

Образац - 1  
19.01.2022

18/3. ЗАЈДИТОВА

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ:



## ИЗВЈЕШТАЈ КОМИСИЈЕ

*о пријављеним кандидатима за избор наставника и сарадника у звање*

### I. ПОДАЦИ О КОНКУРСУ

Одлука о расписивању конкурса, орган и датум доношења одлуке:

Сенат Универзитета у Бањој Луци, Одлука: 01/04-3.2776/21 од 01.12.2021.

Ужа научна/умјетничка област:

Фармацеутска технологија и козметологија

Назив факултета:

Медицински факултет

Број кандидата који се бирају

1

Број пријављених кандидата

1

Датум и мјесто објављивања конкурса:

22.12.2021. у дневном листу „Глас Српске“

Састав комисије:

- а) проф. др Јелена Паројчић, редовни професор, ужа научна област Фармацеутска технологија, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, председник
- б) др сци. Наташа Бубић Пајић, доцент, ужа научна област Фармацеутска технологија и козметологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.
- в) др сци. Жарко Гагић, доцент, ужа научна област Фармацеутска хемија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

Пријављени кандидати

1. Биљана Гатарић

## II. ПОДАЦИ О КАНДИДАТИМА

### *Први кандидат*

#### **а) Основни биографски подаци :**

Име (име оба родитеља) и презиме:	Биљана (Бошко, Божица) Гатарић
Датум и мјесто рођења:	03.08.1988. Бања Лука
Установе у којима је био запослен:	Од 26.03.2015. - тренутно: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци
Радна мјеста:	-2013. Магистар фармације – приправник -Од 2015. Асистент на Катедри за фармацеутску технологију и козметологију - Од 2019. Виши асистент на Катедри за фармацеутску технологију и козметологију
Чланство у научним и стручним организацијама или удружењима:	Фармацеутска комора Републике Српске

#### **б) Дипломе и звања:**

<b>Основне студије</b>	
Назив институције:	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, одсјек Фармација
Звање:	Магистар фармације
Мјесто и година завршетка:	Бања Лука, 2012.
Просјечна оцјена из цијelog студија:	9,39
<b>Постдипломске студије:</b>	
Назив институције:	-
Звање:	-
Мјесто и година завршетка:	-
Наслов завршног рада:	-
Научна/умјетничка област (подаци из дипломе):	-
Просјечна оцјена:	-
<b>Докторске студије/докторат:</b>	
Назив институције:	Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
Мјесто и година одбране докторске	Београд, 2021. године

дисертација:	
Назив докторске дисертације:	Примена техника за напредну анализу података у биофармацеутској карактеризацији лекова: идентификација, класификација и предвиђање фактора који утичу на интестиналну апсорпцију лековитих супстанци
Научна/умјетничка област (подаци из дипломе):	Фармацеутска технологија
Претходни избори у наставна и научна звања (институција, звање, година избора)	-Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, асистент, 2015.год. -Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, виши асистент, 2019.год.

#### в) Научна/умјетничка дјелатност кандидата

Радови прије посљедњег избора/реизбора

(Навести све радове сврстане по категоријама из члана 19. или члана 20.)

**-научни радови на скупу међународног значаја, штампани у зборнику извода радова (члан 19. став 16):**

- (1) Рачић А, Бубић Пајић Н, Гатарић Б. Утицај дељења диазепам таблета на брзину растворавања лековите супстанце. VI Конгрес фармацеута Србије са међународним учешћем, Зборник сажетака радова, стр. 380-381, Београд, 2014.

У раду је испитиван утицај дељења таблета на профил брзине растворавања лековите супстанце из диазепам таблета од 2 mg. Испитивање брзине растворавања целих, као и подељених диазепам таблета, је вршено према Британској фармакопеји, 2013. Пре испитивања је одређен просечан садржај лека у целим (105,98 % у односу на декларисани садржај) и подељеним таблетама (104,24 % у односу на декларисани садржај лека у половини таблете). Добијени резултати су показали да се профил ослобађања диазепама из две половине таблета знатно разликује од профила ослобађања диазепама из целих таблета, што потврђује и вредност фактора сличности. Стога се може закључити да у случају диазепам таблета од 2 mg, дељење таблета као начин прилагођавања дозе лека, није препоручљиво.

[3 бода × 1,0 = 3 бода]

- (2) Бубић Пајић Н, Рачић А, Гатарић Б. Утицај дељења диазепам таблета на варирање масе и уједначеност садржаја. VI Конгрес фармацеута Србије са међународним учешћем, Зборник сажетака радова, стр. 387-388, Београд, 2014.

Непрецизно дељење таблета може да узрокује клинички значајне флуктуације у примењеној дози лека, нарочито за лекове са уским терапијским индексом. У Европску фармакопеју је 2002. године (Ph. Eur. 4.1) уведен нови тест којим се испитује тачност дељења таблета које имају утиснуту подеону црту. Циљ овог рада је био испитивање

корелације између масе и садржаја диазепама у подељеним таблетама са 2 мг лековите супстанце. Варирање масе и уједначеност садржаја подељених таблета су испитане према пропису Европске фармакопеје. 12 појединачних маса подељених таблета су биле изван опсега од 85-115%, од којих су 4 појединачне масе биле и изван граница од 75-125% од просечне масе. Испитивања уједначености садржаја су показала да 4 појединачна садржаја нису била у опсегу од 85-115% у односу на просечан садржај (104,24% у односу на декларисани садржај лека у половини таблете), а један од њих је био и изван интервала од 75-125% у односу на просечан садржај. Дакле, подељене таблете нису испуниле захтеве теста за варирање масе и уједначеност садржаја једнодозних препарата. Кофицијент корелације између масе и садржаја подељених таблета је био 0,91. Добијени резултати указују на то да је, у случају таблета са ниском дозом лека, садржај лека у подељеним таблетама директно повезан са њиховом масом. Стога се препоручује да произвођачи лекова развију формулатије и производне процесе који осигурују висок степен корелације између масе и садржаја лека не само у целим таблетама него и у деловима добијеним њиховим дељењем.

[3 бода × 1,0 = 3 бода]

- (3) Бубић Пајић Н, Рачић А, Гатарић Б. Које таблете могу да се деле без утицаја на њихову ефикасност и безбедност. VI Конгрес фармацеута Србије са међународним учешћем, Зборник сажетака радова, стр. 394 - 395, Београд, 2014.

Дељење таблета је поступак који се најчешће примењује да би се добила прописана доза лека, олакшало гутање таблета од стране педијатријске и геријатријске популације или смањили трошкови терапије. У земљама у развоју, као што је Босна и Херцеговина, дељење таблета је уобичајен поступак, али се мало говори о пракси и последицама. Испитивани су препарати типа таблета које се често деле и које садрже лековите супстанце са уским терапијским индексом: небиволол, еналаприл, аценокумарол, бисопролол, карбамазепин, аминофилин и тиамазол. Варирање масе подељених таблета је испитано према пропису Европске фармакопеје. Забележени су средњи и максималан проценат губитка масе за сваки лек. Небиволол, еналаприл и аценокумарол су испунили захтеве теста за уједначеност масе половине таблета. Четири појединачне масе подељених карбамазепин таблета су биле изван опсега 85-115%, али су све појединачне масе биле у границама 75-125% од просечне масе. Четири појединачне масе подељених бисопролол таблета су биле изван опсега од 85-115%, али и изван граница 75-125% од просечне масе. Пет, односно шест појединачних маса подељених аминофилин и тиамазол таблета нашло се изван опсега од 85-115%, а једна појединачна маса подељених тиамазол таблета и изван граница 75-125% од просечне масе. Дакле, подељене таблете карбамазепина, бисопролола, аминофилина и тиамазола нису испуниле захтеве теста за варирање масе једнодозних препарата. Губитак масе приликом дељења био је најмањи код небиволол таблета (0,56%), а највећи код тиамазол таблета (9,85%). Потенцијалне клиничке импликације су далекосежне и могу имати значајан утицај на терапијски исход. Стога се препоручују строги стандарди квалитета за подељене таблете који укључују уједначеност садржаја, побољшан дизајн формулација који омогућава правилно дељење и више информација о производу које укључују податке о могућности дељења таблета.

[3 бода × 1,0 = 3 бода]

- (4) Гатарић Б, Паројчић Ј. Application of cluster analysis to identify drug subclasses based on dose number and permeability. 11th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Book of Abstracts, Arhiv za farmaciju, p.189-190, Belgrade, 2016.

У овом истраживању извршена је кластер анализа скупа података 30 лековитих супстанци за које су доступни подаци о *in vivo* одређеној интестиналној пермеабилности код човека с циљем идентификације подгрупа лековитих супстанци сличних карактеристика и њихобог поређења са постојећом класификацијом лековитих супстанци у оквиру регулаторно прихваћеног Биофармацеутског система класификације (БСК). У анализи су коришћене четири променљиве: Дозни број (енгл. *Dose number* (Do)), *in vivo* одређена ефективна пермеабилност (енгл. *in vivo determined effective permeability* (Peff)), партициони коефицијент лека (енгл. *drug partition coefficient* (logP)) и фракција апсорбованог лека (енгл. *fraction drug absorbed* (Fa)) у следећи комбинацијама: (i) Do, Peff; (ii) Do, Peff; Fa; (iii) Do, log P; (iv) Do, logP, Fa; (v) Do, Peff, logP; (vi) Do, Peff, logP, Fa. Анализа је рађена у програму Software R, верзија 3.3.0 помоћу пакета *factoextra* верзија 1.0.3. Кластер анализа истраживаног скупа података резултирала је донекле различитом расподелом лековитих супстанци у зависности од примењене комбинације испитиваних променљивих. Најбоље слагања између резултата спроведене кластер анализе и постојеће БСК класификације је добијено за комбинацију променљивих (i) и (ii). Добијени резултати су показали да примена напредних рачунарских приступа омогућава идентификацију физичкохемијских и биофармацеутских параметара од којих зависи апсорпција лековитих супстанци. Међутим, да би се са већим степеном поузданости донели општи закључци, потребно је спровести кластер анализе на већем скупу података и са већим бројем променљивих.

[3 бода × 1,0 = 3 бода]

- (5) Гатарић Б, Паројчић Ј. Data mining of physicochemical, biopharmaceutical and pharmacokinetic properties of model drugs exhibiting low solubility and low permeability. 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Book of Abstracts, p.192-193, Szeged, 2018.

Анализа великог сета података (енгл. *data mining*) је процес откривања образца и знања из великих скупова података помоћу статистике, вештачке интелигенције и машинског учења. Циљ ове студије је било испитивање и идентификација фактора који одређују класификацију лековитих супстанци на основу различитих улазних података/променљивих који се односе на физичкохемијска, биофармацеутска и фармакокинетичка својства изабраних модел супстанци које показују ниску растворљивост и ниску пермеабилност. База података која садржи физичкохемијске, биофармацеутске и фармакокинетичке особине 18 лековитих супстанци за које је препознато да имају ограничenu апсорпцију, растворљивост и пермеабилност (генерално класификоване као БСК група 4) припремљена је након опсежног претраживања литературе и критичке процене доступних података. Испитивани улазни

параметри су били: молекулска маса (енгл. *molecular weight* (MW)); збир донора и акцептора водоничне везе (енгл. *sum of hydrogen bond donor and acceptor counts* (HB)); израчунати коефицијент расподеле (енгл. *calculated partition coefficient* (cLogP)); поларна површина молекула (енгл. *polar surface area* (PSA)); однос доза/растворљивост (енгл. *dose/solubility ratio* (D/S)); ефективна пермеабилност (енгл. *effective permeability* (Peff)); апсорбована фракција лека (енгл. *fraction drug absorbed* (Fa)); однос површина испод криве концентрација-време/доза (енгл. *area under the concentration-time curve/dose ratio* (AUC/D)); однос максимална концентрација лека у плазми/доза (енгл. *peak plasma concentration/dose ratio* (C<sub>max</sub>/D)); степен метаболизма (енгл. *extent of metabolism* (EoM)), и полувреме елиминације лека из плазме (енгл. *drug half-life* (t<sub>1/2</sub>)). Анализа је спроведена са пет комбинација параметара: (i) clogP, PSA, HB, MW; (ii) D/S, Fa, Peff; (iia) D/S, Fa, EoM; (iii) Fa, AUC/D, C<sub>max</sub>/D, t<sub>1/2</sub>; (iv) комбинација свих фактора (укупно 11). Хијерархијско кластеровање на главним компонентама (енгл. *Hierarchical Clustering on Principal Components* (HCPC)) је примењено помоћу Software R, в. 1.1.447. Број кластера одређених помоћу софтвера за сваку комбинацију улазних варијабли кретао се од 3 до 6. Сљедећи параметри су значајно допринијели формирању кластера за сваку од испитиваних комбинација: (i) clogP и MW; (ii) и (iia) D/ S; (iii) AUC / D; (iv) AUC/ D и clogP. Иако је укупна подударност између кластера добијених коришћењем различитих комбинација параметара била умерена, интересантно је приметити да су: а) фуросемид, хидрохлоротиазид, хлоротиазид и ципрофлоксацин, као и б) фамотидин, цефиксим и цефуроксим-аксетил груписани у исту групу за сваку комбинације испитиваних променљивих. Анализа великог сета података је омогућила препознавање подгрупа унутар скупа података који се односе на лековите супстанце који се генерално класификују као БСК група 4.

[3 бода × 1,0 = 3 бода]

- (6) Гатарић Б, Мандић-Ковачевић Н, Васиљевић И, Ђуриш Ј, Паројчић Ј. Примена новог копроцесованог ексципијенса RetaLac® за израду таблета за продуженим ослобађањем лековите супстанце поступком директне компресије. VII Конгрес фармацеута Србије са међународним учешћем, Зборник сажетака радова, стр.598-599, Београд, 2018.

Циљ овог рада био је процена могућности примене RetaLac®-а, новог копроцесованог ексципијенса састављеног од хипромелозе и лактозе, као средства за постизање продуженог ослобађања лековите супстанце из таблета израђених поступком директне компресије. Испитивање формулације су садржали RetaLac®-а и одабрану модел супстанцу (карбамазепин, ацетилсалицилна киселина, парацетамол или кофеин) у односу 1:1, односно 3:1. Смеше за таблетирање су припремљене помоћу мешалице за прашкове (Farmalabor Tech powder mixer) и компримоване помоћу ексцентар таблет машине (EK0 single press punch, Korsch, Немачка). Израђене таблете су охарактерисане у погледу механичких особина и брзине ослобађања лековите супстанце. Применом RetaLac® копроцесованог ексципијенса омогућена је директна компресија свих припремљених узорака, без обзира на удео лековите супстанце и проточност смеше прашкова. Испитивани компримати показали су задовољавајућу затезну чврстоћу (0,5-2 MPa), изузев узорака израђених са већим уделом кофеина и парацетамола. Продужено

ослобађање је постигнуто у свим испитиваним узорцима, а механизам ослобађања лековите супстанце је био аномални транспорт услед бubreња и релаксације полимера у примењеном медијуму. Директна компресија смеше RetaLac®/лековита супстанца је била могућа без обзира на удео лековите супстанце и проточност смеше. Студија је показала да је RetaLac® погодан експлијенс за израду таблета са продуженим ослобађањем са релативно високим уделом лековитих супстанци различитих карактеристика, поступком директне компресије.

[3 бода × 0.5 = 1.5 бода]

(7) научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова (члан 19, став 18):

- (1) Мандић-Ковачевић Н., Бокан М., Гатарић Б. Употреба биљних препарата са конвенционалном терапијом - разлике између апотека у урбаној и руралној средини. 3. Конгрес фармацеута Босне и Херцеговине са међународним учешћем, Зборник сажетака радова, стр. 97 - 98, Сарајево, 2015.

Циљ овог испитивања је био утврђивање ставова пацијената према коришћењу биљних препарата, сазнања о могућим нежељеним ефектима истих, те извора препоруке за њихову примену. Резултати истраживања су прикупљени применом оригиналног упитника у апотекама. Упитник се састојао из социодемографског дела, извора препоруке за употребу биљних препарата и знања о могућим нежељеним ефектима истовремене конвенционалне терапије и примене биљних препарата. Обрада података је рађена у Microsoft Excel програми, применом χ<sup>2</sup> - квадрат теста. Добијени резултати су указали на потребу информисања пацијената о рационалној употреби биљних препарата и значају улоге фармацеута и лекара у превенцији интеракција и других нежељених ефеката истовремене примене конвенционалних лекова и биљних препарата.

[1 бод × 1,0 = 1 бод]

- научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини (члан 19, став 15):

- (1) Бубић Пајић Н., Гатарић Б., Рачић А. Утицај присуства сурфактанта на брзину растворавања карбамазепина из таблета. Међународни научни скуп Савремени материјали, Зборник радова, стр. 377-386, Бања Лука, 2017.

У овом раду је процењен утицај сурфактанта (натријум-лаурилсулфат) на кинетику растворавања карбамазепина из таблета. За испитивање су коришћени 0,1M HCl (pH 1,2), ацетатни пуфер (pH 4,5) и дестилована вода, са и без додатка сурфактанта (1% m/V), према процедуре описаној у USP30-NF25. Добијени резултати су показали да испитивани препарат није испунио захтев фармакопеје (најмање 75% лековите супстанце растворено у периоду од 60 мин) ни у једном медијуму без натријум-лаурилсулфата. Додатак сурфактанта је повећао проценат растворене лековите

супстанце, при чему се профили брзине растварања у медијумима са и без додатог сурфактанта разликују, без обзира на врсту испитиваног медијума. Профил брзине растварања карбамазепина у 0,1M HCl је различит од профила добијених у дестилованој води и ацетатном пуферу. Додатак 1% натријум-лаурилсулфата је резултовао у добијању сличних профила растварања у сва три коришћена медијума. С обзиром да утицај додатка анјонског сурфактанта у медијум за испитивање брзине растварања карбамазепина из таблета зависи од pH вредности медијума, поређење различитих комерцијалних препарата је неопходно вршити, не само у дестилованој води, него и у растворима пуфера са различитим pH вредностима.

[5 бодова × 1,0 = 5 бодова]

- (2) Гатарић Б, Рачић А, Бубић Пајић Н. Influence of alcohol on *in vitro* performance of different drugs. Међународни научни скуп Савремени материјали, Зборник радова, стр. 107-119, Бања Лука, 2018.

Истовремено узимање лекова и алкохола може довести до озбиљних фармакокинетичких и фармакодинамичких интеракција. Такође, етанол, као корастварач, може да утиче на растворљивост и брзину растварања лекова у биолошкој средини. Циљ овог рада је било испитивање утицаја алкохола на *in vitro* ослобађање пет различитих лекова. Испитивање је вршено у две фазе применом одговарајућих фармакопејских метода. У првој фази коришћен је прописани водени раствор пуфера, а у другој фази испитивања 20 % (v/v) овог медијума замењено је алкохолом. Добијени резултати су показали да алкохол није променио профил растварања диазепама из таблета, док су профили добијени за парацетамол, ацетилсалцилну киселину, ибупрофен таблете и кетопрофен капсуле изменењени након додатка алкохола. Међутим, укупна количина лекоите супстанце растворене на крају експеримената је била значајно већа код свих испитиваних узорака изузев диазепама, где је алкохол довео до смањења количине растворене лековите супстанце. С обзиром да је алкохол повећао pH медијума (до једне pH јединице), повећано растварање лековитих супстанци киселог карактера је очекивано. Осим тога, математичко моделовање *in vitro* профила ослобађања је показало да се кинетика ослобађања такође мења зависно од експерименталних услова. Стога, присуство алкохола може утицати на ресорпцију лека и самим тим и на његову биолошку расположивост и терапијски одговор.

[5 бодова × 1,0 = 5 бодова]

#### УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПРИЈЕ ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 27,5

Радови послије последњег избора/реизбора

(Навести све радове, дати њихов кратак приказ и број бодова сврстаних по категоријама из члана 19. или члана 20.)

- оригинални научни рад у водећем научном часопису међународног значаја (члан 19, став 7):

- (1) Гатарић Б, Паројчић Ј. An Investigation into the Factors Governing Drug Absorption and Food Effect Prediction Based on Data Mining Methodology. *AAPS J*; 22(1): стр.1- 22, 2020. Импакт фактор: 4.009

Апсорција лековите супстанце је сложен процес који зависи од низа међусобно повезаних физичкохемијских, биофармацеутских и фармакокинетичких фактора. Да би се испитали комплексни односи између ових фактора, на сету лековитих супстанци различитих особина су примењене различите технике за напредну анализу података. Испитивани збирни сет података је укључивао лековите супстанце за које у *in vivo* студијама показана биоеквивалентност између чврстог фармацеутског облика и оралног раствора (сет Б), као и лековите супстанце које су у литератури описане као ниско растворљиве/ниско пермеабилне (сет Ц). Применом хијерархијског кластеровања на главним компонентама показано је да постоји већи ниво разноликости унутар групе лековитих супстанци које показују ниску растворљивост и ниску пермеабилност, док је анализа збирног сета података указала на постојање две групе лековитих супстанци, чије су границе дефинисане  $P_{eff}$  вредностима од приближно  $2 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$  и  $F_a$  и  $F_m$  вредностима од 85% и 50%, редом. Већина лековитих супстанци из збирног сета су груписане унутар одговарајућих првобитних сетова (Б и Ц) што значи да је *in vivo* понашање лековитих супстанци уско повезано са њиховим физичкохемијским, биофармацеутским и фармакокинетичким особинама. Помоћу алгоритма случајних шума (RF) и потпорних вектора са полиномијалном кернел функцијом (SVMPoly) развијени су класификациони модели који је могуће применити да би се предвидело да ли се на основу доза/растворљивост односа (D/S), ефективне пермеабилности ( $P_{eff}$ ), обима метаболизма ( $F_m$ ) и полувремена елиминације ( $t_{1/2}$ ) као улазних параметара за неку лековиту супстанцу може очекивати да ће присуство хране имати ефекта на њену апсорцију у ГИТ-у и да ли ће тај ефекат бити позитиван или негативан. Оба модела су релативно успешно предвидели ефекат хране за тест сет, али је само RF модел задржао известан, прихватљив степен предикције када су модели тестирали на непознатом, екстерном сету лековитих супстанци (карпа вредност  $> 0,4$ ). Добијени резултати указују да се технике за напредну анализу података могу успешно користити за биофармацеутску карактеризацију лекова.

[12 бодова  $\times 1,0 = 12$  бодова]

- оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја (члан 19, став 8):

(1) Гатарић Б, Паројчић Ј. Application of data mining approach to identify drug subclasses based on solubility and permeability. *Biopharm Drug Dispos*; 40(2):стр.51-61,2019. Импакт фактор: 1.627

Растворљивост и пермеабилност су препознати као кључни параметри од којих зависи интестинална апсорција лековите супстанце и представљају основу за биофармацеутску класификацију лијекова. Биофармацеутски систем класификације лекова (БСК) је широко прихваћен и усвојен од стране регулаторних агенција. Међутим, тренутно прихваћене границе за ниску/високу пермеабилност и растворљивости су предмет научне расправе. Циљ ове студије је био да се примене технике за напредну анализу података на сет одобраних лековитих супстанци како би се развио модел за предвиђање пермеабилности код човека заснован на одобраним молекулским дескрипторима, и да се изврши кластеровање и класификација сета података како би се

идентификовале подкласе лекова у погледу доза/растворљивост односа (D/S) и ефективне пермеабилности ( $P_{eff}$ ). Предвиђене  $P_{eff}$  вредности за 30 лековитих супстанци за које нису доступни експериментални подаци о пермеабилности у људи су показале добру корелацију са вредностима фракције апсорбованог лека. Резултати кластеровања и класификације указују на преовлађујући утицај  $P_{eff}$  у односу на D/S. Идентификоване су две граничне вредности за  $P_{eff}$  ( $1 \times 10^{-4}$  и  $2,7 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$ ) које указују на постојање групе лекова са умереном пермеабилношћу. Технике за напредну анализу података коришћене у овој студији су омогућиле препознавање сложених односа унутар физичкохемијских и биофармацеутских особина од којих зависе интестинална апсорпција лековите супстанце.

[10 бодова  $\times$  1,0 = 10 бодова]

- **оригинални научни рад у научном часопису националног значаја (члан 19, став 9):**

(1) Бубић Пајић Н, Рачић А, Гатарић Б. Whole vs. Half-tablets: A case of Diazepam. Scripta Medica; 50(4): стр. 153-160, 2019.

Дељење таблета се обично користи у клиничкој пракси као начин постизања жељене дозе лека и/или смањења његових нежељених ефеката. Међутим, неравномерно дељење таблета може довести до значајних флуктуација примењених доза. Циљ овог рада био је да се процени утицај дељење таблета на уједначност дозе диазепама коришћењем метода Ph. Eur. 9.0 и препорука FDA. Целе таблете диазепама испуњавале су фармакопејске захтјеве у погледу свих испитиваних параметара. Губици масе након дељења таблета диазепама износили су 5,71%. Упркос томе што је утврђено да је просечни садржај диазепама у половинама таблета износио 104,24%, захтјеви Ph. Eur. нису испуњени. Садржај диазепама у половинама таблета кретао се од 0,76 mg до 1,21 mg, па пациенти могу узимати дозе које варирају и до 45%. Међутим, након узимања у обзир масе, садржај диазепама у сваком од тестираних делова таблета био је у распону од 85-115% просечног садржаја лека што је одговарало критеријумима Ph. Eur. Утврђено је да су профили брзине растворавања целих и половине таблета били слични. Према добијеним резултатима, тачност дозе је била потпуно зависна од способности да се таблета подели на једнаке делове/половине.

[6 бодова  $\times$  1,0 = 6 бодова]

- **научни рад на научном скупу међународног значаја, штампан у цјелини (члан 19. став 15):**

(1) Мурешкић И, Јевђенић Б, Мухамедагић К, Рачић А, Гатарић Б, Бубић-Пајић Н. Evaluation of Tablet Splitting Methods: A Case Study of Propranolol. 4th International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina, Proceedings of the International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina, СМВЕБИХ 2021, стр. 511-520, Мостар, 2021.

Пропранолол је бета-блокатор који се користи за лечење инфантилног хемангиома у

педијатријској популацији. Због недостатка облика дозирања који садрже адекватне дозе за децу, дељење таблета је понекад једина могућност за прилагођавање дозе. Циљ овог истраживања био је да се упореде различите методе дељења таблета у односу на варијацију/губитак масе, уједначеност садржаја и брзину растворавања пропранолола из таблета како би се пронашао оптималан приступ прилагођавању дозе за педијатријску популацију. Необложене таблете пропранолола (40 mg) подељене су на четвртине користећи различите приступе: резачем таблета, ножем и руком. Добијене четвртине су подвргнуте испитивањима за подељене таблете са ознаком и уједначеност садржаја (Ph. Eur. 9.0), губитак масе (FDA) и брзину растворавања (USP42-NF37). Таблете подељене руком нису испуњавале критеријуме Ph. Eur. испитивања за подељене таблете са ознаком, у поређењу са две друге методе. Губитак масе је био највећи за таблете подељене резачем, док су таблете подељене другим методама задовољиле услове испитивања. Што се тиче брзине растворавања лековите супстанце из подељених таблета, задовољени су захтеви испитивања. Сличност са профилима брзине растворавања целих таблета уочена је у случају четвртина добијених коришћењем резача таблета. Добијени резултати указују на то да различите методе дељења таблета значајно утичу на уједначеност дозе, директно утичући на ефикасност лека. С обзиром на то да таблете које су подељене ножем испуњавају захтеве свих спроведених испитивања, овај метод дељења таблета се може сматрати најприкладнијим за прилагођавање дозе дељењем таблете за потребе педијатријске популације.

[5 бодова × 0,3 = 1,5 бод]

- научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова (члан 19, став 18)

(1) Мурешкић И, Јевђенић Б, Рачић А, Гатарић Б, Бубић Пајић Н. Assessment of dissolution properties of ibuprofen solid dosage forms: comparative evaluation of products commercially available in Bosnia and Herzegovina. Трећи конгрес фармацеута Босне и Херцеговине са међународним учешћем, Књига сажетака, стр. 256-257, Сарајево, 2019.

У овом раду су процењене карактеристике брзине растворавања ибупрофена (400 mg) из препарата (А-Г таблете; Х меке капсуле) доступних на тржишту Босне и Херцеговине. Испитивање брзине растворавања спроведено је под експерименталним условима описаним у USP42-NF37. Узорци су анализирани спектрофотометријски на 264 nm. Израчуната је количина раствореног ибупрофена и резултати су анализирани статистички. Поређење добијених профила брзине растворавања ибупрофена из различитих производа спроведено је применом модел-независног и модел-зависног приступа. Највећа количина раствореног лека забележена је код производа Х, али добијени пораст није био значајно већи у односу на кумулативну количину ибупрофена раствореног из производа Ц и Ф. Брзина растворавања лека је била највећа из производа Б, Е и Ф при чему је из сваког производа растворено више од 85% од декларисане количине лека унутар првих 10 минута. Профил брзине растворавања ибупрофена из производа Б био је сличан профилима добијеним за производе Д, Е и Ф, што је потврђено и вредностима фактора сличности. Такође, сличност у профилима брзине

растварања потврђена је и код А-Д, Ц-Г, Д-Г и Е-Ф парова. Брзина растворана лека из већине испитиваних производа одговарала је *Weibull* кинетичком моделу. Како су у профилима брзине растворана ибупрофена 400 mg из различитих производа доступних на тржишту Босне и Херцеговине пронађене варијације, њихова међусобна замена треба да буде поткрепљена *in vivo* студијама биоекваленције.

$$[1 \text{ бод} \times 0,5 = 0,5 \text{ бода}]$$

- (2) Гатарић Б, Паројчић Ј. Могућност предвиђања утицаја хране на обим апсорпције лијекова примјеном напредних метода анализе података. Четврти конгрес фармацеута Босне и Херцеговине са међународним учешћем, Књига сажетака, стр. 251-252, Сарајево, 2019.

Утицај хране је препознат као један од главних изазова за апсорпцију орално применењеног лека. У овој студији су применом напредних метода анализе података развијена два класификациони модела за предвиђање утицаја хране на обим апсорпције лека. Клинички подаци о утицају хране за 53 одабрана лека су прикупљени из литературе. Утицај хране је дефинисан као "позитиван", "негативан" или "без ефекта" и означен као  $\Phi\uparrow$ ,  $\Phi\downarrow$  и  $\Phi0$ , редом. Класификациони модели су конструисани помоћу стабла одлуке (енгл. *Random forest* (RF)) и методе потпорних вектора са полиномијалном кернел функцијом (енгл. *Support vector machine with polynomial kernel function* (SVMPoly)) на основу односа доза/растворљивост (D/S), ефективне пермеабилности ( $P_{eff}$ ), метаболисаног процента дозе (Fm) и полувремена елиминације ( $t_{1/2}$ ) као испитиваних варијабли. Класификациони модели су евалуирани помоћу вредности преклапања (енгл. *recall*), прецизности класификације (енгл. *precision*) и карпа вредности који су добијени за тест сет са 15 лекова. Карпа вредности за оба модела су биле изнад жељене вредности од 0.4. Вредности преклапања за оба модела су биле 0.9 у  $\Phi0$ , 1 у  $\Phi\uparrow$  и 0.67 у  $\Phi\downarrow$  класи. Док је прецизност у  $\Phi\downarrow$  класи била 1 за оба модела, прецизност у  $\Phi0$  класи је била већа код SVMPoly модела (0.67) у односу на RG=F модел (0.5). Добијени резултати упућују на то да се утицај хране не очекује у случају лекова који се обимно метаболишу, имају низак D/S однос, кратко полувреме елиминације и високу пермеабилност. Лекови са ниским D/S односом, који се слабо метаболишу и имају ниску пермеабилност и кратко полувреме елиминације су класификовани у  $\Phi\downarrow$  класу. Лекови из  $\Phi\uparrow$  класе су имали низак D/S однос, високу пермеабилност и метаболизам.

Конструисани модели представљају обећавајуће алатке за предвиђање утицаја хране. Могу се користити за предвиђање утицаја хране у раној фази клиничког развоја лијека.

$$[1 \text{ бод} \times 1 = 1 \text{ бод}]$$

- (3) Мурешкић И, Рачић А, Гатарић Б, Бубић-Пајић Н. Утицај присуства воћног сока на *in vitro* испитивање брзине растворана љековитих супстанци. V Студентски Конгрес "ХРАНА-ИСХРАНА-ЗДРАВЉЕ" са међународним учешћем, Књига сажетака, стр. 121-122, Сарајево, 2020.

Пацијенти врло често узимају оралне фармацеутске облике, посебно аналгетика, са течностима које нису вода, као што су нпр. воћни сокови, млеко и др. Циљ ове студије је

био процена утицаја воћног сока на профиле ослобађања шест различитих лековитих супстанци из препарата доступних на тржишту БиХ. Испитани су диазепам, карбамазепин, ибупрофен, ацетисалицилна киселина и парацидемол таблете, те кетопрофен капсуле. Испитивање брзине растворавања лековитих супстанци *in vitro* вршено је у две фазе применом одговарајућих фармакопејских метода. У првој фази коришћен је прописани водени раствор пулвера у прописаној запремини, а у другој фази испитивања 200 ml овог медијума замењено је воћним соком. Добијени резултати показују значајно смањење процента раствореног ибупрофена и диазепама из таблета, док се у присуству воћног сока повећала количина растворене лековите супстанце из таблета парацидемола и карбамазепина. Присуство сока је изузетно ометало ослобађање ибупрофена из таблета, те је садржај лековите супстанце у узорцима био испод лимита детекције. Ови резултати упућују на могућност постојања интеракције између ибупрофена и компонената из сока. Једини препарати код којих додатак сока у медијуму није утицао на профил брзине растворавања лековите супстанце, били су ацетилсалицилна киселина, таблете и кетопрофен, капсуле. Очигледно је да је присуство сока у медијуму за испитивање брзине растворавања лековите супстанце, имало различит ефекат код тестиралих препарата што свакако може утицати на биолошку расположивост орално примењених лекова. Дакле, пациенте је потребно саветовати да приликом узимања лекова следе упутства за лек

[1 бод × 1,0 = 1 бод]

- **Реализован национални научни пројекат у својству сарадника на пројекту (члан 19, став 22):**

(1) „Индивидуализација фармацеутских облика за педијатријску и геријатријску популацију – развој формулација и испитивање стабилности“. Број 19/6-020/961-73/18, шифра 0127008, 2018 година.

[1 бод]

(2) „Дизајн нових лијекова за терапију дијабетеса, развој и карактеризација напредних носача за оралну и трансдермалну испоруку антidiјабетика“. Број 19.032/961-149/19, шифра 1257026, 2020. година.

[1 бод]

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПОСЛИЈЕ ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 34**

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА: 61,5 бодова**

**г) Образовна дјелатност кандидата:**

Образовна дјелатност прије последњег избора/реизбора

(Навести све активности (публикације, гостујућа настава и менторство) сврстаних по категоријама из члана 21.)

Биљана Гатарић, доктор медицинских наука - фармација, запослена је на Катедри за фармацеутску технологију и козметологију, Медицинског факултета у Бањој Луци, у звању асистента од 2015. године, а у звању вишег асистента од 2019. године, где учествује у извођењу практичне наставе (теоријске вежбе и лабораторијски рад) на

предметима: Фармацеутска технологија 1 и Фармацеутска технологија 2.

**- Вредновање наставничких способности (члан 25):**

На основу расположивих података о вредновању наставничких способности од стране студената Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, уочено је да није извршено вредновање наставничких способности асистента Биљане Гатарић (запослена на Медицинском факултету од 26.03.2015.год.)

[0 бодова]

**- Други облици међународне сарадње (едукација у иностранству) (Члан 21, став 12)**

(1) 28.-29.9.2018. године курс континуиране едукације “Теоријски и практични аспекти дермофармацеутских/дермокозметичких производа у апотеци-студија случаја: емолијенти, производи за контролу pH коже, производи за кожу склону/захваћену акнама” и “Савремени приступ формулацији и изради дермофармацеутских/дермокозметичких производа у апотеци/галенској лабораторији: препарати са кортикостероидима, производи за третман/терапију фотоостареле коже и природни козметички производи”, Фармацеутски факултет у Београду, Србија

[3 бода]

(2) 4.-5.6.2018. године интезивни семинар за PhD студенте у оквиру CEEPUS мреже СЕКА PharmTech на тему “*Biopharmaceutical applications in drug development*”, Букурешт, Румунија

[3 бода]

(3) 14.-26.5.2018. године интезивни курс у оквиру CEEPUS мреже СЕКА PharmTech на тему “*Advanced Solid dosage forms development and evaluation*”, Гдањск, Польска

[3 бода]

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПРИЈЕ ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 9 бодова**

Образовна дјелатност послије последњег избора/реизбора

(Навести све активности (публикације, гостујућа настава и менторство) и број бодова сврстаних по категоријама из члана 21.)

**- Вредновање наставничких способности (члан 25)**

На основу расположивих података о вредновању наставничких способности од стране студената Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, оцјена студената о квалитету наставе коју је кандидат изводио током академске 2018/19 године је 3,99.

[8 бодова]

**- Други облици међународне сарадње (едукација у иностранству) (Члан 21, став 12)**

- (1) 28.-30.10.2020. године виртуелна тренинг школа у оквиру *UNGAP Cost* акције CA16205 на тему “*PBPK and PopPK analysis -Tools for understanding absorption variability*” – предавач по позиву

[3 бода]

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПОСЛИJE ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 11 бодова**

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА: 20 бодова**

**д) Стручна дјелатност кандидата:**

Стручна дјелатност кандидата прије последњег избора/реизбора

(Навести све активности сврстаних по категоријама из члана 22.)

- рад у зборнику радова са националног стручног скупа (члан 22. став 6):

- (1) Гатарић Б, Бубић Пајић Н, Рачић А. Терапија атопијског дерматитиса - мултидисциплинарни приступ. 13. симпозијум магистара фармације и медицинске биохемије, Кожа: 48-57, Теслић, мај 2016.

У раду је дат преглед терапијских и општих мера које се спроводе у лечењу атопијског дерматитиса. Опште мере укључују упознавање пацијента са природом болести, одстрањивање провоцирајућих фактора (ношење вунене одеће, дugo купање, употреба сапуна, нервоза), хипоалергену дијету, те обезбеђивање адекватне неге коже. „*Wet-wrap*“ терапијском методом се брзо ублажавају симптоми атопијског дерматитиса и примењује се код значајне упале или када је терапијски одговор слаб. Ова техника углавном подразумева употребу локалног препарата који се прекрива слојем навлаженог тубуларног завоја, газе или памучног платна, преко којег се ставља суви, спољашњи слој. У терапијске мере убрајају се примена локалних кортикостероида, локалних калцинеуринских инхибитора, локалних антимикробних препарата и антисептика, те примена осталих лековитих препарата. Локални кортикостероиди се користе у терапији атопијског дерматитиса више од 60 година. Примењују се и код деце и код одраслих и представљају основу антиинфламаторне терапије атопијског дерматитиса. Осим што смањују акутне хроничне знакове атопијског дерматитиса, различите клиничке студије су показале да њихова примена доводи и до смањења пруритуса. Локални калцинеурински инхибитори (ЛКИ) су друга класа антиинфламаторних лекова који су уведени у терапију 2000. године. Ове активне супстанце, које природно синтетише *Streptomyces* бактерија, инхибишу калцинеурин зависну активацију Т-ћелија, блокирајући производњу проинфламаторних цитокина и медијатора упалне реакције код атопијског дерматитиса. Наглашено је да терапија атопијског дерматитита треба да буде прилагођена потребама пацијента, у зависности од његових особина и интензитета болести.

[2 бода × 1,0 = 2 бода]

- (2) Бубић Пајић Н, Рачић А, Гатарић Б. Магистрална израда дермофармацеутских препарата са кортикоидима – сваремени приступ. 21. међународни симпозијум фармацеута РС, Зборник радова: 12-14, Бања Лука, 2018.

Комерцијално доступни регистровани дерматолошки лекови су индиковани у лечењу релативно малог броја кожних оболења. Израдом магистралних лекова у апотеци може да се обезбеди одговарајућа терапија за специфичне групе пацијената, што је посебно значајно за педијатријске и геријатријске пацијенте. Израда магистралних препарата треба да се врши сходно етичким начелима и смерницама датим у Европској фармакопеји и Резолуцији о захтевима за обезбеђење квалитета и безбедности лекова који се израђују у апотекама за пацијенте са специјалним потребама, укључујући и процену ризика која обухвата процену критичности различитих параметара и ризик који фармацеутски препарат може да представља за одређену групу пацијената. Кортикостероиди су активне супстанце у само једном дермофармацеутском препарату који има монографију у Магистралним формулама Србије (2008). *Formulae magistrales* Републике Српске (2008) не наводе препарате за примену на кожи који садрже кортикостероиде. Са друге стране, Њемачки кодекс о лековима (*Deutscher Arzneimittel Codex/Neues Rezeptur Formularium, DAC/NRF*) прописује већи број дермофармацеутских обика са кортикостероидима, а у последњем издању (2018. година) су наведени и прописи за израду концентрата кортикостероида који се користе за израду одговарајућих фармацеутских облика (6). Ови концентрати се израђују употребом *Basiscreme* (DAC/NRF), нејонског хидрофилног крема (*Nichtionischer hydrophiler Creme, DAC/NRF*), скроба, манитола или бијелог вазелина. Савремени принцип изrade дермофармацеутских препарата са кортикостероидима подразумева примену искључиво микронизираних активних супстанци, одређивање врсте, количине и начина на који се додаје средство за левигацију, примену (полу)автоматских мешалица, контролу сваке фазе у изradi, сагледавање значаја сензорних карактеристика израђеног препарата и паковање препарата у контејнере савременог дизajна. Ови савремени принципи изrade као и смернице из стручне литературе треба да се примене и приликом праксе разблаживања готових (регистрованих) дермофармацеутских препарата са кортикостероидима, која се уобичајено користи у апотекама у нашој земљи.

[2 бода × 1,0 = 2 бода]

- стручни рад у часопису националног значаја (с рецензијом) (члан 22, став 4):

- (1) Бубић Пајић Н, Гатарић Б, Чивчија Ј, Вулета Г. Нанофармацеутски препарати – карактеристике значајне за фармацеутску праксу. Арх. Фарм.; 67(4): стр. 265-289, 2017.

У пољу фармацеутске технологије, нанофармацеутски препарати/нанофармацеутици су тренутно тема која се највише испитује и која највише обећава. Применом материјала заснованих на нанотехнологији, као носача за испоруку лекова, могу да се побољшају њихове фармаколошке особине, мењајући фармакокинетику и дистрибуцију лековитих супстанци у биолошкој средини. Овај приступ је нарочито користан у испоруци лекова у туморска ткива. Због својих карактеристика, нанофармацеутици имају многе предности у односу на конвенционалне препарате у хемотерапији. Највећа предност је циљана испорука лека до туморског ткива, што за резултат има смањену системску токсичност, која је најистакнутија мана конвенционалне хемотерапије. Захваљујући клинички постигнутом успеху, последњих година, од свих наноносача, највише пажње и највећу примену, постигли су липосоми и мицеле. На тржишту је комерцијално доступно

више различитих нанофармацеутика са лековитим супстанцама из фармаколошких група као што су антineопластици, анестетици, аналгетици, антибиотици, а најчешће су у следећим фармацеутским облицима: прашак за раствор за инфузију, суспензија за инјекцију и емулзија за инјекцију. Такође, већи број нанофармацеутика је у различитим фазама клиничких испитивања. Ипак, регулаторна тела до сада нису понудила конкретне информације о испитивањима њихових карактеристика, контроли квалитета и питањима безбедности нанофармацеутика, које су фармацеутским компанијама неопходне у процесу развоја и припреми документације за регистрацију нанофармацеутика, што отежава/одлаже појаву већег броја нових лекова из ове групе.

[2 бода × 0,75 = 1,5 бода]

#### **УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПРИЈЕ ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 5,5**

Стручна дјелатност кандидата (послије последњег избора/реизбора)

(Навести све активности и број бодова сврстаних по категоријама из члана 22.)

- реализован међународни стручни пројекат у својству сарадника на пројекту (члан 22, став 10):

(1) „Иновирање алата за процјену квалитета студија фармације у Босни и Херцеговини“. Erasmus+ пројекат, шифра 1257034, 2021. година.

[3 бода]

- остале професионалне активности на Универзитету и ван Универзитета које доприносе повећању угледа Универзитета (члан 22, став 10):

(1) Члан радне групе за израду документа „Оквир компетенција магистара фармације Републике Српске“.

[2 бода]

#### **УКУПАН БРОЈ БОДОВА ПРИЈЕ ПОСЛЕДЊЕГ ИЗБОРА: 5**

**УКУПАН БРОЈ БОДОВА: 8,5 бодова**

Просјек оцјена на основним студијама	<b>9,39</b>
Просјек оцјена на докторским студијама	<b>9,50</b>

<b>Укупан број остварених бодова кандидата др сц. Биљане Гатарић</b>		
	<b>бодови прије последњег избора</b>	<b>бодови послије последњег избора</b>
Научна дјелатност кандидата	<b>27,5</b>	<b>34</b>
Образовна дјелатност кандидата	<b>9</b>	<b>11</b>
Стручна дјелатност кандидата	<b>5,5</b>	<b>5</b>
	<b>42</b>	<b>50</b>
<b>УКУПНО</b>		<b>92</b>

### III. ЗАКЉУЧНО МИШЉЕЊЕ

На основу приложене документације за пријављеног кандидата (Биљана Гатарић) за избор у више звање (доцента) за ужу научну област **Фармацеутска технологија и козметологија**, Комисија је констатовала да пријављени кандидат испуњава све услове за избор у звање доцента према критеријумима у члану 81. Закона о високом образовању Републике Српске.

Кандидат, Биљана Гатарић, има одбрањену докторску дисертацију из одговарајуће уже научне области за коју се бира. Биљана Гатарић је тренутно запослена као виши асистент на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, где реализује практичну наставу на студијском програму Фармација. Оцена којом је кандидат оцењен на студентским анкетама за вредновање педагошког рада сарадника потврђују посвећеност и квалитет у раду са студентима. Кандидат је коаутор 2 научна рада објављена у међународним часописима и већег броја научних и стручних публикација у националним часописима, те саопштења са међународних и националних скупова.

На основу свега изнесеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно – научном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци да др сци. Биљана Гатарић, виши асистент, буде изабрана у звање доцента за ужу научну област **Фармацеутска технологија и козметологија** на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци.

У Београду, 14.1.2022.

Потпис чланова комисије:

1. .... *Ј. Гатарић* .....  
проф. др Јелена Паројчић, редовни професор  
ужа научна област: Фармацеутска технологија  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, председник

2. .... *Наташа Бубић Пајић* .....  
др сци. Наташа Бубић Пајић, доцент  
ужа научна област: Фармацеутска технологија и козметологија  
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

3. .... *Жарко Гагић* .....  
др сци. Жарко Гагић, доцент  
ужа научна област: Фармацеутска хемија  
Медицински факултет, Универзитета у Бањој Луци, члан