

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
Олге Вајдле

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију: 23.02.2017. године Наставно-научно веће Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду, именovalo је комисију кандидата Олге Вајдле</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. др Биљана Абрамовић, редовни професор, ужа научна област: Аналитичка хемија, изабрана у звање редовног професора 06.03.1995. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду - председник</p> <p>2. др Валерија Гужвањ, редовни професор, ужа научна област: Аналитичка хемија, изабрана у звање редовног професора 05.03.2017. из аналитичке хемије, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду-ментор</p> <p>3. др Јанош Чанади, редовни професор, ужа научна област: Органска хемија, изабран у звање редовног професора 01.11.2004. из органске хемије, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду - члан</p> <p>4. др Александар Ђорђевић, редовни професор, ужа научна област: Општа хемија, изабран у звање 01.10.2009. из опште хемије, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду - члан</p> <p>5. др Слободан Петровић, редовни професор, ужа научна област: Органска хемија, изабран у звање редовног професора 19.12.1996. из органске хемије, и проф. емеритус-а 14.07.2016., Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду - члан</p> <p>6. др Sławomira Skrzypek, ванредни професор, ужа научна област: Аналитичка хемија, изабрана у звање ванредног професора 01.12.2012. из аналитичке хемије, Департман за неорганску и аналитичку хемију, Универзитет у Лођу, Пољска - члан</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Олга, Јован, Вајдле</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 05.12.1987. године, Бечеј, Р. Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Мастер академске студије хемије, Мастер хемичар</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2011/2012. школске године, Докторске академске студије хемије</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (The title of Ph.D. thesis):
<p>"Волтаметријске методе на бази једноставних и савремених електрода/сензора за одређивање одабраних анализата од фармаколошког значаја"</p> <p>"Voltammetric methods based on simple and contemporary electrodes/sensors for the determination of selected analytes of pharmacological significance"</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (Review of Ph.D. Thesis):

Докторска дисертација "Волтаметријске методе на бази једноставних и савремених електрода/сензора за одређивање одабраних анализита од фармаколошког значаја" је написана на српском језику, латиничним писмом, са кључном документацијском информацијом на српском и енглеском језику. Написана је на 201 страни и садржи 9 поглавља: Увод (2 стране), Теоријски део (48 страна), Експериментални део (13 страна), Резултати и дискусија (98 страна), Закључак (6 страна), Conclusion (6 страна), Литература (12 страна), Биографија (2 стране), Списак научних радова (2 стране). Докторска дисертација садржи 106 слика, 15 таблица и 184 литературних цитата. На почетку докторске дисертације налази се захвалница, садржај и листа скраћеница.

Ph.D. thesis "Voltammetric methods based on simple and contemporary electrodes/sensors for the determination of selected analytes of pharmacological significance" is written on Serbian language, Latin alphabet with keywords documentation on Serbian and English language. It is written in 201 pages and contains the 9 chapters: Introduction (2 pages), Theoretical part (48 pages), Experimental part (13 pages) Results and Discussion (98 pages), Conclusion (in Serbian, 6 pages), Conclusion (in English, 6 pages), References (12 pages), Biography (2 pages), List of scientific papers (2 pages). Thesis contains 106 pictures, 15 tables, and 184 references. At the beginning of the Ph.D. thesis is Acknowledgement, Content and List of abbreviations.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (Evaluation of certain parts of thesis):

У поглављу **Увод** описане су улоге антибиотика и жучних киселина, као и разлози због којих је неопходно развити поуздане методе за њихово одређивање у одабраним узорцима. Такође, у овом поглављу су дефинисани циљеви истраживања у оквиру докторске дисертације.

У **Теоријском делу** докторске дисертације, описани су циљни анализити коришћени у експерименталном раду, заједно са њиховим структурама, применом и литературним прегледом метода примењених за њихово одређивање. Поред циљних анализита, у овом поглављу докторске дисертације дат је преглед радних електрода примењених током експеримената, њихове основне електрохемијске особине, као и литературни преглед њихове примене.

Кандидат, у оквиру Теоријског дела, даје детаљан преглед литературе који успешно уклапа у једну целину и на основу чега се јасно сагледава проблематика докторске дисертације.

Експериментални део садржи преглед свих коришћених хемикалија, електрода и уређаја, експерименталних услова рада, као и поступак рада.

У поглављу **Резултати и дискусија** кандидат је дао преглед и дискусију добијених резултата у току истраживања у оквиру докторске дисертације. Поглавље је подељено на три подпоглавља:

- Волтаметријска карактеризација и одређивање анализита од фармаколошког значаја применом обновљиве сребро-амалгам филм електроде (Hg(Ag)FE) као радне електроде,
- Испитивање волтаметријског понашања 3-дехидро-деоксихолне киселине и њено одређивање у модел раствору применом *ex situ* припремљене бизмут-филм електроде (BiF-GCE) и
- Волтаметријска карактеризација и одређивање макролидних антибиотика применом електроде од угљеничне пасте (CPE) као радне електроде укључујући и тестирање златним наночестицама модификоване електроде од угљеничне пасте (Au-CPE).

У првом подпоглављу приказани су резултати волтаметријске карактеризације и одређивања антибиотика доксорубицина, еритромицин-етилсукцината, азитромицина, кларитромицина и рокситромицина у модел растворима и одабраним модел и реалним узорцима. У случају свих поменутих антибиотика њихови редукциони сигнали су детаљно проучавани. За карактеризацију циљних анализита примењене су волтаметријске мерне технике као што су волтаметрија са правоугаоним таласима (SWV), циклична волтаметрија (CV), линеарно скенирајућа волтаметрија (LSV) и адсорптивна инверзна волтаметрија у комбинацији са волтаметријом са правоугаоним таласима (SW-AdSV) уз примену оптимизованих радних протокола и метода. За развој аналитичких метода примењене су директна катодна SWV и SW-AdSV такође при оптимизованим условима рада. Приказани су и резултати оптимизације и примене методе засноване на течној хроматографији високе ефикасности у комбинацији са детектором на бази низа диода, као упоредне мерне технике, за одређивање еритромицин-етилсукцината у модел раствору и у одабраној комерцијалној формулацији. У случају анализе трагова антибиотика при развоју адсорптивних волтаметријских метода оптимизовани су и услови акумулације циљних анализита на површини лако обновљиве Hg(Ag)FE. При проучавању макролидних антибиотика спроведена су и ¹H NMR мерења у вези испитивања хемијског померања метил протон сигнала терцијарних амино група поменутих циљних анализита ради утврђивања оних pH

вредности радне средине/основног електролита при којима се циљни молекули налазе у протнованој форми, што при одређеним волтаметријским условима рада, поспешује адсорпцију циљних анализата на Hg(Ag)FE.

У другом подпоглављу представљени су SWV и SW-AdSV одзиви *ex situ* припремљене бизмут-филм електроде на супстрат електроди од стакластог угљеника (BiF-GCE) при проучавању 3-дехидро-деоксихолне киселине као циљног анализата заједно са резултатима одређивања испитиваног анализата у модел раствору применом оптимизоване SW-AdSV методе. На основу детаљних проучавања испитиваног система уочено је да сама електрода од стакластог угљеника није погодна за добијања волтаметријских одзива 3-дехидро-деоксихолне киселине или 3-дехидро-деоксихолата, а *ex situ* припремљена BiF-GCE даје веома слаб одзив на циљни анализат при примени директне SWV методе, док се оптимизована SW-AdSV метода показала погодном за одређивање овог циљног анализата у нижој $\mu\text{g mL}^{-1}$ области концентрација. Поред тога, BiF-GCE служи као радна електрода за електролизу испитиваног анализата при константном потенцијалу. У таквим мерним околностима припремљени узорци након њихове анализе другом мерном техником, као нпр. $^1\text{H NMR}$ мерна техника уз потискивање сигнала воде, могу да обезбеде детаљнији увид у природу и понашање проучаваног система.

Треће подпоглавље обухвата резултате волтаметријске карактеризације и одређивања макролидних антибиотика, еритромицин-етилсукцината, азитромицина, кларитромицина и рокситромицина применом електроде од угљеничне пасте (CPE) што је засновано на њиховој електрохемијској оксидацији применом директних анодних SWV метода у случају свих поменутих анализата, а у случају еритромицин-етилсукцината и азитромицина примењена је и диференцијално пулсна волтаметријска (DPV) метода. Приказани су и резултати одређивања рокситромицина у комерцијалној формулацији применом развијене директне анодне волтаметријске методе са правоугаоним таласима. Добијени резултати су у сагласности са декларисаним садржајем циљног антибиотика од стране произвођача. У случају азитромицина примењена је електрода од угљеничне пасте површински модификована наночестицама злата са пречником честица од 10 nm (Au-CPE) при чему је примењена DPV техника за развој аналитичке методе. Развијена DPV метода у комбинацији са Au-CPE је осетљивија у односу на методу која се ослања на немодификовану CPE, и линеарна област аналитичке криве је два пута шири у случају Au-CPE.

Резултати истраживања у оквиру докторске дисертације су нови и оригинални. Кандидат је прегледно и разумљиво представио резултате уз адекватну, стручно образложу, дискусију.

У поглављу **Закључак** сумирани су добијени резултати и закључци су изведени на основу приказаних резултата и дискусије. Одговарајући закључци и сумирани резултати на енглеском језику приказани су у поглављу **Conclusion**.

На основу наведеног комисија закључује да су остварени планирани циљеви истраживања у оквиру докторске дисертације.

У поглављу **Литература** наведена је литература цитирана у докторској дисертацији (184 референци).

Изабране референце су примерене тематици којом се докторска дисертација бави и библиографија је навођена на одговарајући начин.

In the **Introduction** the role of antibiotics and bile acids are described together with the reasons why is necessary to develop reliable methods for their determination in the selected samples. Furthermore, this chapter presents the research objectives of the thesis as well.

In the **Theoretical part** of thesis the target analytes are described, including their structure, application, and the literature review of the methods used for their determination. Additionally, beside the target analytes, in this chapter an overview of the working electrodes used in the experimental work is presented including their basic electrochemical properties and a literature review of their use.

The candidate in the theoretical part provides a detailed review of the literatures which successfully fits into one basic unite and based on that the problems of thesis are clearly defined.

Experimental part contains an overview of all chemicals, electrodes and devices, which are used in experimental work together with the experimental work conditions and procedures.

In the chapter **Results and discussion** candidate gave overview and discussion of the results obtained during the research within the framework of the Ph.D. thesis. The chapter is divided into three subchapters:

- Voltammetric characterization and determination of analyte of pharmacological significance by renewable silver-amalgam film electrode (Hg(Ag)FE) as working electrode
- Investigation of voltammetric behavior of 3-dehydro-deoxycholic acid and its determination in model

solution by *ex situ* prepared bismuth-film electrode (BiF-GCE)

- Voltammetric characterization and determination of macrolide antibiotics by carbon paste electrode (CPE) as working electrode including the investigation of carbon paste electrode modified with gold nanoparticles (Au-CPE)

In the first subchapter the results of the voltammetric characterization and the determination of antibiotics doxorubicin, erythromycin ethylsuccinate, azithromycin, clarithromycin and roxithromycin were elaborated including the research performed in the model solutions and selected model and real samples. In all investigated cases the reduction signals of the target analytes were investigated in details. For the characterization of the target analytes voltammetric techniques such as square wave voltammetry (SWV), cyclic voltammetry (CV), linear scanning voltammetry (LSV) and square wave adsorptive stripping voltammetry (SW-AdSV) were employed applying optimized measurement conditions. For the development of the analytical methods direct cathodic SWV and SW-AdSV methods, also with optimized working conditions, were used. Additionally, in this subchapter the development of a high performance liquid chromatographic method in combination with the diode array detector, as the comparative measurement technique, was presented for the determination of erythromycin ethylsuccinate in the model solution and in the selected commercial formulation. In the case of antibiotics, during the development of adsorptive voltammetric protocols, the conditions of accumulation of target analytes on the easily renewable Hg(Ag)FE were optimized in order to obtain highly sensitive analytical methods. For the macrolide antibiotics ¹H NMR measurements were performed to investigate the chemical shifts of methyl protons signal of tertiary amino group of the target analytes to determine the pH values of working media/supporting electrolyte where the protonated form of the target analytes are present which leads to facilitated adsorption of target analytes on Hg(Ag)FE surface under selected voltammetric measurement parameters.

In the second subchapter the results of SWV and SW-AdSV behavior of the *ex situ* prepared bismuth-film electrode on the glassy carbon substrate electrode (BiF-GCE) for reduction of 3-dehydro-deoxycholic acid target analyte are shown together with the results of the determination of the target analyte in a model system using the optimized SW-AdSV method. Based on the detailed study of the investigated system it was observed that the bare glassy carbon electrode is not suitable for recording the voltammetric responses of 3-dehydro-deoxycholic acid or 3-dehydro-deoxycholate, and the *ex situ* prepared BiF-GCE showed a very weak response by direct SWV method, while the optimized SW-AdSV method is suitable for the determination of this target analyte in lower $\mu\text{g mL}^{-1}$ concentration range. In addition, BiF-GCE as working electrode was used for the electrolysis of target analyte at a constant potential. In such circumstances, the obtained samples after their analysis by different measurement techniques, eg. the water suppressed ¹H NMR measuring technique, can give a deeper insight into the behavior of the investigated system.

The third subchapter includes the results of the voltammetric characterization and determination of macrolide antibiotics, erythromycin ethylsuccinate, azithromycin, clarithromycin and roxithromycin with a simply carbon paste electrode (CPE), which was based on their electrochemical oxidation applying direct anodic SWV methods in the case of all mentioned target analytes and differential pulse voltammetry (DPV) in the case of erythromycin ethylsuccinate and azithromycin. The results of the determination of roxithromycin in the commercial formulation by developed direct anodic square wave voltammetric method are also presented. The obtained results are in accordance with declared amount of target antibiotic by manufacturer. Additionally to that in the case of azithromycin carbon paste electrode was surface modified with gold nanoparticles with diameter of 10 nm (Au-CPE) and the DPV technique was applied for the development of an analytical method. The developed DPV method in combination with Au-CPE is more sensitive in comparison to the method based on the application of the unmodified CPE and the linear range of analytical curve is twice wider in the case of the Au-CPE.

The results of research in the Ph.D. thesis are new and original. The candidate presented the results transparent and understandable with an adequate, vocational reasoned, discussion.

In the chapter **Zaljučak** (Conclusion on Serbian) the obtained results are summarized with appropriate conclusions derived from the presented results and discussions. The appropriate conclusions and summaries of the results are presented on English in chapter **Conclusion**.

Based on the above the Committee concludes that the planned objectives of the research within a Ph.D. thesis are realised.

The chapter **References** contain list of cited references in the thesis (184 references).

Selected references are appropriate for the theme of thesis and the bibliography is guided appropriately.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ (List of scientific papers that have been published or accepted for publication on the basis of

research results in the framework of a Ph.D.)

Списак научних радова објављених у међународним часописима са SCI листе, категорија M21 (List of scientific papers published in international SCI journals, category M21)

1. **Olga Vajdle**, Jasmina Zbiljić, Bojan Tasić, Danica Jović, Valéria Guzsvány, Aleksandar Djordjevic, Voltammetric behavior of doxorubicin at a renewable silver-amalgam film electrode and its determination in human urine, *Electrochimica Acta*, 132 (2014) 49-57 **M21**
2. **Olga Vajdle**, Valéria Guzsvány, Dušan Škorić, Jasmina Anojčić, Pavle Jovanov, Milka Avramov-Ivić, János Csanádi, Zoltán Kónya, Slobodan Petrović, Andrzej Bobrowski, Voltammetric behavior of erythromycin ethylsuccinate at a renewable silver-amalgam film electrode and its determination in urine and in a pharmaceutical preparation, *Electrochimica Acta*, 191 (2016) 44-54 **M21**
3. **Olga Vajdle**, Valéria Guzsvány, Dušan Škorić, János Csanádi, Miloš Petković, Milka Avramov-Ivić, Zoltán Kónya, Slobodan Petrović, Andrzej Bobrowski, Voltammetric behavior and determination of the macrolide antibiotics azithromycin, clarithromycin and roxithromycin at a renewable silver – amalgam film electrode, *Electrochimica Acta*, 229 (2017) 334-344 **M21**

Саопштења на међународним научним скуповима, категорија M34 (Presentation at international scientific conferences, category M34)

1. **Olga Vajdle**, Jasmina Zbiljić, Bojan Tasić, Danica Jović, Valéria Guzsvány, Aleksandar Đorđević, Voltammetric determination of trace level of doxorubicin in a real sample by renewable silver-amalgam film electrode, *20th Young Investigators' Seminar on Analytical Chemistry*, Maribor, Slovenia, 26-29.06.2013., Book of Abstracts: p. 34. **M34**
2. **Olga Vajdle**, Jasmina Zbiljić, Pavle Jovanov, Valéria Guzsvány, Milka Avramov Ivić, Slobodan Petrović, Renewable silver-amalgam film electrode for voltammetric determination of erythromycin in selected samples, *International Conference on Electrochemical Sensors- Mátrafüred 2014*, Visegrád, Hungary, 15-20.06.2014., Book of Abstracts: p. 125. **M34**
3. **Olga Vajdle**, Jasmina Zbiljić, Valéria Guzsvány, Milka Avramov Ivić, Slobodan Petrović, Renewable silver-amalgam film electrode for voltammetric determination of azithromycin, roxithromycin and clarithromycin antibiotics, *21st Young Investigators' Seminar on Analytical Chemistry*, Pardubice, Czech Republic, 25-28.06.2014., Book of Abstracts: p. 17-18. **M34**
4. **Olga Vajdle**, Valéria Guzsvány, Dušan Škorić, Milka Avramov-Ivić, János Csanádi, Zoltán Kónya, Slobodan Petrović, Andrzej Bobrowski, Voltammetric determination of selected macrolide antibiotics by renewable silver-amalgam film electrode, *23rd Young Investigators' Seminar on Analytical Chemistry*, Novi Sad, Serbia, 28.06-01.07.2016., Book of Abstracts: p. 8. **M34**

Саопштења на домаћим научним скуповима, категорија M64 (Presentation at national scientific conferences, category M64)

1. **Olga Vajdle**, Valéria Guzsvány, Jasmina Zbiljić, Dušan Škorić, János Csanádi, Investigation of the applicability of bismuth film electrode for the determination of 3-dehydro-deoxycholic acid, *52. savetovanje srpskog hemijskog društva*, Novi Sad, Serbia, 29-30.05.2015., Book of Abstracts: p. 13. **M64**
2. **Olga Vajdle**, Valéria Guzsvány, Dušan Škorić, Milka Avramov-Ivić, János Csanádi, Zoltán Kónya, Slobodan Petrović, Andrzej Bobrowski, Investigation of the applicability of renewable silver-amalgam film electrode for voltammetric determination of macrolide antibiotic azithromycin-2-hydrate, *53. savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Kragujevac, Serbia, 10-11.06.2016., Book of Abstracts: p. 21. **M64**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА (Conclusions i.e. the results of research)

У овој докторској дисертацији приказан је развој аналитичких метода, пре свега волтаметријских у комбинацији са једноставним и савременим електродама/сензорима, за одређивање одабраних анализата физиолошке важности као што су доксорубицин (DOX), еритромицин-етилсукцинат (EES), азитромицин (AZI), кларитромицин (CLA), рокситромицин (ROX) и 3-дехидро-деоксихолна киселина.

Кандидат закључује да применом обновљиве сребро-амалгам филм електроде (Hg(Ag)FE) спроведена је волтаметријска карактеризација и одређивање наведених антибиотика у комбинацији са директном катодном волтаметријом са правоугаоним таласима (SWV) и осетљивом адсорптивном инверзном волтаметријом са правоугаоним таласима (SW-AdSV) у Бритон-Робинсон пуферу, као помоћном електролиту у широкој области рН-вредности. Волтаметријски одзиви DOX-а проучавани су у интервалу потенцијала од -0,20 до -0,80 V у односу на zasiћену каломелову электроду (ЗКЕ). Као оптимални параметри за анализу трагова применом SW-AdSV методе у вези аналитичког пика на потенцијалу пика (E_p) од -0,57 V у односу на ЗКЕ одабрани су рН 6,0, потенцијал акумулације -0,20 V и време акумулације 140 s. У модел раствору задовољавајућа линеарност аналитичке методе одређивања DOX-а постигнута је

у концентрационом опсегу 4,99-59,64 ng mL⁻¹. Развијена SW-AdSV метода је примењена за одређивање DOX-а у обогаћеном узорку хуманог урина. Нижа концентрација DOX-а 9,89 ng mL⁻¹ у волтаметријској хелији је одређивана са релативном стандардном девијацијом (PCД) мањом од 6,0%. Редукциони сигнали

сва четири макролидна антибиотици јављају се у далекој негативној области потенцијала. Испитивања директног катодног SWV рађена су у опсегу потенцијала од -0,75 V до -2,00 V у односу на ЗКЕ, при чему су добијена један или два редукциона пика у опсегу потенцијала од -1,50 V до -1,90 V. За развој директне катодне SWV и адсорптивне инверзне/стрипинг SW-AdSV методе, погодним су се показале неутрална и слабо алкална средина тј. рН 7,0 са E_p на -1,67 V у односу на ЗКЕ за ROX и EES и рН 7,2 са E_p на -1,85 V у односу на ЗКЕ за AZI и рН 7,4 са E_p на -1,64 V у односу на ЗКЕ за CLA. На основу снимљених цикличних волтамограма на оптималним рН-вредностима, може се претпоставити да процес који се одиграва на површини електроде је адсорптивно-контролисан кинетички процес у случају сва четири испитивана макролида. Поред тога, ¹H NMR мерења уз потискивање сигнала воде у рН области између рН 6,0 и 10,5 указују на то да су макролидни молекули при оптималним аналитичким условима доминантно у протонваној форми преко терцијарне амино групе што потпомаже, у сва четири случаја, њихову адсорпцију на одговарајуће поларизованој Hg(Ag)FE. Оптимизоване директне катодне SWV методе показују добру линеарност у концентрационом опсегу 4,81–23,3 µg mL⁻¹, 4,53–29,8 µg mL⁻¹, 1,96–28,6 µg mL⁻¹ и 1,48–25,9 µg mL⁻¹ за AZI, EES, CLA, односно ROX. Развијене SW-AdSV методе су применљиве при нижим концентрационим интервалима 1,0–2,46 µg mL⁻¹, 0,69–2,44 µg mL⁻¹, 0,05–0,99 µg mL⁻¹ и 0,10–0,99 µg mL⁻¹, за AZI, EES, CLA и ROX. PCД за све развијене методе није већа од 1,5% изузев SWV методе у случају AZI-а где је 4,7%. Директна катодна SWV метода је успешно примењена за одређивање EES-а у фармацеутском производу Eritromicin®, при чему одређивани садржај износи 251,2 mg/таблети са PCД 0,95% (декларисан садржај је 250 mg/таблети), док је развијена SW-AdSV метода примењена у случају одређивања EES-а у обогаћеном узорку хуманог урина (пронађен садржај је 1,39 µg mL⁻¹ са PCД 5,3% при чему је додата концентрација 1,37 µg mL⁻¹) и за одређивање ROX-а у фармацеутском производу Runac® (одређиван садржај је 149,52 mg/таблети са PCД 0,5%, а декларисан садржај од стране произвођача је 150 mg/таблети). У свим поменутих случајевима, примењена је метода стандардног додатка. Поузданост и тачност елаборираних процедура у случају одређивања EES-а у модел систему и фармацеутском производу Eritromicin® су потврђена поређењем са резултатима добијеним применом HPLC-DAD методе.

Сумирајући добијене резултате кандидат закључује да волтаметријско испитивање и одређивање одабраних антибиотика се заснива на њиховој редукцији применом Hg(Ag)FE. DOX се редукује у умерено негативној области радних потенцијала, а четири макролидна антибиотици у далеко негативној области, што је у складу са понашањем различитих електроактивних центара испитиваних молекула. Сви испитивани антибиотици у својим протонваним формама, преко амино група, показују изражен афинитет према негативно поларизованој Hg(Ag)FE при оптимизованим условима рада. У случају DOX-а погодни потенцијали акумулације/адсорпције се налазе у умерено негативној области акумулационих потенцијала што се може приписати са једне стране присуство позитивног ефеката хидрофобног дела молекула и протонване форме амино функционалне групе и интензивирању репулсивних интеракција антрацикличног система прстенова при негативнијим потенцијалима акумулације према површини Hg(Ag)FE са друге стране. У случају четири проучавана макролидна антибиотика изражена липофилна особина и њихова јонска молекулска форма су главни промотори адсорпције на Hg(Ag)FE која се успешно може реализовати при оптимизованим експерименталним условима рада у негативној области потенцијала. Код свих наведених антибиотика развијене адсорптивне методе у комбинацији са погодном волтаметријском пулсном техником сигнификатно смањују границу детекције и одређивања у односу на адекватне вредности добијене директним катодним SWV методама. Једноставни оперативни кораци обнављања површине Hg(Ag)FE такође доприносе томе да се узастопна SW-AdSV мерења реализују без премештања радне електроде у другу средину ради механичке или друге методе обнављања површине. Развијене методе су успешно примењене за одређивање одабраних антибиотика у модел системима, као и модел и реалним узорцима. Имајући у виду чињеницу да Hg(Ag)FE уместо Hg садржи његов сребро-амалгам, и да при оптимизованим условима добијени резултати применом Hg(Ag)FE се показују истоветно добрим као што је то познато из литературе од раније у случају DOX, као и еритромицина и еритромицин етилсукцината, и имајући у виду и то да је ова електрода и мање токсична од саме живе, она може да послужи као погодна замена Hg електроди.

Испитивана је применљивост електроде од стакластог угљеника (GCE) за редукцију 3-дехидро-деоксихолне киселине/3-дехидро-деоксихолата у Бритон-Робинсон пуферу у интервалу рН од 5,0 до 11,8 применом директне катодне SWV и уочено је да при датим експерименталним условима не долази до формирања редукционог сигнала и због тога је бизмут-филм издвојен *ex situ* на површини исте супстрат електроде (BiF-GCE) из уобичајено коришћеног раствора за електродепозицију (0,02 mol L⁻¹ Bi(NO₃)₃, 1,0 mol L⁻¹ HCl и 0,5 mol L⁻¹ KBr) ради побољшања осетљивости сензорске површине. BiF-GCE је примењен за карактеризацију и одређивање поменутог једињења у алкалној средини. Редукциони сигнал од аналитичког значаја је уочен једино применом BiF-GCE у Бритон-Робинсон пуферу у опсегу рН

вредности између 9,5 и 11,8 применом адсорптивне инверзне волтаметрије са правоугаоним таласима, док у случају директних катодних SWV експерименталних услова уочен је слаб редукциони пик са ниском струјом максимума пика. Оптимизовани експериментални услови за одређивање 3-дехидро-деоксихолата обухватају одговарајуће кондиционирање електроде укључујући кондиционирање *ex situ* припремљене BiF-GCE при рН 11,8 до стабилизације струје базне линије електрохемијским циклирањем потенцијала радне електроде у потенцијалском опсегу између -1,00 и -2,00 V у односу на ЗКЕ (близу 15 пута) и примену два кључна параметара адсорптивне волтаметрије са правоугаоним таласима: време акумулације од 30 s и потенцијал акумулације -1,00 V у односу на ЗКЕ. Због релативне асиметричности добијених редукционих сигнала испитиваног анализата са E_p на -1,35 V у односу на ЗКЕ, што је такође присутно и у случају примене SW-AdSV, одређивање испитиваног анализата је засновано на линеарној зависности између површине пика редукционог сигнала испитиваног анализата и његове одговарајуће концентрације. Постигнута граница детекције је $1,43 \mu\text{g mL}^{-1}$ са два линеарна опсега калибрационе криве од $4,76 \mu\text{g mL}^{-1}$ до $13,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ и од $13,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ до $23,1 \mu\text{g mL}^{-1}$ за развој аналитичке методе. РСД методе је 3,22%. Додатни експерименти, електролиза испитиваног анализата на потенцијалу -1,55 V (близу максимума пика циљног анализата) у односу на ЗКЕ су рађени применом GCE у облику плоче дефинисане површине модификоване са *ex situ* припремљеним бизмут-филмом. Електролизирани раствор узоркован је на почетку експеримента, након 2,5 h и након 4,5 h третмана. Узорци су анализирани применом ^1H NMR мерења уз потискивање сигнала воде у пуферском раствору рН 11,8 и на основу добијених спектра може се претпоставити да током електролизе 3-дехидро-деоксихолата долази до редукције кето групе присутне у структури испитиваног анализата.

На основу добијених резултата кандидат закључује да је еколошки погодна, *ex situ* припремљена BiF-GCE применљива за волтаметријско одређивање 3-дехидро-деоксихолне киселине у облику 3-дехидро-деоксихолата. Аналитичка метода је заснована на редукцији циљног анализата на BiF-GCE. Нађено је да се 3-дехидро-деоксихолна киселина у форми 3-дехидро-деоксихолата при оптималним условима рада адсорбује на површини BiF-GCE што поред добре проводне особине бизмут-филма на GCE додатно повећава осетљивост оптимизоване SW-AdSV методе. BiF-GCE при одређеним условима рада може да послужи и као радна електрода за електролизу циљног анализата што у наредним корацима рада у комбинацији са ^1H NMR мерном техником уз потискивање сигнала воде може да обезбеди додатне корисне информације у вези испитиваног система.

Волтаметријска карактеризација и одређивање четири макролидна антибиотика рађена је применом класичне електроде од угљеничне пасте (CPE) која се састоји само од графитног праха и парафинског уља са оптимизованим директним анодним SWV методама. У случају EES-a и AZI-a и диференцијална пулсна волтаметрија (DPV) је тестирана за исте сврхе. Као одговарајуће рН вредности за волтаметријско одређивање EES-a применом SWV методе одабрана је рН 8,0 са E_p на 0,83 V у односу на ЗКЕ, док у случају DPV методе рН 12,0 са E_p на 0,55 V у односу на ЗКЕ се показала најпогоднија за аналитичке сврхе. За одређивање AZI-a, у случају обе SWV и DPV методе рН 7,0 се показала најпогоднијом са E_p аналитичког сигнала на 0,85 V односно 0,80 V у односу на ЗКЕ, док у случају CLA-a и ROX-a који су испитивани само применом SWV методе за аналитичке сврхе рН 12,0 је била најпогоднија средина са E_p аналитичког сигнала на 0,65 V односно на 0,63 V у односу на ЗКЕ. Постигнуте границе детекције применом немодификоване CPE и директне анодне SWV су углавном у субмикрограмском концентрационом опсегу $0,17 \mu\text{g mL}^{-1}$, $0,32 \mu\text{g mL}^{-1}$ и $0,30 \mu\text{g mL}^{-1}$, у случају EES-a, AZI-a и ROX-a и у ниском микрограмском концентрационом опсегу $1,43 \mu\text{g mL}^{-1}$ за CLA. Развијена SWV метода у комбинацији са CPE показала се погодном за одређивање ROX-a у комерцијалном производу Runac[®] таблети и пронађен садржај је 150,89 mg/таблети (РСД 0,15%) што је веома близу декларисаном садржају од стране произвођача који износи 150 mg/таблети. У случају оптимизованих DPV метода постигнуте границе детекције за EES и AZI су у ниском микрограмском концентрационом опсегу $1,03 \mu\text{g mL}^{-1}$ односно $1,53 \mu\text{g mL}^{-1}$. У жељи да се постигне нижа граница детекције за AZI, DPV метода је тестирана у комбинацији са CPE радном електродом површински модификованом са златним наночестицама пречника 10 nm (Au-CPE) и постигнута граница детекције је $0,95 \mu\text{g mL}^{-1}$ са E_p аналитичког сигнала на 0,80 V у односу на ЗКЕ. РСД методе у случају Au-CPE је 3,5%, док је у случају немодификоване CPE 6,0%. Линеарност аналитичке методе засноване на примени Au-CPE је два пута шири него у случају примене немодификоване CPE.

Кандидат закључује да економски и еколошки прихватљива радна електрода од класичне угљеничне пасте се показала као погодан алат за волтаметријско одређивање одабраних макролидних антибиотика у анодној области рада. Применом оптимизованих SWV протокола постигнуте су границе детекције у субмикрограмском концентрационом опсегу $0,17 \mu\text{g mL}^{-1}$, $0,32 \mu\text{g mL}^{-1}$ и $0,30 \mu\text{g mL}^{-1}$, у случају EES-a, AZI-a и ROX-a и при ниској микрограмској концентрацији $1,43 \mu\text{g mL}^{-1}$ за CLA. Развијена метода је успешно тестирана за одређивање садржаја активне компоненте ROX-a у комерцијалној формулацији Runac[®] применом методе стандардног додатка. Може се уочити и то да се применом Au-CPE постиже нижа граница детекције у односу на CPE применом DPV методе у случају развоја аналитичке методе за одређивање азитромицина, као и шири линеарни опсег концентрација калибрационе криве аналитичке

методе.

На основу добијених резултата кандидат констатује да одговарајуће комбинације оптимизованих волтаметријских метода са еколошки прихватљивим и једноставно применљивим радним електродама, Hg(Ag)FE, BiF-GCE, CPE и Au-CPE резултују развојем поузданих аналитичких метода било да је реч о редукционим или оксидационим проучавањима за одређивање циљних анализа од фармаколошког значаја у једноставним а у неким случајевима и у сложенијим системима.

Закључци наведени у докторској дисертацији су логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

In the present doctoral dissertation the development of analytical methods, primarily analytical voltammetric methods in combination with simple and contemporary electrodes/sensors, for the determination of selected analytes of physiological importance such as doxorubicin (DOX), erythromycin ethylsuccinate (EES), azithromycin (AZI), clarithromycin (CLA), roxithromycin (ROX) and 3-dehydro-deoxycholic acid were performed.

The renewable silver-amalgam film electrode (Hg(Ag)FE) was applicable for voltammetric characterization and determination of the investigated antibiotics by direct cathodic square-wave voltammetry (SWV) and by highly sensitive adsorptive square wave voltammetry (SW-AdSV) in aqueous Britton-Robinson buffer solutions as supporting electrolyte in wider pH range of working media. The Hg(Ag)FE response of DOX was monitored in the potential range between -0.20 and -0.80 V vs. saturated calomel electrode (SCE). For the trace level analysis as optimal parameters for the analytical peak with peak potential (E_p) at -0.57 V vs. SCE were selected the pH 6.0, the accumulation potential -0.20 V, and the accumulation time 140 s. In the model solutions, satisfying linearity of analytical method for determination of DOX was obtained in the concentration range of 4.99-59.64 ng mL⁻¹. The developed SW-AdSV method was applied for the determination of DOX in spiked human urine sample. The lowest concentration of DOX of 9.89 ng mL⁻¹ in voltammetric vessel was determined with the relative standard deviation (RSD) less than 6.0%. Reduction signals of investigated macrolides are obtained in fairly negative potential range. During direct cathodic SWV investigations conducted over the potential range from -0.75 V to -2.00 V vs. SCE, either one or two reduction peaks were obtained in the potential range from -1.50 to -1.90 V. For development of direct cathodic SWV and adsorptive stripping SWV methods the neutral and slightly alkaline media were suitable as pH 7.0 with E_p at -1.67 V vs. SCE for ROX and EES and pH 7.2 with E_p at -1.85 V vs. SCE for AZI and pH 7.4 with E_p -1.64 V vs. SCE for CLA. Based on the cyclic voltammograms, recorded at these pH values, it can be assume that the process which occurred on the electrode surface is adsorption-controlled electrode kinetics one for all four investigated compounds. Furthermore, the water suppressed ¹H NMR measurements in the pH range between 6.0 and 10.5 indicated that the macrolide molecules at the optimal analytical conditions are predominantly in protonated form via their tertiary amino groups which supported in all four cases their adsorption on the appropriately polarized Hg(Ag)FE electrode. The optimized direct cathodic SWV methods showed good linearity in concentration ranges 4.81-23.3 µg mL⁻¹, 4.53-29.8 µg mL⁻¹, 1.96-28.6 µg mL⁻¹, and 1.48-25.9 µg mL⁻¹ for AZI, EES, CLA and ROX, respectively. The developed SW-AdSV methods resulted in the linear responses at lower concentration ranges as 1.0-2.46 µg mL⁻¹, 0.69-2.44 µg mL⁻¹, 0.05-0.99 µg mL⁻¹ and 0.10-0.99 µg mL⁻¹, for AZI, EES, CLA and ROX, respectively. The RSD for all developed methods was not higher than 1.5% except the SWV method for AZI with 4.7%. The direct cathodic SWV method was successfully applied for the determination of EES in the pharmaceutical preparation Eritromicin[®], found amount was 251.2 mg/tablet with RSD 0.95% (declared amount is 250 mg/tablet) while SW-AdSV was used for determination of EES in the spiked human urine sample (found amount was 1.39 µg mL⁻¹ with RSD 5.3% while the spiked concentration was 1.37 µg mL⁻¹) and for determination of ROX in pharmaceutical preparation Runac[®] (found amount was 149.52 mg/tablet with RSD 0.5%, and decelerated amount by manufacturer is 150 mg/tablet). In all above cases, the standard addition method was used. The reliability and accuracy of the above procedures in the case of EES determination in model system and pharmaceutical preparation Eritromicin[®] were validated by comparing them with those obtained by means of HPLC-DAD measurements.

Summarizing the results the Candidate concluded that the voltammetric investigation and determination of the selected antibiotics was based on their reduction by Hg(Ag)FE. DOX is reduced at the moderately negative operating potential while the four macrolide antibiotics at fairly negative potential range, which is in accordance with the behavior of the different electroactive centers of these molecules. All of the investigated antibiotics in the protonated forms, via their amino groups, display a significant affinity to the negatively polarized Hg(Ag)FE under optimized conditions. In the case of DOX the suitable accumulation/adsorption potentials are in quite moderate negative range of the accumulation potentials, which is the consequence of the presence of positive effect of the hydrophobic part of the molecule and the protonated form of the amino functional group from one side and the intensification of the repulsive interaction of the antracyclic ring system at the more negative potentials via the surface of the Hg(Ag)FE on the other side. In the case of the four investigated macrolide antibiotics their expressed lipophilic properties and molecular ionic forms are the major promoters of the

adsorption to the Hg(Ag)FE surface which can be implemented in the optimized experimental conditions in the rather expressed negative potential range. For the all above mentioned antibiotics the adsorptive methods, developed in combination with the suitable pulse voltammetric technique, significantly reduce the limit of detection and determination in comparison to the appropriate values obtained by direct cathodic SWV methods. The simple operating steps concerning the renewing of the Hg(Ag)FE also help to ensure that successive SW-AdSV measurements which were carried out without any requirement for the transfer of the working electrode into another media or application of mechanical or other methods of the regeneration of the working electrode surface. The developed methods were successfully applied for the determination of selected antibiotics in model systems as well as model and real samples. Bearing in mind the fact that Hg(Ag)FE instead Hg contains its silver-amalgam, and at the optimized conditions the results obtained using Hg(Ag)FE are in accordance with the known ones from the literature for DOX, as well as erythromycin and erythromycin ethylsuccinate, and having in mind that this electrode is less toxic than the mercury electrode it can serve as a successful replacement of Hg electrode.

Applying glassy carbon electrode (GCE) for the reduction of the 3-dehydro-deoxycholic acid/3-dehydro-deoxycholate in the Britton-Robinson buffer solutions between pH 5.0 and 11.8 by direct cathodic SWV the absence of any reduction peak was observed, and because of that the bismuth-film was electrodeposited *ex situ* on the same glassy carbon substrate electrode surface (BiF-GCE) from the usually used plating solution ($0.02 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bi(NO}_3)_3$, $1.0 \text{ mol L}^{-1} \text{ HCl}$ and $0.5 \text{ mol L}^{-1} \text{ KBr}$) for the enhancement of the sensitivity of the voltammetric sensor surface. BiF-GCE was applied for the characterization and determination of the target analyte in alkaline media. The reduction signal of analytical importance was observed only by BiF-GCE in Britton-Robinson buffer solutions with pH values between 9.5 and 11.8 in adsorptive stripping square wave voltammetry working regime, while in the case of the direct cathodic SWV experimental protocol only a very poor reduction peak was obtained. The optimized experimental conditions for the 3-dehydro-deoxycholate determination consist of the optimized electrode conditioning including the electrochemical cycling of the *ex situ* prepared BiF-GCE potentials in the potential span between -1.00 and -2.00 V vs. SCE (nearly 15 times) in the Britton-Robinson supporting electrolyte pH 11.8 till the stabilization of the baseline current, and the application of two key parameters of the adsorptive square-wave voltammetric protocol: the accumulation time as 30 s and accumulation potential as -1.00 V vs. SCE . Because of the relative asymmetry of the obtained reduction signals of the target analyte with peak E_p at -1.35 V vs. SCE , which is still present in the case of the SW-AdSV, the quantification of the target analyte was based on the linear correlation between peak area of the reduction signal and its appropriate concentrations. Detection limit was $1.43 \mu\text{g mL}^{-1}$ and with two linear ranges of calibration curve from $4.76 \mu\text{g mL}^{-1}$ to $13.0 \mu\text{g mL}^{-1}$ and from $13.0 \mu\text{g mL}^{-1}$ to $23.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ for the development of analytical method. The RSD of the method was 3.22%. Additional experiments were performed applying GCE with rectangular form and defined surface modified with *ex situ* prepared bismuth-film for the electrolysis of the target analyte which was performed at the potential -1.55 V (nearly the peak maxima of the target analyte) vs. SCE. Electrolyzed solution was sampled at the beginning of the experiment, after 2.5 h and after 4.5 h of treatment. Such samples were analysed by simply water suppressing $^1\text{H NMR}$ measurements in the buffered solution at pH 11.8. Based on the obtained $^1\text{H NMR}$ spectra it can be assumed that during electrolysis of 3-dehydro-deoxycholate the reduction of the keto group present in the structure of the target analyte can be occurred.

Based on these results the Candidate concluded that the environmentally suitable, *ex situ* prepared BiF-GCE is applicable for the voltammetric determination of 3-dehydro-deoxycholic acid in the form of 3-dehydro-deoxycholate. The analytical method is based on the reduction of the target analyte at BiF-GCE. It was found that 3-dehydro-deoxycholic acid in the form of 3-dehydro-deoxycholate, under optimal operating conditions is adsorbed on the surface of BiF-GCE, which in addition to good conductive properties of the bismuth film on the GCE further increases the sensitivity of the optimized SW-AdSV methods. BiF-GCE at certain operating conditions can serve as a working electrode for the electrolysis of the target analyte which in the subsequent steps of analysis by the water suppressed $^1\text{H NMR}$ measurement technique can provide additional useful information related to the test system.

Voltammetric characterization and determination of four target macrolide antibiotics were performed on classical carbon paste electrode (CPE) constituted only from graphite powder and paraffin oil with optimized direct anodic SWV methods. In the cases of EES and AZI differential pulse voltammetric (DPV) methods were tested for the same purpose as well. As the appropriate pH value for determination of EES by SWV method the pH 8.0 was selected with E_p at 0.83 V vs. SCE while in the case of the DPV method the pH 12.0 with E_p at 0.55 V vs. SCE was the most suitable for analytical purpose. As for AZI determination, in the case of both SWV and DPV methods the pH 7.0 was the most appropriate supporting electrolyte with the E_p of analytical signal at 0.85 V and 0.80 V vs. SCE , respectively, while in the case of CLA and ROX which were investigated only with SWV method for the analytical purposes the pH 12.0 was the most suitable with E_p at 0.65 V and at 0.63 V vs. SCE . The obtained detection limits applying the bare CPE and the direct anodic SWV are mainly in submicrogram concentration range as $0.17 \mu\text{g mL}^{-1}$, $0.32 \mu\text{g mL}^{-1}$ and $0.30 \mu\text{g mL}^{-1}$ for EES, AZI, and ROX and in the low microgram concentration range as $1.43 \mu\text{g mL}^{-1}$ for the CLA, respectively. The developed SWV method in

combination with CPE successfully was applied for the determination of ROX in the commercial formulation, Runac[®] tablet and found amount was 150.89 mg/tablet (RSD 0.15%), which is very near to decelerated amount by manufacture which is 150 mg/tablet. In the case of the optimized DPV methods the obtained detection limits for EES and AZI are in the low microgram concentration range $1.03 \mu\text{g mL}^{-1}$ and $1.53 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectively. For the improvement of the sensitivity for AZI the DPV method was tested in combination with a CPE working electrode surface modified with gold nanoparticles with diameter of 10 nm (Au-CPE) and reached the limit of detection was $0.95 \mu\text{g mL}^{-1}$ at E_p of 0.80 V vs. SCE. The RSD of the method in the case of the Au-CPE is 3.5% while in the case of the native CPE 6.0%. The linearity of the Au-CPE based analytical method is twice wider than it is case with the bare CPE applying protocol.

The Candidate concluded that economically and environmentally acceptable classical carbon paste working electrode has proved to be a suitable tool for the voltammetric determination of selected macrolide antibiotics in the anodic working potential range. Applying the optimized SWV protocols in the investigated systems the detection limits were in the submicrogramic concentration range as 0.17 mg mL^{-1} , 0.32 mg mL^{-1} and 0.30 mg mL^{-1} , for EES and AZI and ROX and at low microgram concentration of 1.43 mg mL^{-1} to CLA. In the case of the ROX the developed analytical method was successfully tested for the determination of the mentioned target analyte as the active ingredient in the commercial formulation Runac[®] by the standard addition method. It was recognized that the application of the Au-CPE significantly lowered the limit of detection and broadened the linear range of the calibration curve of the analytical method compared to the native CPE applied in the same DPV experimental working regime.

Based on the obtained results the Candidate concluded that the appropriate combination of the optimized voltammetric pulse techniques and the environmentally friendly and easy to use working electrodes Hg(Ag)FE, BiF-GCE, CPE and Au-CPE resulted in the development of reliable analytical method either in the oxidation or reduction studies, for the determination of pharmacological importance target analytes in simpler and in some case complexes systems.

The conclusions givens in this Ph.D. thesis were logically derived from the results and clearly reflect the importance and the scientific contribution of the research.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

(Evaluation of interpretation of research results)

Комисија сматра да је докторска дисертација јасно структурирана и да је кандидат резултате истраживања добро систематизовао и детаљно дискутовао. Резултати су јасно илустровани табелама и сликама. На основу резултата и дискусије изведени су закључци који дају одговоре на задатке и циљеве постављене у пријави ове докторске дисертације.

На основу наведеног, Комисија даје позитивну оцену приказа и тумачења резултата истраживања.

The Doctoral Dissertation Committee considers that the Ph.D. thesis is clearly structured and that the candidate systematized the research results well and discussed them in details. The results are clearly illustrated with tables and pictures. Based on the results and discussions, the conclusions are formed on the way that gave answers to the tasks and objectives set out in the report of the thesis.

Based on the above, the Committee gives positive evaluation of presentation and interpretation of the research results

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ (Final assessment of thesis):

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме (Did the thesis is written in accordance with the reasoning set out in the report of thesis theme)

Да, Комисија оцењује да је докторска дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

Yes, the Committee estimates that the Ph.D. thesis is written in accordance with the reasoning set out in the application form of thesis theme.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе (Did the thesis contains all the essential elements)

Да, дисертација садржи све битне елементе – дефинисање теме истраживања, преглед постојећих истраживања, јасан и прегледан приказ резултата и њихову дискусију, списак литературе и закључак.

Yes, the thesis contains all the essential elements – defining the research topics, review of the existing researches, a clear and transparent presentation of the results and their discussion, a list of literature and conclusion.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци (What is in thesis an original contribution to science)

На основу комплетног увида у докторску дисертацију, постављених циљева истраживања, добијених резултата истраживања и њихове дискусије, Комисија сматра да ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у области електрохемијског одређивања одабраних антибиотика

(доксорубина, еритромицин-етилсукцинат, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин) и 3-дехидро-деоксихолне киселине применом оптимизованих волтаметријских метода и различитих типова радних електрода као што су Hg(Ag)FE, BiF-GCE, CPE, Au-CPE. Развијене методе су се показале погодним за одређивање циљних анализа у одабраним узорцима. Део добијених резултата је публикован у три научна рада категорије M21 што указује на квалитет и оригиналност спроведених истраживања.

Based on the full access to the Ph.D. thesis, the objectives of research, the obtained results and their discussion, the Committee considered that the Ph.D. thesis gave an original scientific contribution in the field of electrochemical determination of selected antibiotics (doxorubicin, erythromycin ethylsuccinate, azithromycin, clarithromycin and roxithromycin) and 3-dehydro-deoxycholic acid using optimized voltammetric methods and various types of working electrodes such as Hg(Ag)FE, BiF-GCE, CPE, Au-CPE. The developed methods have proved to be suitable for the determination of target analyte in the selected samples. Part of the results was published in three scientific papers category M21 which indicates the quality and originality of the research.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања (Disadvantages of thesis and their impact on the result of research)

Комисија је мишљења да ова докторска дисертација не садржи значајне недостатке који би могли утицати на резултате истраживања и извођење закључака.

The Committee has the opinion that this Ph.D. thesis does not contain significant disadvantages which could affect on the research results and drawing of conclusions.

X ПРЕДЛОГ (The proposal):

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже (Based on the overall assessment of the thesis, the Committee proposes):

На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се прихвати позитивна оцена докторске дисертације Олге Вајдле под називом "Волтаметријске методе на бази једноставних и савремених електрода/сензора за одређивање одабраних анализа од фармаколошког значаја" и да се кандидату одобри и закаже одбрана.

Based on the overall assessment of the thesis, the Committee proposes to the Teaching - Scientific Council of Faculty of Sciences in Novi Sad and the Senate of the University of Novi Sad to accept the positive evaluation of the Ph.D. thesis of Olga Vajdle titled "Voltammetric methods based on simple and contemporary electrodes/sensors for the determination of selected analytes of pharmacological significance" and to candidate approve and schedule a defense.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
(Signatures of Committee members)

др Биљана Абрамовић, ред. проф., председник

др Валерија Гужвањ, ред. проф., ментор

др Јанош Чанади, ред. проф., члан

др Александар Ђорђевић, ред. проф., члан

др Слободан Петровић, ред. проф., члан

др Sławomira Skrzypek, ванр. проф., члан