Д модела, формирања слојева и формулационих фактора на микроструктурне карактеристике добијених облика.

Циљ **пете фазе** биће развој мини таблета золпидем-тартарата применом *DLP* и *PBF-LB* техника и компаративна анализа приступа заснованих на различитим принципима адитивне производње у развоју вишечестичних система, уз процену њиховог потенцијала за индивидуализовано дозирање и примену у персонализованој терапији.

5. Методологија научног истраживања

Прва фаза експерименталног рада обухватиће испитивање утицаја формулационих фактора и дизајна 3Д модела на могућност прилагођавања дозе и профила ослобађања золпидем-тартарата из чврстих фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна, добијених техником дигиталне обраде светлости (*DLP*). У оквиру ове фазе биће испитан утицај састава фотополимеризационих дисперзија на могућност израде фармацеутских облика, оптимизацију процеса штампе и брзину растварања активне супстанце. Биће испитан, пре свега, удео фотополимера поли(етилен-гликол) диакрилата (*PEGDA*) и пластификатора поли(етилен-гликола) 400 (*PEG 400*), у односима 3:1 и

1:1, као и удео воде (10% *m/m* и 15% *m/m*), док ће удео золпидем-тартарата бити подешен на два нивоа (3% *m/m* и 5% *m/m*), уз одржавање минималног удела (0,1% *m/m*) фотоиницијатора, дифенил (2,4,6-триметилбензоил) фосфин оксида (*DPPPO*), неопходног за започињање процеса фотополимеризације. Додатно, биће испитан утицај додатка ниског удела хидроксипропил метилцелулозе (0,05% *m/m* *HPMC*) на принтабилност и прецизност процеса штампе. Испитивање утицаја дизајна 3Д модела на могућност прилагођавања дозе и профила ослобађања активне супстанце спровешће се варирањем висине модела на три нивоа (0,50; 0,75 и 1,00 mm), уз константне димензије дужине и ширине (10,00 mm) и дебљину слоја у процесу штампе од 0,1 mm. Додатно, анализираће се утицај односа површине и запремине (енгл. *surface area-to-volume ratio*, *SA/V*) на брзину растварања золпидем-тартарата, као и ефекат увођења кружних перфорација пречника 3,00 mm у структуру одабраних модела са најспоријим ослобађањем, у циљу даљег повећања брзине растварања. Приликом израде малих серија фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна биће одређени оптимални процесни параметри (време изложености доњих слојева, као и време изложености преосталих слојева извору светлости), као и оптимално време штампе у функцији формулационих фактора и геометрије 3Д модела, као и прецизност и поновљивост процеса на основу варирања у маси и димензијама добијених облика. Такође, након израде, добијени облици биће испитани у погледу садржаја активне супстанце, у циљу процене распона доза, које је могуће инкорпорирати варирањем геометрије 3Д модела. Брзина растварања активне супстанце биће испитана у циљу разумевања утицаја формулационих фактора и дизајна 3Д модела на постизања брзог и веома брзог растварања золпидем-тартарата, као и на могућност прилагођавања профила ослобађања. Карактеризација чврстог стања биће спроведена применом диференцијалне скенирајуће калориметрије (*DSC*) и дифракције *X*-зрака (*XRPD*) на спрашеном узорку израђених облика, у циљу процене утицаја процеса фотополимеризације на физичко стање активне супстанце, односно на промене степена кристалниничности и аморфизацију структуре. Морфологија и унутрашња структура добијених облика биће испитане анализом попречних пресека применом скенирајуће електронске микроскопије (*SEM*) и поларизационе микроскопије, у циљу процене слојевите структуре и микроструктурних карактеристика. Потенцијалне интеракције биће анализирани применом технике инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (*FTIR*).

Друга фаза експерименталног рада обухватиће развој формулације и оптимизацију процесних параметара у изради фармацеутских облика лекова цилиндричног дизајна применом технике фузије у слоју прашка помоћу ласерског снопа (*PBF-LB*). У оквиру ове фазе биће испитан утицај састава формулације – смеше прашкова и процесних параметара на могућност израде фармацеутских облика, односно принтабилност система. Формулације ће бити припремљене са константним уделом золпидем-тартарата (5% *m/m*), уз додатак пигмента златно-жуте боје (3% *m/m* *Candurin® Gold Sheen*), у улози фотоапсорбера, као и силицијум-диоксида, колоидног, безводног (0,5% *m/m* *Aerosil® 200*), ради побољшања проточних својстава смеше прашкова. Принтабилност формулације биће испитана применом различитих нискомолекуларних деривата хидроксипропил метилцелулозе (*HPMC* 2910) – *Pharmacoat® 603*, *Pharmacoat® 645*, *Pharmacoat® 606* и *Pharmacoat® 615* – који се међусобно разликују по молекулској маси и вискозитету. Наведени деривати биће коришћени као основни полимер са доминантним уделом у формулацији, при чему ће истовремено имати улогу везивног средства и утицати на степен повезивања честица прашка током процеса синтеровања. Након избора оптималног деривата *HPMC*, који ће обезбедити робусност процеса и принтабилност система, односно израду фармацеутских облика прихватљивих механичких карактеристика, процес штампе биће оптимизован подешавањем следећих процесних параметара: дебљине слоја, температуре штампе, брзине скенирања ласера и растојања између линија скенирања.

Дебљина слоја (енгл. *layer thickness*, *LT*) биће подешена на основу претходно одређене просечне величине честица прашка у припремљеној формулацији, док ће **температура штампе** (одређена применом *DSC* технике) бити подешена у односу на температуру стакластог прелаза полимера, уз контролу разлике између површинске температуре слоја прашка и температуре коморе. **Брзина скенирања ласера** (енгл. *scanning speed*, *SS*) биће оптимизована током процеса штампе у комбинацији са температуром штампе, ради постизања уједначеног процеса синтеровања. **Растојање између линија скенирања** (енгл. *hatch distance*, *HD*) биће варирано на пет нивоа (50,100,150,200 и 250 μm) ради испитивања утицаја густине енергије на карактеристике

добити облика. *Густина енергије* (енгл. *energy density, ED*) представља количину енергије пренету по јединици запремине прашка која одређује степен синтеровања материјала, и описује се као однос утицаја снаге ласера и процесних параметара: брзине скенирања ласера (*SS*), растојања између линија скенирања (*HD*) и дебљине слоја (*LT*), према једначини (1)[2]:

$$ED (J/mm^3) = \frac{LP}{SS \times HD \times LT} \quad (1)$$

У циљу оптимизације дебљине слоја, као и процене постизања уједначеног наношења прашка, припремљена формулација са оптималним *HPMC* дериватом биће окарактерисана у погледу проточности, облика, величине и расподеле величине честица. У ове сврхе биће примењене стандардне методе испитивања проточности – испитивање брзине протицања прашка кроз левак дефинисаног пречника отвора, као и индиректне методе које се заснивају на процени проточности преко насипне и тапкане густине и израчунавањем параметара Каровог индекса и Хауснеровог односа. Облик и величина честица прашка биће процењени посматрањем честица под поларизационим микроскопом, док ће расподела величине честица (енгл. *particle size distribution, PSD*) бити анализирана применом методе ласерске дифракције. Након спроведене карактеризације, за сваку вредност *HD* параметра биће одштампане мале серије цилиндричних 3Д модела (10,00 mm × 3,00 mm) – таблета, након чега ће бити испитане њихове димензије и маса, у циљу процене прецизности и поновљивости процеса штампе.

Трећа фаза експерименталног рада обухватиће детаљну карактеризацију цилиндричних фармацеутских облика добијених у оквиру друге фазе експерименталног рада применом *PBF-LB* технике. Малe серије таблета добијених применом различитих вредности растојања између линија скенирања биће окарактерисане у погледу привидне густине, садржаја активне супстанце и механичких карактеристика, пре свега затезне чврстоће, у циљу процене утицаја густине примењене енергије током процеса синтеровања на механичка својства добијених 3Д таблета. У овој фази биће успостављена корелација између вредности *HD* параметра и садржаја активне супстанце у добијеним фармацеутским облицима у циљу процене потенцијала примене испитиваног процесног параметра у прилагођавању дозе и персонализацији терапије. Микроструктура добијених система биће анализирана применом скенирајуће електронске микроскопије (*SEM*) и живине порозиметрије (*MIP*), уз анализу утицаја густине енергије на порозност и унутрашњу структуру таблета. Такође, биће испитане *in-vitro* карактеристике добијених система – распадљивост и брзина растварања золпидем-тартарата. Аналогно првој фази истраживања, у оквиру ове фазе експерименталног рада биће испитан и утицај дизајна 3Д модела на карактеристике добијених система увођењем кружних перфорација (пречника 1,00 mm) у структуру модела са тренутним, али најспоријим ослобађањем активне супстанце. На овај начин биће омогућено компаративно испитивање ефекта увођења перфорација у структуру 3Д модела код фармацеутских облика добијених различитим техникама 3Д штампе (*DLP* и *PBF-LB*), као и процена могућности прилагођавања профила ослобађања. Додатно, биће спроведена и карактеризација чврстог стања применом *DSC* и *XRPD* метода на спрашеном узорку израђених таблета, у циљу процене утицаја процеса синтеровања на физичко стање активне супстанце, односно на промене степена кристалинжности и аморфизацију структуре. Потенцијалне интеракције биће анализиране применом *FTIR* методе.

Четврта фаза експерименталног рада обухватиће развој фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна применом *PBF-LB* технике и оптимизацију процеса уз испитивање утицаја формулационих фактора и дизајна 3Д модела на карактеристике добијених система. Биће дизајнирана два сета кубоидних 3Д модела који ће омогућити испитивање утицаја димензија модела, као и начина формирања слојева при оријентацији модела током процеса штампе, у хоризонталном и вертикалном положају. Код сета модела са хоризонталном оријентацијом дужина и ширина ће бити константне и износити 10,00 mm, док ће висина бити варирана на три нивоа: 1,25; 1,50 и 1,75 mm, док ће код сета модела са вертикалном оријентацијом, дужина и висина бити константних димензија (10,00 mm), а ширина варирана на три нивоа (1,25; 1,50 и 1,75 mm). На овај начин биће омогућено повезивање истраживања са првом фазом експерименталног рада, чиме ће се омогућити компаративни приступ у развоју и карактеризацији фармацеутских облика лекова израђених применом две различите 3Д технике, као и процена потенцијала *PBF-LB* технике у изради сложенијих геометријских структура и контроле формирања слојева током процеса адитивне производње. На основу резултата друге и треће фазе експерименталног рада,

биће припремљене формулације на бази термопластичног полимера поливинил-алкохола (*Parateck® MXP 4-88*, M_r 32.000 g/mol, степен хидролизе 85–89%). Очекује се нижа T_g наведеног полимера, што упућује на то да ће се и процес штампе одвијати при нижим температурама, чиме ће се обезбедити шири опсег варирања процесних параметара у односу на претходно испитиване *HPMC* деривате. Формулације ће садржати исти удео золпидем-тартарата (5% *m/m*) и средства за клизање (0,5% *m/m* *Aerosil® 200*), као и у претходној фази, уз примену поливинил-алкохола као основног полимера. У оквиру ове фазе, додатно ће бити испитан и утицај различитих фотоапсорбера. Биће коришћени пигменти, поред златно-жуте (*Candurin® Gold Sheen*) и рубин-црвене (*Candurin® NXT Ruby Red*) и ћилибарно-наранџасте боје (*Candurin® Orange Amber*), у уделу од 3% *m/m*. Испитаће се њихов утицај на принтабилност система, оптимизацију процесних параметара, као и могућност израде фармацеутских облика при различитим оријентацијама 3Д модела. Припремљене формулације биће окарактерисане у погледу облика, величине и расподеле величине честица у циљу дефинисања оптималне дебљине слоја при процесу штампе, као и у погледу проточности, применом директних и индиректних метода, како би се проценио утицај на могућност уједначеног наношења прашка током израде. Температура штампе, као и опсег варирања, биће дефинисани на основу T_g полимера, која ће бити одређена *DSC* методом. Процес штампе биће оптимизован варирањем температуре штампе, брзине скенирања ласера и растојања између линија скенирања. Оптимизација ће бити спроведена приступом „покушај–грешка“, услед недостатка података у литератури. Након оптимизације процеса, биће израђене мале серије фармацеутских облика лекова кубоидног дизајна у складу са димензијама према претходно дефинисаном сету 3Д модела намењеном за штампу у хоризонталном и вертикалном положају. Добијени облици биће испитани у погледу димензија и варирања масе, ради процене прецизности процеса штампе. Додатно, биће анализирани порозност и морфологија унутрашње структуре применом *MIP* и *SEM* метода, као и *in-vitro* карактеристике добијених облика – распадљивост и брзина растварања. Ова фаза ће омогућити повезивање резултата са претходним фазама истраживања и боље разумевање утицаја микроструктурних карактеристика и оријентације модела на профил ослобађања активне супстанце. Такође, биће одређен садржај активне супстанце и успостављена корелација између димензија 3Д модела и могућности прилагођавања дозе, у циљу процене потенцијала *PBF-LB* технике у индивидуализацији терапије. Физичко стање активне супстанце биће испитано применом *DSC* и *XRPD* метода, док ће потенцијалне интеракције бити анализиране *FTIR* методом.

Пета фаза експерименталног рада обухватиће развој и карактеризацију мини таблета золпидем-тартарата као вишечестичних фармацеутских облика лекова добијених применом *DLP* и *PBF-LB* технике. Ова фаза биће усмерена на повезивање резултата претходних фаза истраживања и процену могућности практичне примене обе технике 3Д штампе у изради фармацеутских облика стандардног цилиндричног дизајна, погодних за индивидуализацију терапије и флексибилно прилагођавање дозе. У том циљу биће дизајнирани цилиндрични 3Д модели малих димензија, пречника 3,00 и 5,00 mm, док ће висина модела бити варирана на три нивоа (1,00; 2,00 и 3,00 mm). Мини таблете ће бити израђене применом претходно оптимизованих формулација и процесних параметара. Код *DLP* технике биће примењене фотополимеризационе дисперзије развијене у првој фази истраживања, док ће код *PBF-LB* технике бити примењене формулације и процесни параметри оптимизовани у другој, трећој и четвртој фази експерименталног рада. Посебна пажња биће усмерена на процену могућности добијања вишечестичних система уједначене масе и садржаја активне супстанце, имајући у виду мале димензије појединачних дозирањих јединица и потребу за обезбеђивањем прецизног дозирања у оквиру персонализоване терапије. Добијене мини таблете биће окарактерисане у погледу димензија, масе, садржаја активне супстанце, механичких карактеристика, распадљивости и брзине растварања. Такође, микроструктура и порозност добијених облика биће анализиране применом *SEM* и *MIP* метода, у циљу процене утицаја различитих принципа адитивне производње на унутрашњу структуру и профил ослобађања активне супстанце. У оквиру ове фазе биће успостављена корелација између количине инкорпорираниог золпидем-тартарата и дебљине мини таблета, као и између брзине растварања активне супстанце и односа површине и запремине. Додатно, физичко стање активне супстанце биће анализирано применом *DSC* и *XRPD* метода, док ће потенцијалне интеракције бити испитане *FTIR* методом.

Припрема формулација

• Припрема фотополимеризационих дисперзија

Све компоненте фотополимеризационих дисперзија биће одмерене у лабораторијској чаши, након чега ће се спровести мешање на магнетној мешалици на собној температури ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) у трајању од 24 часа, у циљу постизања потпуне хомогенизације формулација. Током целокупног поступка припреме, формулације ће бити заштићене од светлости ради спречавања превременог започињања процеса фотополимеризације, док ће фотоиницијатор дифенил (2,4,6-триметилбензоил) фосфин оксид (*DPPO*), у уделу од 0,1% *m/m*, бити додат као последња компонента дисперзије. Процес 3Д штампе биће спроведен непосредно након завршетка мешања дисперзија.

• Припрема смеша прашкова

Све компоненте формулација биће одмерене и измешане у тарионику помоћу пистила, према принципима израде сложених прашкова. Припремљене смеше биће просејане кроз сито величине отвора 125 μm , а потом додатно хомогенизоване у ротационој мешалици за прашкове (*Powder mixer, Farmalabor*, Италија), при брзини обртања од 50 *rpm* у трајању од пет минута. Непосредно након завршетка мешања, припремљене формулације биће пренете у комору 3Д штампача, након чега ће бити започет процес 3Д штампе.

Карактеризација смеша прашкова

• Анализа облика, величине и расподеле величине честица

Облик честица модел активне супстанце и примењених полимера, појединачно и у оквиру припремљених смеша прашкова, тј. формулација намењених штампи применом *PBF-LB* технике, биће процењен посматрањем под поларизационим микроскопом *Olympus BX53-P* (*Olympus*, Токио, Јапан), при употреби објектива *UPLFLN4XP* и *UPLFLN10XP*. Мала количина узорка прашка биће диспергована у силиконском уљу, нанета на предметно стакло и прекривена покровним стаклом. Микрографије узорака биће снимљене применом програма *cellSens Entry*, верзије 1.14 (*Olympus*, Токио, Јапан), при различитим степенима увећања, у циљу детаљније процене морфолошких карактеристика честица. Величина и расподела величине честица у оквиру припремљених смеша прашкова, биће анализирани методом ласерске дифракције (*Malvern Mastersizer 2000*, *Malvern Instruments Ltd.*, Велика Британија), опремљеним јединицом за суву дисперзију *Scirocco 2000*. Узорци прашка биће дисперговани у струји ваздуха под притиском од 2,0 bar. Расподела величине честица (*PSD*) биће окарактерисана параметрима кумулативне расподеле који одговарају 10., 50. и 90. перцентилу (D_{10} , D_{50} и D_{90}). Ширина расподеле биће процењена израчунавањем *span* параметра према једначини (2):

$$Span = (D_{90} - D_{10})/D_{50} \quad (2)$$

Асиметрија расподеле биће процењена применом параметра асиметрије ε , израчунатог према једначини (3) [36]:

$$\varepsilon = \frac{(\ln D_{90} - \ln D_{50})}{(\ln D_{50} - \ln D_{10})} \quad (3)$$

• Испитивање проточности

Проточност припремљених смеша прашкова, тј. формулација намењених штампи применом *PBF-LB* технике, биће процењена применом директне и индиректних метода испитивања. Директна процена проточности биће спроведена применом *GDT* мерача проточности (*Erweka GmbH*, Хојсенстам, Немачка), мерењем времена потребног да 20 g узорка протекне кроз левак уређаја, дефинисаног пречника отвора (10,00 mm), а резултати ће бити изражени као брзина протицања масе (g s^{-1}) $\pm$ стандардна девијација. Сва мерења биће изведена у три понављања.

Насипна густина ($\rho_{\text{насишна}}$) и тапкана густина ($\rho_{\text{тапкана}}$) биће одређене у три понављања применом мензуре запремине 50 mL, која ће садржати 20 g узорка, и апарата за тапкање *STAV 2003 shaking volumeter* (*J. Engelsmann AG*, Лудвигсхафен, Немачка). Одговарајућа запремина узорка биће очитана након 1250 циклуса тапкања. На основу добијених вредности насипне и тапкане густине биће израчунати индекс компресибилности (Каров индекс) и Хауснеров однос, према једначинама (4) и (5):

$$\text{Каров индекс (\%)} = 100 \times (\rho_{\text{тапкана}} - \rho_{\text{насишна}})/\rho_{\text{тапкана}} \quad (4)$$

$$\text{Хауснеров однос} = \rho_{\text{тапкана}}/\rho_{\text{насишна}} \quad (5)$$

Процена проточних својстава припремљених смеша прашкова биће извршена у складу са описним терминима према категоријама проточности дефинисаним у Европској фармакопеји 12.0 (2.9.36. *Powder flow*) [37].

Припрема 3Д модела и процес 3Д штампања фармацеутских облика

Сви 3Д модели биће припремљени у програму *Autodesk Fusion 360*, верзије 2.0.8809 (*Autodesk Inc.*, Сан Рафаел, Калифорнија, САД), а затим сачувани у *.stl* (енгл. *stereolithography*) формату, погодном за даљу обраду у рачунарским пакетима за припрему штампе (*Chitubox*, верзија 1.7.0 и *Sintratec*, верзија 1.2.0). Биће припремљени модели кубоидног и цилиндричног облика, уз варирање димензија и увођење кружних перфорација, у складу са дефинисаним дизајном експеримената по фазама. За израду фармацеутских облика користиће се штампачи засновани на различитим принципима адитивне производње: *Wanhao Duplicator 8* (*Wanhao*, Ђеџанг, Кина), опремљен извором *UV* светлости таласне дужине 405 nm, чији је принцип рада заснован на процесу фотополимеризације, и *Sintratec Kit* (*Sintratec AG*, Бруг, Швајцарска), опремљен ласером снаге 2,3 W и таласне дужине 455 nm, чији је принцип рада заснован на процесу синтеровања.

Димензије фармацеутских облика

Димензије (дужина/ширина/пречник и висина) фармацеутских облика биће измерене помоћу нонијуса (*digital caliper*, *Vogel Germany GmbH & Co. KG*, Кевелаер, Немачка) у три различите тачке на 10 појединачно, насумично одабраних узорака, а резултати ће бити изражени као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. Прецизност процеса штампе процењиваће се упоређивањем измерених димензија фармацеутских облика са димензијама дефинисаним 3Д моделом, у циљу утврђивања евентуалних одступања од задатих вредности, израчунавањем параметра одступања S (%), према једначини (6), предложеној од стране [38]:

$$S (\%) = \left[\frac{A_1 - A_0}{A_0} \right] \times 100 \quad (6)$$

где је A_1 стварна димензија добијеног облика (mm), а A_0 димензија дефинисана 3Д моделом (mm).

Варирање масе фармацеутских облика

Масе фармацеутских облика биће измерене на аналитичкој ваги (*Kern & Sohn*, Немачка) на 10 појединачно, насумично одабраних узорака, а резултати ће бити изражени као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. Процена варирања масе биће спроведена у складу са захтевима Европске фармакопеје 12.0 за уједначеност масе једнодозних препарата (2.9.5. *Uniformity of mass of single-dose preparations*) [39].

Одређивање привидне густине 3Д штампаних таблета

Након одређивања димензија (висине и пречника) цилиндричних облика добијених *PBF-LB* техником у оквиру треће фазе истраживања, биће израчуната запремина добијених таблета, према једначини (7) за запремину цилиндра:

$$V = \pi r^2 \times h \quad (7)$$

где је V запремина (mm³), r полупречник (mm), а h висина (mm) 3Д штампаних таблета.

Привидна (геометријска) густина добијених таблета биће израчуната према једначини (8):

$$\rho = m/V \quad (8)$$

где је ρ привидна густина (mg/mm³), m маса (mg), а V запремина (mm³) добијених таблета.

У циљу процене утицаја растојања између линија скенирања на привидну густину добијених таблета биће примењена линеарна регресиона анализа. Јачина повезаности између испитиваних параметара биће процењена на основу коефицијента детерминације (R^2).

Испитивање механичких карактеристика 3Д штампаних таблета

Механичке карактеристике цилиндричних облика, добијених *PBF-LB* техником у оквиру треће фазе истраживања, биће одређене у складу са испитивањем отпорности таблета на ломљење дефинисаним у Европској фармакопеји 12.0 (2.9.8. *Resistance to crushing of tablets*) [40]. Сила потребна за ломљење добијених таблета биће одређена на 10 појединачно, насумично одабраних узорака, применом уређаја за испитивање чврстине таблета *ERWEKA TBH 125D* (*Erweka GmbH*, Ланген, Немачка). Резултати ће бити изражени као средња вредност затезне чврстоће $\pm$ стандардна девијација. Затезна чврстоћа биће израчуната према једначини (9) [29]:

$$\sigma = 2F/\pi Dt \quad (9)$$

где је σ затезна чврстоћа (MPa), F сила (N), D пречник (mm), а t висина (mm) добијених таблета.

Живина порозиметрија (MIP)

Порозност фармацеутских облика добијених *PBF-LB* техником биће испитана методом живине порозиметрије (*Mercury Intrusion Porosimetry*, *MIP*) применом аутоматизованог система *Carlo Erba Porosimeter 2000* (*Carlo Erba Strumentazione*, Италија), који се састоји од две јединице: *Macropore Unit 120* и *Porosimeter 2000 WS*, као и одговарајућих дилатометара за узорке. Анализе ће бити спроведене у опсегу притиска од 0,1 до 200 MPa, при чему ће пречници пора бити одређивани у опсегу од 7,5 до 15.000 nm. Прикупљање и обрада података биће спроведена применом рачунарског пакета *Milestone*

Software 200 (Milestone S.r.l., Италија). Приликом анализе биће спроведена два узастопна циклуса интрузије и екструзије живе (први и други циклус, *Run I* и *Run II*). Пре мерења, узорци ће бити евакуисани у трајању од 2 часа у дилатометру постављеном у оквиру јединице за макропоре (*Macropore Unit 120*).

Скенирајућа електронска микроскопија (SEM)

Унутрашња морфологија фармацеутских облика цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, биће анализирана применом скенирајуће електронске микроскопије (енгл. *Scanning electron microscopy, SEM*) у циљу процене микроструктурних карактеристика. Узорци ће бити постављени на одговарајуће носаче и обложени танким слојем легуре злата методом напаравања (енгл. *sputter coating*) при струји од 30 mA у трајању од 100 секунди, коришћењем уређаја *BAL-TEC SCD 005 (Leica Microsystems, Вецлар, Немачка)*, ради побољшања електропроводљивости и спречавања наелектрисања током снимања. Микрографије узорака биће снимљене скенирајућим електронским микроскопом *JEOL JSM-6390LV (JEOL, Токио, Јапан)*, при одговарајућим увећањима погодним за анализу унутрашње морфологије узорака.

Садржај активне супстанце

Одређивање садржаја активне супстанце у фармацеутским облицима цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, биће спроведено применом *UV-Vis* спектрофотометрије (*Evolution 300, Thermo Scientific, Велика Британија*), на таласној дужини максималне апсорпције (λ_{max}) од 238 nm, уз примену плацебо узорка као следеће пробе у циљу искључивања потенцијалних интерференција. Плацебо узорак ће садржати све компоненте формулације осим активне супстанце. Испитивани узорци ће најпре бити уситњени, након чега ће бити одмерена количина узорка која одговара просечној маси испитиваног фармацеутског облика. Екстракција активне супстанце биће извршена употребом воде и/или органског растварача (метанола), применом ултразвучног купатила *RK 102 H (Bandelin electronic GmbH & Co. KG, Немачка)*. Након хлађења до собне температуре, узорци ће бити филтрирани кроз технички филтер папир (*FilterLab, Filtros Anioia, SA, Шпанија*). Количина раствореног зопидем-тартарата биће израчуната применом калибрационе криве, уз одговарајућа разблажења узорака, а резултати ће бити изражени као проценат теоријског садржаја $\pm$ стандардна девијација. Анализе ће бити спроведене у дупликату.

Испитивање распадљивости фармацеутских облика

• Испитивање распадљивости 3Д штампаних таблета

Распадљивост цилиндричних облика, добијених *PBF-LB* техником у оквиру треће фазе истраживања, биће одређена у складу са фармакопејском методом за испитивање распадљивости таблета и капсула дефинисаном у Европској фармакопеји 12.0 (2.9.1. *Disintegration of tablets and capsules*) [41]. Испитивање ће бити спроведено применом уређаја *ERWEKA ZT 52 (Erweka GmbH, Ланген, Немачка)*, у 800 mL дестиловане воде као медијуму, при температури од 37 ± 2 °C. У сваку од шест стаклених цеви биће постављена по једна таблета, уз примену диска. Биће одређено време до распадања последње од шест таблета. Испитивање ће бити спроведено у дупликату, а резултати ће бити изражени као средња вредност времена распадања $\pm$ стандардна девијација. Метода ће се користити за процену *in-vitro* дезинтеграције испитиваних узорака, као и погодности примене стандардизоване фармакопејске методе у испитивању распадљивости фармацеутских облика добијених *PBF-LB* техником.

• Испитивање распадљивости 3Д штампаних кубоидних облика и мини таблета

Распадљивост кубоидних облика и мини таблета, добијених *PBF-LB* техником у оквиру четврте и пете фазе истраживања, биће испитивана применом модификоване методе за анализу фармацеутских облика добијених синтерованем, предложене од стране *Fina* и сар. (2018a) [26]. Испитивање ће бити спроведено у Петријевој шољи која садржи 25 mL дестиловане воде као медијум, при температури од 37 ± 2 °C. Ради одржавања константне температуре медијума током испитивања, температура ваздуха у шејкер-инкубатору (*BioSan Shaker-Incubator ES-20, Biosan, Рига, Летонија*) биће подешена на $40 \pm 0,5$ °C. Брзина мешања од 100 rpm биће примењена ради обезбеђивања благог кретања медијума и омогућавања потпуне дезинтеграције испитиваних узорака, и биће усклађена са интензитетом агитације који ће бити примењен током анализе профила ослобађања активне супстанце. Мериће се време потребно за потпуну дезинтеграцију узорака пажљиво постављених на површину медијума. Испитивање ће бити спроведено у дупликату, а резултати ће бити изражени као средња вредност времена дезинтеграције $\pm$ стандардна девијација. Применом ове методе биће процењена *in-vitro* дезинтеграција испитиваних узорака, као и погодност модификоване методе за испитивање распадљивости фармацеутских облика добијених *PBF-LB* техником.

Испитивање брзине растварања активне супстанце из фармацеутских облика

Брзина растварања золпидем-тартарата из фармацеутских облика цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, биће испитивана применом *USP I* апаратуре *Erweka DT 126 Light* (*Erweka GmbH*, Ланген, Немачка). Према Биофармацеутском систему класификације лекова, золпидем-тартарат припада I класи лекова, коју карактеришу висока растворљивост и висока пермеабилност. Поред тога, у литератури је наведено да рН вредности у опсегу од 1,2 до 6,8 не утичу значајно на његову растворљивост [42]. На основу наведеног, као и чињенице да је золпидем-тартарат изабран као модел активна супстанца, дестилована вода биће одабрана као медијум за испитивање профила ослобађања.

Испитивани узорци биће постављени у цилиндричне корпице уређаја и потопљени у 500 mL дестиловане воде, термостатирани на $37 \pm 0,5$ °C, при брзини ротације од 100 rpm. Количина раствореног золпидем-тартарата биће праћена у функцији времена, до постизања платоа, односно максималне количине растворене активне супстанце. Плато ће се сматрати постигнутим уколико у најмање три узастопне временске тачке не дође до значајне промене у количини растворене активне супстанце ($\pm 5\%$). У циљу праћења брзине растварања и конструисања профила ослобађања, унапред ће бити дефинисане временске тачке у којима ће се узорковати аликвоти медијума (4 mL), уз накнадно филтрирање кроз филтере величине пора 0,45 μm (*Lab Logistics Group GmbH*, Мекенхајм, Немачка). Количина ослобођеног золпидем-тартарата биће одређена *UV-Vis* спектрофотометријски (*Evolution 300*, *Thermo Scientific*, Велика Британија), на таласној дужини максимума апсорпције (λ_{max}) од 238 nm. Анализе ће бити спроведене у трипликату, а резултати ће бити изражени као проценат раствореног золпидем-тартарата у односу на декларисани садржај активне супстанце у испитиваним узорцима $\pm$ стандардна девијација.

Диференцијална скенирајућа калориметрија (DSC)

Анализа термалног понашања полазних супстанци, физичких смеша прашкова, као и спрашених фармацеутских облика цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, биће спроведена на уређају *DSC 1* (*Mettler-Toledo GmbH*, Гисен, Немачка), методом диференцијалне скенирајуће калориметрије (енгл. *Differential scanning calorimetry*, *DSC*). Прецизно одмерени узорци биће постављени у алуминијумске посуде и загревани брзином од 10 °C/min, од собне температуре до температуре термичке деградације узорка, под константним протоком азота од 50 mL/min, при чему ће празна алуминијумска посуда бити коришћена као референтна. Добијени подаци биће анализирани применом *STARe* програма, верзије 12.10 (*Mettler-Toledo GmbH*, Гисен, Немачка). Метода ће бити примењена у различитим фазама истраживања у циљу испитивања термалног понашања и физичког стања активне супстанце, одређивања температуре стакластог прелаза (*Tg*) полимера, као и процене степена кристаличности/аморфности.

Дифракција X-зрака на прашку (XRPD)

Дифракција X-зрака на прашку (енгл. *X-ray powder diffraction*, *XRPD*) биће спроведена на дифрактометру *Empyrean* (*Malvern Panalytical Ltd*, Велика Британија), при собној температури, у *Bragg-Brentano* парафокусној геометрији, коришћењем сцинтилационог детектора и *Ni*-филтрираног *Cu K α* зрачења (*K $\alpha_{1,2}$*), при напону од 45 kV и струји од 40 mA. Дифрактограми ће бити снимљени у опсегу углова од 4–70° (2 θ), при величини корака од 0,003° и времену задржавања од 58 s по кораку. Метода ће бити примењена у различитим фазама истраживања у циљу процене степена кристаличности/аморфности, у комбинацији са резултатима *DSC* анализе.

Поларизациона светлосна микроскопија

Попречни пресек облика цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* техником, биће испитиван помоћу поларизационог микроскопа *Olympus BX53-P* (*Olympus*, Токио, Јапан), при употреби објектива *UPLFLN4XP* и *UPLFLN10XP*, пре и након испитивања профила ослобађања. Микрографије узорака биће снимљене применом програма *cellSens Entry*, верзије 1.14 (*Olympus*, Токио, Јапан), при различитим степенима увећања, у циљу детаљне процене микроструктурних карактеристика.

Техника инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (FTIR)

Спектроскопске анализе полазних супстанци, физичких смеша, као и спрашених облика цилиндричног и кубоидног дизајна, добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, биће спроведене применом *FTIR* спектрометра *Nicolet iS10* (*Thermo Scientific*, Волтам, Масачусетс, САД), опремљеног *ATR* системом са једним рефлектујућим елементом (*Smart iTR*, *Thermo Scientific*, Волтам, Масачусетс, САД), са дијамантском плочицом и *ZnSe* сочивом. Спектри ће бити снимљени у опсегу таласних бројева од 4000–650 cm⁻¹, при резолуцији од 2 cm⁻¹, у циљу процене потенцијалних интеракција између активне супстанце и коришћених полимера које могу настати током процеса штампања.

6. Очекивани резултати

Прва фаза експерименталног рада ће омогућити дефинисање утицаја формулационих фактора и дизајна 3Д модела на процес израде, оптимизацију процесних параметара, као и постизање брзог и веома брзог ослобађања золпидем-тартарата из фармацеутских облика кубоидног дизајна. Очекује се да ће пораст удела хидрофилних ексипијенаса (воде и *PEG 400*) допринети бржем ослобађању золпидем-тартарата. Такође, очекивана је могућност инкорпорирања терапијског распона доза, како у функцији варирања димензија добијених облика, тако и у зависности од удела активне супстанце у фотополимеризационим дисперзијама. Варирањем висине кубоидних облика и увођењем кружних перфорација, уз повећање односа површине и запремине, очекује се додатно повећање брзине ослобађања активне супстанце. Очекује се да ће карактеризација добијених облика указати на присуство слојевите структуре и очување кристаличности активне супстанце, без значајних интеракција са полимерним компонентама формулације. На основу резултата прве фазе биће сагледане предности *DLP* технике у изради фармацеутских облика кубоидног дизајна. Биће процењена могућност преноса добијених сазнања на развој дозираних облика стандардне геометрије (цилиндрични облик – конвенционални облик таблета на тржишту), уз задржавање концепта персонализације терапије кроз дизајн 3Д модела, као и могућност израде фармацеутских облика у слојевима уз постизање тренутног ослобађања активне супстанце. Истовремено, биће сагледана ограничења испитиване технике, пре свега у домену контроле микроструктуре, при чему се очекује доминантан утицај геометријских параметара на макро нивоу, уз ограничену могућност контроле унутрашње структуре фармацеутских облика лекова добијених овом техником на тзв. микро нивоу. Полазећи од наведених ограничења, у наредној фази експерименталног рада биће примењена техника фузије у слоју прашка помоћу ласерског снопа (*PBF-LB*), у циљу компаративне анализе утицаја различитих принципа адитивне производње на нивоу структурних, физичко-хемијских и биофармацеутских својстава фармацеутских облика, као и процене њихове применљивости у персонализованој терапији.

Друга фаза експерименталног рада ће омогућити боље разумевање утицаја критичних карактеристика материјала, пре свега физичко-хемијских својстава примењених деривата *HPMC*, на могућност примене *PBF-LB* технике у изради фармацеутских облика цилиндричног дизајна, односно 3Д штампаних таблета. Очекује се да ће бар један од испитиваних нискомолекуларних деривата *HPMC* обезбедити одговарајућу притабилност формулације, што ће указати на значај молекулске масе, вискозитета и термичких својстава полимера на уједначеност формирања слојева током процеса синтеровања. Такође, очекује се да ће карактеристике смеше прашкова, попут проточности, величине честица и расподеле величине честица, имати кључну улогу у оптимизацији дебљине слоја и постизању униформног наношења прашка током процеса штампе, а самим тим и уједначености садржаја активне супстанце у добијеним таблетама, као и прецизности и поновљивости процеса, односно могућности израде цилиндричних облика у складу са задатим димензијама. У погледу процесних параметара, очекује се да ће оптимизација температуре штампе (температуре површинског слоја прашка и температуре коморе), заједно са брзином скенирања ласера и растојањем између линија скенирања, омогућити стабилан процес синтеровања и израду таблета задовољавајућих фармацеутско-технолошких карактеристика, пре свега у погледу уједначености масе и димензија. Посебно се очекује да ће варирање растојања између линија скенирања омогућити контролу густине енергије примењене током процеса синтеровања, што ће представљати основу за даље разумевање утицаја процесних параметара на микроструктуру и перформансе добијених облика у наредној фази истраживања. Очекује се и да ће резултати ове фазе омогућити дефинисање критичних карактеристика смеше прашкова и критичних процесних параметара неопходних за успешну примену *PBF-LB* технике у изради малих серија 3Д штампаних таблета.

Трећа фаза експерименталног рада ће омогућити разумевање утицаја густине енергије подешавањем растојања између линија скенирања, на микроструктурне, механичке и *in-vitro* карактеристике таблета израђених у претходној фази експерименталног рада. Очекује се да ће таблете добијене при нижим вредностима густине енергије, односно већим растојањима између линија скенирања, показати нижу привидну густину и већи степен порозности, брже распадање и ослобађање активне супстанце, као и могућност инкорпорирања нижег удела золпидем-тартарата, док се порастом густине енергије, при нижим вредностима растојања између линија

скенирања, очекује формирање компактније унутрашње структуре система, већа привидна густина и затезна чврстоћа добијених таблета, као и спорије распадање и ослобађање активне супстанце, уз могућност инкорпорирања већег удела золпидем-тартарата. Резултати *SEM* и *MIP* анализа пружиће увид у детаљније разумевање односа између процеса ласерског синтеровања и формирања унутрашње структуре таблета, као и њеног утицаја на распадљивост и *in-vitro* брзину растварања активне супстанце. Такође, очекује се да ће *DSC* и *XRPD* анализе указати на делимичну или потпуну аморфизацију активне супстанце услед примене усмерене енергије ласера и повишене температуре током процеса синтеровања, док ће *FTIR* анализа омогућити процену потенцијалних интеракција између золпидем-тартарата и нискомолекуларних деривата *HPMC*. Додатно, очекује се да ће увођење кружних перфорација у структуру одабраних 3Д модела довести до повећања односа површине и запремине и убрзаног растварања активне супстанце, чиме ће бити потврђен значај геометрије 3Д модела као једног од кључних фактора у прилагођавању профила ослобађања. На овај начин биће омогућена компаративна анализа ефекта увођења перфорација у структуру фармацеутских облика добијених *DLP* и *PBF-LB* техникама, као и повезивање резултата прве и треће фазе истраживања, уз могућност ширег разумевања потенцијала примене различитих 3Д техника у дизајну фармацеутских облика лекова и прилагођавању *in-vitro* карактеристика – распадљивости и профила ослобађања.

Четврта фаза експерименталног рада ће омогућити развој фармацеутских облика кубоидног дизајна применом *PBF-LB* технике, како при хоризонталној, тако и при вертикалној оријентацији 3Д модела током процеса штампе. Очекује се да ће примена полимера са нижом *Tg*, у односу на претходно испитиване деривате *HPMC*, омогућити штампу при нижим температурама, шири опсег варирања температуре површинског слоја прашка и температуре коморе, као и стабилнији процес синтеровања уз мањи ризик од термичке деградације активне супстанце. Такође, очекује се да ће специфично обрађена површина честица поливинил-алкохола *Parateck® MXP 4-88* допринети уједначеном облику, величини и расподели величине честица припремљених формулација, доброј проточности смеше прашкова и уједначеном наношењу прашка током процеса штампе, независно од оријентације 3Д модела. Примена приступа „покушај–грешка“ у оптимизацији процеса требало би да допринесе бољем разумевању процеса ласерског синтеровања при примени различитих фотоапсорбера, идентификацији критичних процесних параметара и дефинисању смерница за оптимизацију *PBF-LB* процеса у зависности од својстава примењеног фотоапсорбера. Такође, очекује се да ће оријентација 3Д модела током процеса штампе, утицати на начин формирања слојева, прецизност димензија, порозност и микроструктуру добијених фармацеутских облика, а самим тим и на профил ослобађања активне супстанце. Биће успостављена корелације између дебљине добијених облика и количине инкорпорираног золпидем-тартарата, чиме ће бити потврђена могућност прецизног прилагођавања дозе у функцији дизајна 3Д модела. На основу резултата ове фазе биће могуће сагледати утицај различитих фотоапсорбера на распадљивост и брзину растварања, као и применљивост модификоване методе за испитивање распадљивости у малој запремини медијума, под термостатираним условима, као новог приступа у карактеризацији 3Д штампаних фармацеутских облика. Додатно, очекује се да ће резултати ове фазе омогућити компаративну анализу *DLP* и *PBF-LB* технике у изради фармацеутских облика сличног геометријског дизајна, као и боље разумевање утицаја различитих принципа адитивне производње на микроструктуру, процес формирања слојева и профил ослобађања активне супстанце. На тај начин, резултати ове фазе требало би да допринесу свеобухватнијем сагледавању потенцијала примене *PBF-LB* технике у развоју персонализованих фармацеутских облика лекова.

Пета фаза експерименталног рада ће омогућити развој мини таблета золпидем-тартарата применом *DLP* и *PBF-LB* технике, као и боље разумевање потенцијала примене испитиваних техника 3Д штампе у изради вишечестичних фармацеутских облика лекова малих димензија. Очекује се да ће примена претходно оптимизованих формулација и процесних параметара обезбедити израду мини таблета задовољавајућих фармацеутско-технолошких карактеристика, уз одговарајућу уједначеност димензија, масе и садржаја активне супстанце, као и добру прецизност и поновљивост процеса израде, упркос малим димензијама појединачних дозирањих јединица. Биће сагледане разлике у принципима адитивне производње између испитиваних 3Д техника и поређење микроструктурних и механичких карактеристика добијених облика, као и разумевање утицаја на *in-vitro* перформансе – распадљивост и профил ослобађања. Очекује се и

успостављање корелације између дизајна 3Д модела, односно дебљине мини таблета и количине инкорпорираног золпидем-тартарата, као и односа површине и запремине са брзином растварања, што ће пружити увид у могућност прилагођавања дозе и профила ослобађања активне супстанце. Додатно, очекује се да ће анализа микроструктуре применом *SEM* и *MIP* метода, као и испитивање физичког стања активне супстанце *DSC*, *XRPD* и *FTIR* методама, омогућити сагледавање утицаја различитих техника 3Д штампе на унутрашњу структуру система, степен кристаличности и потенцијалне интеракције. Очекује се да ће резултати ове фазе омогућити директно поређење *DLP* и *PBF-LB* технике у изради мини таблета и допринети дефинисању смерница за примену 3Д техника заснованих на различитим принципима адитивне производње у развоју вишечестичних система погодних за индивидуализацију терапије. Завршна фаза истраживања ће омогућити практичну валидацију принципа успостављених у претходним фазама истраживања, које су усмерене на фундаментално разумевање утицаја формулације, дизајна 3Д модела и процесних параметара на микроструктурне и фармацеутско-технолошке карактеристике развијених облика уз разумевање практичног потенцијала примене испитиваних техника у развоју персонализованих вишечестичних фармацеутских облика лекова.

Литература

1. Govender R, Abrahamsen-Alami S, Larsson A, Folestad S. Therapy for the individual: Towards patient integration into the manufacturing and provision of pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;149:58-76.
2. Gueche YA, Sanchez-Ballester NM, Cailleaux S, Bataille B, Soullairol I. Selective Laser Sintering (SLS), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms (SOFs) by 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2021;13(8):1212.
3. Patil D, Saoji S, Pawar Y, et al. 3D Printing: A new epoch in manufacturing of pharmaceuticals. *Next Research.* 2025;2(4).
4. National Library of Medicine (n.d.). Precision Medicine Initiative. *What Is Precision Medicine?* Available at: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/definition/> (Accessed: 29 May 2026).
5. Basit AW, Gaisford S, editors. 3D Printing of Pharmaceuticals. Cham: Springer International Publishing; 2018.
6. Pan S, Ding S, Zhou X, Yang J, Nie W, Xu J, et al. 3D-printed dosage forms for oral administration: a review. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2024;14(2):312-328.
7. Tikhomirov E. Selective laser sintering for 3D printing of medications [dissertation]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2023. Available at: <https://uu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1792884&dsid=6213>.
8. Auel T, Mentrup AFC, Oldfield LR, Seidlitz A. 3D printing of pharmaceutical dosage forms: Recent advances and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2025;217:115504.
9. Aprelia Pharmaceuticals (n.d.) *What is Spritam?* Available at: <https://spritam.com/what-is-spritam/> (Accessed: 30 May 2026).
10. Muhindo D, Elkanayati R, Srinivasan P, Repka MA, Ashour EA. Recent advances in the applications of additive manufacturing (3D printing) in drug delivery: a comprehensive review. *AAPS PharmSciTech.* 2023;24(2):57.
11. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A review of 3D printing technology in pharmaceuticals: technology and applications, now and future. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):416.
12. Nizam M, Purohit R, Taufik M. 3D printing in healthcare: a review on drug printing, challenges and future perspectives. *Mater. Today Commun.* 2024;41:110199.
13. International Organization for Standardization (ISO) and ASTM International (2021) ISO/ASTM 52900:2021 (n.d.) *Additive manufacturing — Design — Requirements, guidelines and recommendations.* Geneva: ISO. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52910:dis:ed-2:v1:en> (Accessed: 30 May 2026).
14. Seoane-Viaño I, Pérez-Ramos T, Liu J, Januskaite P, Guerra-Baamonde E, González-Ramírez J, et al. Visualizing disintegration of 3D printed tablets in humans using MRI and comparison with in vitro data. *J. Control. Release.* 2024;365:348-357.
15. Saropoulou E, Tzimtzimis E, Tzetzis D, Kourti I, Krokida M, Fatouros DG, et al. Fabrication and biocompatibility evaluation of 3D printed tablets using Digital Light Processing (DLP) printing for the controlled release of ketoprofen. *Int. J. Pharm.* 2026;699:126980.
16. Fina F, Goyanes A, Madla CM, Awad A, Trenfield SJ, Kuek JM, et al. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 2018b;547(1-2):44-52.
17. Kadry H, Wadnap S, Xu C, Ahsan F. Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *Eur. J. Pharm Sci.* 2019;135:60-67.
18. Bagheri A, Jin J. Photopolymerization in 3D printing. *ACS Appl. Polym. Mater.* 2019;1:593-611.
19. Xu X, Awad A, Robles-Martinez P, Gaisford S, Goyanes A, Basit AW. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *J. Control Release.* 2020;329:743-757.

20. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 2020;586:119594.
21. Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, et al. Selective laser sintering 3D printing of orally disintegrating printlets containing ondansetron. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):110.
22. Goodridge RD, Tuck CJ, Hague RJM. Laser sintering of polyamide powders. *Prog. Mater. Sci.* 2012;57(2):229–267.
23. Fina F, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int. J. Pharm.* 2017;529(1–2):285–293.
24. Zinatlou Ajabshir S, Mohammadkamal H, Zinatlou Ajabshir Z, Barletta D, Caiazza F, Poletto M. Polymeric Powders for Powder Bed Fusion: From Chemistry and Powder Characteristics to Process Parameters, Defects and Applications. *Polymers (Basel)*. 2026;18(5):622.
25. Madžarević M, Medarević Đ, Pavlović S, Ivković B, Đuriš J, Ibrić S. Understanding the effect of energy density and formulation factors on the printability and characteristics of SLS irbesartan tablets – application of the decision tree model. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1969.
26. Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 2018a;541(1-2):101-107.
27. Stanojević G, Medarević Đ, Adamov I, Pešić N, Kovačević J, Ibrić S. Tailoring atomoxetine release rate from DLP 3D-printed tablets using artificial neural networks: influence of tablet thickness and drug loading. *Molecules*. 2021;26(1):111.
28. Kopp SP, Medvedev V, Tangermann-Gerk K, Wöltinger N, Rothfelder R, Graßl F, et al. Electrophotographic 3D printing of pharmaceutical films. *Addit. Manuf.* 2023;73:103707.
29. Krkobabić M, Medarević Đ, Cvijić S, Grujić B, Ibrić S. Hydrophilic excipients in digital light processing (DLP) printing of sustained release tablets: Impact on internal structure and drug dissolution rate. *Int. J. Pharm.* 2019;572:118790.
30. Barakh Ali SF, Mohamed EM, Ozkan T, Kuttolamadom MA, Khan MA, Asadi A, et al. Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing. *Int. J. Pharm.* 2019;570:118651.
31. Kulinowski P, Malczewski P, Pesta E, Łaszcz M, Mendyk A, Polak S, et al. Selective laser sintering (SLS) technique for pharmaceutical applications – development of high dose controlled release printlets. *Addit. Manuf.* 2021;38:101761.
32. Trenfield SJ, Xu X, Goyanes A, Rowland M, Wilsdon D, Gaisford S, et al. Releasing fast and slow: non-destructive prediction of density and drug release from SLS 3D printed tablets using NIR spectroscopy. *Int. J. Pharm. X*. 2023;5:100148.
33. Henry S, De Vadder L, Decorte M, Vanhoorne V, Vervaeke C, Van Snick B, et al. Development of a 3D-Printed Dosing Platform to Aid in Zolpidem Withdrawal Therapy. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1684.
34. Yoon S, Jeong S, Jung E, Kim J, Kim MG, et al. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. *Sci Rep.* 2021;11(1):19150.
35. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. *DailyMed – Search Results for Zolpidem*. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?labeltype=all&query=zolpidem&page=3&pagesize=20> (Accessed June 10, 2026).
36. Huang CY, Ku MS. Asymmetry effect of particle size distribution on content uniformity and over-potency risk in low-dose solid drugs. *J. Pharm. Sci.* 2010;99(10):4351-4362.
37. European Pharmacopoeia 12.0, chapter 2.9.36. *Powder flow*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 2025.
38. Singh S, Sharma VS, Sachdeva V. Application of response surface methodology to analyze the effect of selective laser sintering parameters on dimensional accuracy. *Prog. Addit. Manuf.* 2019; 4:3–12.
39. European Pharmacopoeia 12.0, chapter 2.9.5. *Uniformity of mass of single-dose preparations*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 2025.
40. European Pharmacopoeia 12.0, chapter 2.9.8. *Resistance to crushing of tablets*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 2025.
41. European Pharmacopoeia 12.0, chapter 2.9.1. *Disintegration of tablets and capsules*. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 2025.
42. Paraiso RLM, Rose RH, Fotaki N, McAllister M, Dressman JB. The use of PBPK/PD to establish clinically relevant dissolution specifications for zolpidem immediate release tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020;155:105534.

Г. Закључак и предлог

На основу увида у пријаву теме докторске дисертације кандидата маг. фарм. спец. Иване Адамов и приложену документацију, Комисија оцењује да је пријава теме потпуна, да је предложена тема актуелна, научно заснована и методолошки добро конципирана. Предмет истраживања је јасно дефинисан, аргументован релевантном научном литературом и усклађен са предложеном методологијом истраживања. Фокус развоја фармацеутских облика лекова помера се са масовне производње препарата стандардизованог облика, јачине и профила ослобађања ка изради мањих серија фармацеутских облика прилагођених специфичним потребама различитих група пацијената, у циљу персонализације терапије и унапређења терапијских исхода. У том контексту, технологија тродимензионалне (3Д) штампе, односно адитивне производње, препозната је као један од перспективних приступа за развој персонализованих фармацеутских облика лекова. Научни допринос ове дисертације огледа се у систематском испитивању утицаја дизајна 3Д модела, формулационих фактора и процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања модел активне супстанце – золпидем-тартарата, као и у директном поређењу две различите технике тродимензионалне штампе – дигиталне обраде светлости и фузије у слоју прашка помоћу ласерског снопа. Посебна вредност предложеног истраживања огледа се и у практичној валидацији дефинисаних принципа у оквиру истог терапијског система – мини таблета, као вишечестичних фармацеутских облика лекова, што ће омогућити непосредно поређење потенцијала обе технике за флексибилно дозирање и индивидуализацију терапије у оквиру јединственог експерименталног приступа. Овако конципирано истраживање може допринети бољем разумевању међузависности процесних параметара, микроструктуре и *in-vitro* перформанси 3Д штампаних фармацеутских облика лекова, пре свега њихове распадљивости и брзине растварања, као и унапређењу њихове примене у персонализованој терапији кроз могућност прилагођавања дозе и профила ослобађања.

Комисија оцењује да су предложена методологија и експериментални план истраживања адекватно осмишљени и усклађени са постављеним циљевима, као и да ће омогућити успешну реализацију свих планираних фаза истраживања. Примењене методе су у складу са приступима испитивања 3Д штампаних фармацеутских облика лекова, описаним у релевантној научној литератури. Истовремено, предложени развој модификоване методе за испитивање распадљивости представља један од оригиналних методолошких аспеката предложене докторске дисертације, имајући у виду да се у литератури све више указује на потребу прилагођавања постојећих метода специфичностима 3Д штампаних фармацеутских облика, пре свега због њихове сложене геометрије и специфичне унутрашње структуре. Додатно, компаративни методолошки приступ у анализи фармацеутских облика добијених применом две различите технике адитивне производње омогућиће поуздано поређење утицаја испитиваних формулационих и процесних параметара, као и дизајна 3Д модела, на фармацеутско-технолошка својства развијених фармацеутских облика и допринети већој научној поузданости добијених резултата. Имајући у виду наведено, Комисија једногласно закључује да предложена тема докторске дисертације представља оригинално, научно утемељено и методолошки добро осмишљено истраживање, чија реализација има потенцијал да пружи значајан допринос развоју научне области фармацеутске технологије, посебно у области развоја персонализованих фармацеутских облика лекова применом технологије тродимензионалне штампе. Очекује се да ће резултати предложеног истраживања обезбедити нова сазнања о утицају формулационих и процесних параметара, као и дизајна 3Д модела, на физичко-хемијске, микроструктурне и фармацеутско-технолошке карактеристике 3Д штампаних фармацеутских облика лекова, чиме ће се унапредити њихов развој и поставити основа за даља истраживања и ширу примену адитивне производње у персонализованој фармакотерапији.

На основу изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета да прихвати предложену пријаву теме докторске дисертације под називом: „Тродимензионална штампа у развоју фармацеутских облика лекова: утицај дизајна, формулационих и процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања золпидем-тартарата“ и одобри кандидату маг. фарм. спец. Иване Адамов израду докторске дисертације.

Д. Име и одабране референце предложеног ментора

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

1. Tasevska T, Adamov I, Geskovski N, **Ibrić S**, Goracinova K, Crcarevska MS. 3D printed extended-release hydrochlorothiazide tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2025;206:106998.
2. Adamov I, Stanojević G, Pavlović SM, Medarević D, Ivković B, Kočović D, **Ibrić S**. Powder bed fusion–laser beam (PBF-LB) three-dimensional (3D) printing: Influence of laser hatching distance on the properties of zolpidem tartrate tablets. *Int. J. Pharm.* 2024;657:124161.
3. Adamov I, Stanojević G, Medarević D, Ivković B, Kočović D, Mirković D, **Ibrić S**. Formulation and characterization of immediate-release oral dosage forms with zolpidem tartrate fabricated by digital light processing (DLP) 3D printing technique. *Int. J. Pharm.* 2022;624:122046.
4. Obeid S, Madžarević M, **Ibrić S**. Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. *Int. J. Pharm.* 2021;610:121261.
5. Jovanović M, Petrović M, Cvijić S, Tomić N, Stojanović D, **Ibrić S**, et al. 3D printed buccal films for prolonged-release of propranolol hydrochloride: Development, characterization and bioavailability prediction. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2143.

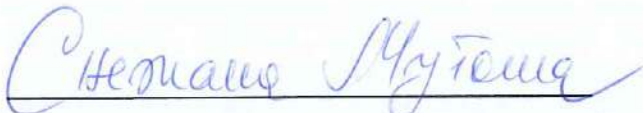
Ђ. Чланови Комисије:



Др сц. Јелена Ђуриш, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, председник комисије (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)



Др сц. Борђе Медаревић, научни саветник, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармацеутска технологија)



Др сц. Снежана Мугоша, доцент, Универзитет Црне Горе – Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија)

Београд, 30.07.2026. године

**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:

„Тродимензионална штампа у развоју фармацеутских облика лекова: утицај дизајна, формулационих и
процесних параметара на микроструктуру и профил ослобађања золпидем-тартарата“

није рађено у здравственој установи.

Потпис ментора



У Београду, 30.07.2020.

Потпис кандидата

