

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Станковић (Иван) Милица
Датум и место рођења	16.11.1986. год., Алексинац, Србија

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Фармација
Звање	Дипломирани фармацеут
Година уписа	2005.
Година завршетка	2011.
Просечна оцена	9,74

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Звање	
Година уписа	
Година завршетка	
Просечна оцена	
Научна област	
Наслов завршног рада	

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Докторске академске студије – Фармацеутске науке
Година уписа	2017.
Остварен број ЕСПБ бодова	142
Просечна оцена	9,92

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Примена концепта дизајна квалитета у развоју липофилног крема са биљним екстрактима и масним уљима
Име и презиме ментора, звање	др Ивана Нешић, ванредни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	ННВ број 10-6846-3 од 28.6.2018. год.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	203
Број поглавља	7
Број слика (шема, графикона)	18
Број табела	17
Број прилога	0

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Stanković MI, Savić VLj, Živković JV, Stanojević LjP, Tadić VM, Arsić IA. Tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of wild <i>Rosa canina</i> L. and <i>Sorbus aucuparia</i> L. fruit extracts. <i>Acta Pol Pharm</i> 2019; 76(3): 523-533.</p> <p>У раду су испитивани плодови две биљне врсте, <i>Rosa canina</i> L. (шипунрак) и <i>Sorbus aucuparia</i> L. (јаребика), које су популарне у традиционалној медицини у Србији. Циљ је био да се испита и упореди ефикасност ултразвучне екстракције применом различитих растварача. Испитивана су физичко-хемијска својства екстраката, њихов полифенолни састав, антитирозиозна и антиоксидативна активност. На основу садржаја полифенола у екстрактима, показано је да је вода најбољи растварач за екстракцију биоактивних једињења из плода <i>R. canina</i>, док је смеша пропиленгликола и воде (45 : 55, v/v) најефикаснија у изоловању ових једињења из плода <i>S. aucuparia</i>. Водени екстракт плода <i>R. canina</i> показао је највећу антиоксидативну активност, док је екстракт плода <i>S. aucuparia</i> са пропиленгликолом испољио већу антитирозинозну активност и способност хелатације металних јона. Стога се ови екстракти препоручују као богати извори сировина за фармацеутску индустрију.</p>	M23
2	<p>Stanković MI, Savić VLj, Živković JV, Tadić VM, Arsić IA. Tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of wild <i>Prunus spinosa</i> L. fruit extracts as natural source of bioactive compounds. <i>Not Bot Horti Agrob</i> 2019; 47(3): 651–657.</p> <p>Последњих година су природни инхибитори ензима тирозиназе и антиоксиданси постали веома важни. Пошто су дивљи плодови богат извор биоактивних једињења, циљ овог истраживања је био испитивање екстраката плодова трњине (<i>Prunus spinosa</i> L.), широко распрострањене у нашој земљи. Испитивана је ефикасност ултразвучне екстракције плода трњине, а екстракти добијени употребом различитих растварача (метанола, 70% (v / v) етанола, 45% (v / v) пропиленгликола и воде) упоређивани су у погледу полифенолног састава, инхибиције тирозиназе и антиоксидативне активности. Резултати показују да су екстракти са 45% пропиленгликолом и водом богати полифенолним једињењима (феноли, флавоноиди и антоцијани). Највећи принос екстракције био је код екстраката са 45% пропиленгликолом. Овај екстракт је показао већу антитирозинозну и антиоксидативну активност, док су метанолни екстракти имали највећи хелатациони потенцијал. Сходно томе, ови екстракти поседују потенцијал за инкорпорирање у фармацеутске формулације.</p>	M23
3	<p>Stanković M, Maksimović S, Tadić V, Arsić I. The oil content of wild fruits from different plant species obtained by conventional Soxhlet extraction technique. <i>Acta Fac Med Naiss</i> 2018; 35(3): 193–200.</p> <p>Уља добијена из дивљих плодова имају све већи значај, јер садрже биоактивне липидне компоненте које позитивно делују на здравље људи. У раду је приказан поступак екстракције уља из плодова различитих биљних врста (<i>Sambucus nigra</i> L., <i>Prunus spinosa</i> L., <i>Sorbus aucuparia</i> L. и <i>Rosa canina</i> L.), применом конвенционалне Soxhlet екстракције са петролетром. Плодови су пре екстракције били подвргнути повишеном притиску и температури. У плодовима је одређен садржај влаге, а принос уља након екстракције је изражен у процентима (у односу на масу сувог биљног материјала). Дивљи плодови су се разликовали у садржају влаге. Плодови <i>P. spinosa</i> и <i>S. nigra</i> су показали највећи садржај уља и могу се користити као полазне сировине за екстракцију масног уља за фармацеутску употребу.</p>	M51

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.	ДА
--	----

Докторанд Милица И. Станковић, асистент на Интегрисаним академским студијама Фармације Медицинског факултета Универзитета у Нишу, положила је све испите предвиђене планом и програмом ДАС – Фармацеутске науке на Медицинском факултету у Нишу, објавила је седам научних радова са импакт фактором у часописима који су на SCI листи (један категорије M22, шест категорије M23), од којих су 2 ауторска, из научне области докторске дисертације, три оригинална научна рада у националном часопису са рецензијом категорије M51 (од којих су два ауторска), по један ауторски рад категорија M52 и M33, две монографске студије (M14), и имала 35 саопштења на међународним скуповима. Одлуком број 10-6846-3 од 28.6.2018. године Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Нишу добијена је сагласност и усвојена тема докторске дисертације, а одлуком број 8/19-01-005/19-044 од 25.10.2019. године Научно-стручног већа за Медицинске науке Универзитета у Нишу именована је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације. Кандидат Милица И. Станковић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за оцену и одбрану докторске дисертације.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација кандидата Милице И. Станковић написана је ћириличним писмом, на 203 стране и садржи 7 поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјали и методе, Резултати и дискусија, Закључак, Литература и Биографија аутора. Дисертација садржи 17 табела, 8 слика, 10 графикана и 193 литературна навода. На почетку дисертације дати су резиме (на српском и на енглеском језику), листе скраћеница, табела, слика, графикана и садржај, док су три потписане обавезне изјаве дате на крају дисертације. Садржај и форма докторске дисертације задовољавају све стандарде Универзитета у Нишу.

У **Уводу** је представљен предмет истраживања дисертације и значај проучаване проблематике. Описана је примена концепта дизајна квалитета као новог приступа у развоју фармацеутских производа. Истакнута је примена дивљих плодова различитих биљних врста, као што су трњина (*Prunus spinosa* L., Rosaceae), дивља ружа (*Rosa canina* L., Rosaceae), зова (*Sambucus nigra* L., Adoxaceae) и јаребика (*Sorbus aucuparia* L., Rosaceae) у исхрани и традиционалној медицини, као извора биоактивних једињења. Истакнут је значај масних, биљних уља у фармацеутским формулацијама за примену на кожи. Указано је на могућност примене антиоксидативних материја у заштити коже од оксидативног стреса и код поремећаја пигментације коже. Описане су основне карактеристике суве коже и промене у склопу atopијског дерматитиса и истакнута важност примене антиоксиданаса и масних уља у лечењу ових стања коже. Наглашена је важност квалитета биљних изолата (екстраката и масног уља) као и одабира састојака подлоге и фармацеутско-технолошког поступка израде у процесу формулације фармацеутских производа.

Циљ истраживања је јасно и прецизно дефинисан: формулација липофилног крема са активним компонентама биљног порекла, применом концепта дизајна квалитета, који би се користио у третману одређених стања коже.

У поглављу **Материјали и методе** наведен је испитиван биљни материјал, хемикалије и реагенси коришћени у експерименталном раду и детаљно су описане примењене *in vitro* и *in vivo* методе.

У оквиру дела **Резултати и дискусија** систематично су представљени резултати по фазама истраживања, њихова дискусија и поређење са актуелним резултатима истраживања у овој научној области. У првом делу су представљени резултати испитивања плодова и екстраката, анализа садржаја фенолних једињења, органских киселина и витамина у екстрактима, антиоксидативна и антитирозиназна активност екстраката и њихов утицај на вијабилност фибробласта. У другој фази приказана је ефикасност различитих метода екстракције масних уља из плодова и семена и анализа садржаја масних киселина у масним уљима, са акцентом на садржај линолне киселине. Резултати процене органолептичких, физичко-хемијских и сензорних карактеристика израђених липофилних крема са екстрактом и масним уљима плодова, као и испитивања њихове безбедности и ефикасности (очување баријерне функције коже, садржај површинских липида, меланин индекс и хидратација коже) приказани су у трећој фази експерименталног дела.

У поглављу **Закључак** сумирани су најзначајнији закључци дисертације, који су јасно и систематично представљени у 25 навода, проистекли из резултата истраживања и у потпуности одговарају постављеним циљевима истраживања. Предложена је формулација липофилног крема са воденим екстрактом шипурка и масним уљем семена трњине као потенцијалног фармацеутског препарата за примену код суве коже, промена на кожи код atopијског дерматитиса, у избељивању коже, третману хиперпигментација и заштити коже од оксидативног стреса.

Поглавље **Литература** обухвата списак од 193 референце, цитиране у овој дисертацији.

Биографија аутора је дата на крају докторске дисертације.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (*до 200 речи*)

Постављени циљеви докторске дисертације су у потпуности остварени: представљен је комплетан фармацеутски развој липофилног крема са активним компонентама биљног порекла, који садржи оптималну комбинацију стандардизованог екстракта шипурка (35 mg/g) и масног уља семена трњине (22,4 mg/g), применом концепта дизајна квалитета. Показано је да су испитивани екстракти богат извор биоактивних супстанци (полифенолних једињења, органских киселина, витамина), да испољавају антиоксидативно, антитирозиназно деловање и позитивно утичу на вијабилност фибробласта. Одабрана је наткритична екстракција као најефикаснија метода за изоловање масних уља из плодова и семена, којом се добијају уља високог квалитета и чистоће, безбедна за фармацеутску употребу, без трагова органских растварача и богата незасићеним масним киселинама. Антиоксиданси из екстракта доприносе стабилизацији масног уља и спречавају његову оксидативну деградацију. Предложена формулација липофилног крема је физичко-хемијски стабилна, безбедна (не доводи до појаве иритације) и ефикасна (позитивно утиче на влажност коже и одржавање њених баријерних карактеристика и рН вредности, а такође доводи и до смањења меланин индекса), са оптималним сензорним карактеристикама, што је потврђено *in vivo* студијама. Формулисан липофилни крем са активним компонентама природног порекла, може се користити у третману суве коже, промена на кожи које се јављају у склопу atopијског дерматитиса (пруритис, ксероза, екцем), у третману хиперпигментација и заштити коже од оксидативног стреса.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Ова докторска дисертација представља савремен, оригиналан и научно заснован приступ фармацеутском развоју формулације липофилног крема са екстрактима и масним уљима изолованих из дивљих плодова. Својим предметом истраживања обрађује актуелну проблематику примене биоактивних принципа биљног порекла (екстракта и масних уља дивљих плодова) и указује на значај концепта дизајна квалитета у фармацеутском развоју. Семе издвојено из плодова, које је обично нуспроизвод приликом прераде плодова, може бити примарна сировина за производњу масног уља које се потенцијално може користити у фармацеутској индустрији. Липофилни кремове представљају погодан фармацеутско-технолошки облик за инкорпорирање активних компоненти биљног порекла. Предложени циљеви и методологија засновани су на примени концепта дизајна квалитета, као савремене методе у формулацији производа дефинисаног квалитета, од карактеризације полазних биљних сировина, формулације и израде липофилних кремове, преко испитивања физичко-хемијске стабилности и сензорних карактеристика кремове, па све до *in vivo* испитивања њихове безбедности и ефикасности. Као крајњи резултат добијена је оптимална формулација липофилног крема са екстрактом шипурка у концентрацији од 35 mg/g и масног уља семена трњине у концентрацији од 22,4 mg/g, за потенцијалну примену код проблема са сувом кожом, стања коже повезаних са атопијским дерматитисом, старењем коже услед оксидативних оштећења изазваних слободним радикалима, као и хиперпигментација коже.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Милица И. Станковић – асистент на ИАС Фармација је током израде докторске дисертације показала систематичност у сагледавању релевантних, актуелних литературних података из области развоја фармацеутских препарата са активним материјама природног порекла. Рационално и логично је организовала експериментални рад и темељно анализирао и статистички обрадио добијене резултате. Извела је јасне и прецизне закључке и остварила постављене циљеве. Самостално је написала докторску дисертацију и публиковала резултате у научним часописима. На основу показаног залагања и способности у свим фазама израде дисертације, као и значаја резултата, Комисија констатује да кандидат поседује оригиналан приступ истраживању и све квалитете који су неопходни за самостални научноистраживачки рад.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација Милице И. Станковић „Примена концепта дизајна квалитета у развоју липофилног крема са биљним екстрактима и масним уљима“ резултат је самосталног и оригиналног научног рада кандидата и има велики практични значај. Дисертација представља научни допринос фармацеутској науци, упућује на могућност коришћења сировина природног порекла у ефикасном процесу развоја – формулацији препарата за примену код одређених стања коже (сува кожа, стања коже повезаних са атопијским дерматитисом, оштећења коже од оксидативног стреса, хиперпигментација коже) применом концепта дизајна квалитета. На основу свега наведеног, Комисија предлаже Медицинском факултету и Универзитету у Нишу да прихвати овај извештај и омогући кандидату одбрану докторске дисертације.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије **10-10290-3**

Датум именовања Комисије **26.9.2019. год.**

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Светлана Ибрић, редовни професор Фармацеутска технологија (Научна област)	Фармацеутски факултет, Београд (Установа у којој је запослен)	Ibrić
		председник	
2.	др Ивана Нешић, ванредни професор Фармација (Научна област)	Медицински факултет, Ниш (Установа у којој је запослен)	Ivana Nesic
		ментор, члан	
3.	др Славица Сунарић, редовни професор Хемија (Научна област)	Медицински факултет, Ниш (Установа у којој је запослен)	S. Sumacic
		члан	
4.	др Јелена Живковић, доцент Хемија (Научна област)	Медицински факултет, Ниш (Установа у којој је запослен)	Jelena Zivkovic
		члан	
5.	др Вања Тадић, научни саветник Фармација (Научна област)	Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“ Београд (Установа у којој је запослен)	Vana Tadic
		члан	

Датум и место:

06.12.2019. год., Ниш.