

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata **Maje D. Marković**

Odlukom br. 35/186 od 25.06.2020. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Maje D. Marković, master inženjera tehnologije, pod naslovom: „**Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma**“

Posle pregleda dostavljene Disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa Kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

R E F E R A T

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- 30.10.2013. Maja D. Marković, master inženjer tehnologije, upisuje doktorske studije na Katedri za hemijsko inženjerstvo Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
- 27.02.2019. Maja D. Marković je Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu predložila temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“.
- 7.03.2019. Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, odlukom br. 35/87, imenovana je Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske disertacije u sastavu dr Rada Pjanović vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Vesna Panić naučni saradnik Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Nevenka Bošković-Vragolović redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Pavle Spasojević vanredni profesor Fakulteta tehničkih nauka u Čačku Univerziteta u Kragujevcu.
- 11.04.2019. Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, odlukom br. 35/147, usvojen je izveštaj Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske disertacije. Za mentore su imenovane dr Rada Pjanović, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u

Beogradu i dr Vesna Panić, naučni saradnik Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

- 22.04.2019. Odlukom br. 61206-1848/2-19, Veće naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu daje saglasnost na predlog teme kandidata Maje D. Marković pod nazivom: „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“.
- 25.06.2020. Odlukom br. 35/186, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije Maje D. Marković, master inženjera tehnologije, pod naslovom: „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“ u sastavu dr Rada Pjanović vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Vesna Panić viši naučni saradnik Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Nevenka Bošković-Vragolović redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Pavle Spasojević vanredni profesor Fakulteta tehničkih nauka u Čačku Univerziteta u Kragujevcu i dr Sanja Šešlija naučni saradnik Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju Univerziteta u Beogradu.

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, uža naučna oblast Hemijsko inženjerstvo, za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentori ove doktorske disertacije su dr Rada Pjanović, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Vesna Panić, viši naučni saradnik Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, čija je kompetencija za vođenje doktorske disertacije potvrđena na osnovu iskustva i objavljenih publikacija iz oblasti kojoj disertacija pripada.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Maja D. Marković, master inženjer tehnologije, rođena je 12.04.1989. godine u Kragujevcu, gde je završila osnovnu školu i Prvu kragujevačku gimnaziju, prirodno-matematički smer, kao nosilac Vukove diplome. Osnovne akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo, studijsko područje Farmaceutsko inženjerstvo, upisala je školske 2008/2009. godine, a završila je u julu 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,29. Završni rad pod nazivom „Difuzija polifenola iz modifikovanih fosfolipidnih mikročestica“ odbranila je na Katedri za hemijsko inženjerstvo sa ocenom 10. Tokom osnovnih studija, bila je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja tokom četiri godine. Za postignut izuzetan uspeh tokom osnovnih studija dobila je nagradu Tehnološko-metalurškog fakulteta „Panta S. Tutundžić“ (2010/2011), (2011/2012), kao i nagradu Srpskog-hemijskog društva za ukupan uspeh na osnovnim studijama. Master akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2012/2013. godine, a završila 2013. godine na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo sa prosečnom ocenom 9,75. Master rad pod nazivom „Kinetika oslobađanja polifenola iz hidrogelova metakrilne kiseline

modifikovanih kazeinom” odbranila je 2013. godine sa ocenom 10 i stekla zvanje Master inženjer tehnologije-master hemijski inženjer. Školske 2013/2014. godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo pod mentorstvom prof. dr Rade Pjanović i dr Vesne Panić. Ispite doktorskih studija predviđene planom i programom nastave, položila je sa ocenom 10. Član je Srpskog hemijskog društva.

Od aprila do novembra 2014. godine bila je na stručnoj praksi u firmi Herba svet d.o.o, Beograd, koja se bavi proizvodnjom dijetetskih kapi na biljnoj bazi i kapsula. Od novembra 2014. godine do jula 2018. godine bila je i stalno zaposlena u istoj firmi, na poziciji tehnologa. Bavila se standardizacijom biljnih kapi i kontrolom procesnih parametara i procesa proizvodnje biljnih kapi i kapsula i kontrolom procesa proizvodnje u skladu sa ISO 9001:2008 standardom i HCCP sistemom. Privredna komora Srbije i SGS, dodelili su joj diplomu za pohađanje seminara GMP-Dobra proizvođačka praksa (april 2016) koji je pohađala u cilju primene stečenog znanja na unapređenje procesa proizvodnje u firmi Herba svet.

1.3.1 Stečeno naučno-istraživačko iskustvo

Od oktobra 2015. godine Maja D. Marković je pored svog stalnog zaposlenja na poziciji tehnologa u firmi Herba svet d.o.o. bila uključena i u eksperimentalna istraživanja pod rukovodstvom dr Rade Pjanović, vanrednog profesora Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Vesne Panić, višeg naučnog saradnika Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Od jula 2018. godine Maja D. Marković zaposlena je u Inovacionom centru Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, pod nazivom: „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenata hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti”-III 46010.

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Maja D. Marković pod nazivom „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“ napisana je na 166 strana, u okviru kojih se nalazi 102 slike, 21 tabela i 313 literaturnih navoda. Doktorska disertacija sadrži šest celina: Uvod, Teorijske osnove, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak i Literatura. Teorijske osnove su podeljene u pet poglavlja, Eksperimentalni deo u tri poglavlja, Rezultati i diskusija u pet poglavlja. Na početku disertacije dat je Rezime na srpskom i engleskom jeziku, kao i spisak korišćenih oznaka, spisak slika i spisak tabela. Uz tekst disertacije priložena je i biografija autora kao i dodaci propisani pravilima Univerziteta o podnošenju doktorskih teza na odobravanje. Po formi i sadržaju, napisana disertacija zadovoljava sve standarde Univerziteta u Beogradu za doktorsku disertaciju.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U **Uvodu** disertacije je u kratkim crtama dat prikaz problematike koja je obrađena u disertaciji. Ukazano je na osnovni nedostatak pH osetljivih hidrogelova na bazi poli(metakrilne kiseline), kao i mogući pristupi koji se koriste u cilju njihovog otklanjanja. Na kraju ovog poglavlja opisane su polazne hipoteze, predmet istraživanja i ciljevi rada ove doktorske disertacije.

Teorijske osnove su podeljene u pet poglavlja. U **prvom poglavlju** dat je prikaz osnovnih principa kontrolisanog otpuštanja iz nosača na bazi pH osetljivih hidrogelova. U **drugom poglavlju** opisani su hidrogelovi. U okviru drugog poglavlja nalazi se šest potpoglavlja: u prvom su prikazani definicija, karakteristike i primena hidrogelova; u drugom su prikazani načini sinteze hidrogelova sa posebnim osvrtom na dobijanje pH osetljivih hidrogelova koji se koriste u sistemima za kontrolisano otpuštanje; u trećem je data klasifikacija hidrogelova; u četvrtom su opisani pH osetljivi hidrogelovi, sa posebnim osvrtom na karakteristike i primenu poli(metakrilne kiseline) i itakonske kiseline, koje su korišćene u eksperimentima; u petom je opisan mehanizam bubrenja hidrogelova; a u šestom je opisana kinetika oslobađanja aktivne supstance iz nosača na bazi hidrogelova. U **trećem poglavlju** opisan je kazein koji je pored poli(metakrilne kiseline) i itakonske kiseline korišćen u ovoj disertaciji za sintezu nosača slabo vodorastvorne aktivne supstance – kofeina. U četvrtom poglavlju opisane su fosfolipidne nanočestice - lipozomi, koje su takođe korišćene u sintezi nosača slabo vodorastvorne aktivne supstance (kofeina), kako bi se dodatno usporilo njeno otpuštanje. U petom poglavlju dat je prikaz dosadašnjih naučnih dostignuća na polju razvoja pH osetljivih hidrogelova na bazi poli(metakrilne kiseline) za primenu u sistemima za kontrolisano otpuštanje, kao i razvoj sistema na bazi polimera i lipozoma za kontrolisano otpuštanje.

Eksperimentalni deo podeljen je u tri poglavlja. U **prvom poglavlju** navedene su korišćene hemikalije. U **drugom poglavlju** su opisani eksperimentalni postupci sinteze nosača na bazi poli(metakrilne kiseline) i kazeina (PMAC) i sinteza PMAC nosača sa inkorporiranim lipozomima (PMAC/L). Nosači su sintetisani slobodno-radikalskom polimerizacijom u vodenoj sredini. Lipozomi koji su korišćeni u sintezi nosača dobijeni su pro-lipozomnom metodom. U **trećem poglavlju** su opisane korišćene metode. Karakterizacija PMAC i PMAC/L nosača je urađena korišćenjem infracrvene spektroskopije sa Furijeovom transformacijom (FTIR), skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) i X-ray difraktometra (XRD). Karakterizacija lipozoma je urađena primenom fotonske korelacione spektroskopije i elektroforetskim rasipanjem svetlosti. Detaljno su opisani postupci izvođenja eksperimenata: bubrenja nosača i praćenja otpuštanja kofeina. Stepni inkapsulacije kofeina u nosačima bez lipozoma određeni su ekstrakcionom metodom, dok su stepni inkapsulacije kofeina u lipozomima koji su korišćeni za sintezu nosača, određeni korišćenjem ultravioletne-vidljive (UV-Vis) spektroskopije. Određivanje koncentracija kofeina tokom procesa oslobađanja kofeina, urađeno je primenom UV-Vis spektroskopije. Otpuštene koncentracije kofeina i nikotin-amida iz nosača sa inkorporiranim lipozomima u kojima je inkapsuliran kompleks kofein/nikotin amid određivane su tečnom hromatografijom visokih performansi (HPLC). Na kraju trećeg poglavlja opisana je i primena matematičkih modela za analizu kinetike otpuštanja kofeina.

Rezultati i diskusija su podeljeni u pet poglavlja. U **prvom poglavlju** je prikazana karakterizacija nosača PMAC i PMAC/L nosača. FTIR analiza sintetisanih nosača pokazala je da se

između hidrofilne poli(metakrilne kiseline) i amfifilnog kazeina uspostavljaju vodonične veze, dok su između kazeina i kofeina najviše prisutne hidrofobne interakcije, ali su u manjoj meri takođe prisutne i vodonične veze. Dobijeni podaci su pokazali da je cilj dobijanja hidrofilnog nosača slabovodorastvorne aktivne supstance postignut. Između lipozoma i kazeina uspostavile su se vodonične veze i hidrofobne interakcije, koje su uticale na usporavanje prolaska lipozoma kroz pore nosača sa visokim stepenom bubrenja, što je za posledicu imalo i sporije oslobađanje kofeina iz nosača. SEM analiza nosača pokazala je da se morfologija nosača menja sa promenom nekog od parametara sinteze, koja je uticala na promenu kinetike oslobađanja kofeina u odabranim sredinama. XRD analiza je pokazala da dobijeni nosači imaju amorfnu strukturu, što je i bilo očekivano za materijale na bazi hidrogelova. Karakterizacija lipozoma pokazala je da su dobijeni lipozomi stabilni sa srednjim prečnikom od 210,8 nm. U **drugom poglavlju** Rezultata i diskusije detaljno je analizirana kinetika oslobađanja kofeina iz dobijenih nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma u dve sredine različitih pH vrednosti, kao i bubrenje ovih nosača, koje predstavlja proces koji se odvija istovremeno sa procesom otpuštanja kofeina, u zavisnosti od promene nekog od parametara sinteze (stepen neutralizacije MAA, koncentracija umreživača, koncentracija kofeina, uticaj prisustva lipozoma, prisustvo itakonske kiseline, prisustvo 1,6mol% umreživača.). Ova analiza je obrađena u šest potpoglavlja i sprovedena kako bi se potvrdila pretpostvka da se dobijeni nosači mogu koristiti za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance u intestinalnom traktu čoveka. Za analizu eksperimentalnih podataka dobijenih praćenjem otpuštanja kofeina u dve sredine korišćeni su matematički modeli koji se u naučnoj literaturi najčešće koriste za analizu kinetike kontrolisanog otpuštanja: Ritger-Peppas, Higuchi, Kopcha model i metoda normalizovanog vremena. Dobijeni podaci su pokazali da je sa promenom nekog od parametara sinteze došlo do promene parametara modela metodom normalizovanog vremena, kojim se opisuje kinetika otpuštanja kofeina. Kopcha model se pokazao kao najbolji za analizu eksperimentalnih podataka dobijenih praćenjem otpuštanja kofeina iz svih nosača. Određeni su i koeficijenti difuzije spoljašnjeg medijuma u sintetisane nosače. U **trećem poglavlju** je na osnovu svih dobijenih podataka izabran nosač sa osobinama koje su optimalne za postizanje željene kinetike otpuštanja kofeina (nosač sa potpuno neutralisanom metakrilnom kiselinom, 1,6 mol% umreživača i inkorporiranim lipozomima) i ispitano je otpuštanje kofeina iz izabranog nosača u tri sredine različitih pH vrednosti koje su simulirale put prolaska nosača kroz gastrointestinalni trakt čoveka. Analizom je utvrđeno da bi izabrani nosač mogao da se koristi za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance u intestinalnom traktu čoveka, pa bi dalja istraživanja trebalo usmeriti na ispitivanje ovog nosača u *in vivo* uslovima. U **četvrtom poglavlju** je ispitivana mogućnost inkapsulacije kofeina u koncentracijama koje su više od njegove maksimalne rastvorljivosti u nosač koji se pokazao kao najbolji za otpuštanje kofeina na simuliranom putu gastrointestinalnog trakta čoveka. Inkapsulacija kofeina u ovim koncentracijama je postignuta dodatkom nikotin-amida tokom pripreme lipozoma, koji su korišćeni u sintezi nosača. Nikotin-amid formira stabilan, vodorastvoran kompleks sa kofeinom zbog čega je moguća inkapsulacija kofeina u koncentracijama značajno većim od njegove rastvorljivosti. Praćenjem otpuštanja kofeina iz ovih nosača u dve sredine različitih pH vrednosti, potvrđeno je da se izabrani nosač može koristiti za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance u koncentracijama koje su više od njene maksimalne rastvorljivosti u intestinalnom traktu čoveka. U **petom poglavlju** ispitano je otpuštanje kofeina i nikotin-amida iz ovih nosača u tri sredine različitih pH vrednosti koje su simulirale prolazak nosača kroz gastrointestinalni trakt čoveka.

U poglavlju **Zaključak** prikazani su najvažniji zaključci izvedeni na osnovu eksperimentalnih rezultata izloženih u prethodnim poglavljima.

U delu **Literatura** navedene su sve reference citirane u doktorskoj disertaciji.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Sistemi za kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci predstavljaju istraživačku oblast koja se intezivno razvija već pet decenija. Niz prednosti koje ovi sistemi nude kao i velike mogućnosti za njihov razvoj, podešavanje funkcionalnosti i mesta dejstva, razlog su za veliko interesovanje i naučne i stručne zajednice. Sistemi koji imaju veliki potencijal u primeni za kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci su sistemi na bazi polimernih nosača u formi trodimenzionalnih mreža - hidrogelova. Ovi materijali se odlikuju jedinstvenim svojstvom da mogu da prepoznaju stimulans iz spoljašnje sredine (promena pH vrednosti, temperature, jonske jačine, prisustvo nekog molekula i sl.) i na njega reaguju promenom nekog svog svojstva. Hidrogelovi na bazi poli(metakrilne kiseline) predstavljaju jednu od intenzivno ispitivanih pH-oseljivih grupa hidrogelova, dokazano su biokompatibilni i netoksični, sa velikim brojem jonogenih karboksilnih grupa. Interesantni su za primenu kod sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci, kod tretmana oštećenja kože, u inženjerstvu tkiva.

Poseban izazov u razvoju sistema za kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci predstavlja transport slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci. Iako su se hidrogelovi na bazi poli(metakrilne kiseline) pokazali odličnim nosačima hidrofilnih aktivnih supstanci, ograničenje primene ovih materijala u sistemima za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci posledica je izrazito hidrofilne prirode poli(metakrilne kiseline). Doktorska disertacija Maje D. Marković ima savremenu temu istraživanja koja se odnosi na razvoj nosača na bazi poli(metakrilne kiseline) za inkapsulaciju i kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci. Kako bi se omogućilo vezivanje i transport slabo vodorastvorne aktivne supstance neophodno je prethodno izvršiti modifikaciju ovog materijala. U te svrhe pribegava se izmenama u strukturi samog hidrogela, pri čemu se najčešće dodaju amfifilne supstance, kao što su proteini ili fosfolipidne nanočestice. U okviru doktorske disertacije Maje D. Marković predložen je postupak izmene u strukturi poli(metakrilne kiseline) amfifilnim kazeinom koji je omogućio vezivanje slabo vodorastvorne aktivne supstance - kofeina za nosač. Dobijeni nosač pokazao se kao materijal velikog potencijala za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance u uslovima koji su simulirali intestinalni trakt čoveka. Takođe je dodatkom fosfolipidnih nanočestica - lipozoma u nosač postignuta dodatna kontrola brzine otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Poseban doprinos ove disertacije odnosi se na mogućnost podešavanja karakteristika nosača promenom nekog od parametara sinteze i dobijanja nosača sa optimalnim osobinama potrebnim za željenu kinetiku otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance na željenom mestu u organizmu čoveka.

Na osnovu opsežnog pregleda literature, može se zaključiti da se istraživanja u okviru ove doktorske disertacije uklapaju u svetske trendove i ukazuju na značaj i aktuelnost proučavane problematike.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U doktorskoj disertaciji citirano je 296 literaturnih navoda, od čega je najveći broj navoda objavljen u prethodnih 5-10 godina. Ovo potvrđuje izuzetnu aktuelnost izučavane problematike u svetu. Literatura obuhvata objavljene radove vezane za: (a) principe kontrolisanog otpuštanja aktivnih supstanci iz nosača na bazi hidrogelova (b) strukturu, svojstva i primenu hidrogelova, naročito poli(metakrilne kiseline) koja je korišćena za sintezu nosača u okviru doktorske disertacije, (c) strukturu, svojstva i primenu kazeina, (d) strukturu, svojstva, primenu i karakterizaciju lipozoma, (e) metode dobijanja i karakterizacije nosača na bazi hidrogelova i (f) matematičke modele koji se koriste za analizu kinetike otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Iz spiska korišćene literature i radova koje je kandidatkinja objavila kao deo istraživanja ove doktorske disertacije, može se zaključiti da kandidatkinja prati aktuelnosti u svetu i poznaje rezultate objavljene u oblastima koje pokriva ova doktorska disertacija.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Nosači na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma dobijeni su radikalskom polimerizacijom u vodenoj sredini, pa prečišćavanje nakon siteze nije bilo potrebno, što je posebno bitno kod primene materijala u ljudskom organizmu. Karakterizacija dobijenih nosača izvršena je primenom infracrvene spektroskopije sa Furijeovom transformacijom (FTIR), skenirajućom elektronskom mikroskopijom (SEM) i X-ray difraktometra (XRD). Raspodela veličine čestica lipozoma sa inkapsuliranim kofeinom određena je metodom dinamičkog rasipanja svetlosti (DLS), a metoda elektroforetskog rasipanja svetlosti (ELS) primenjena je za određivanja zeta potencijala lipozomnih čestica. Primenom ultraljubičaste (UV) spektroskopije određeni su stepeni inkapsulacije kofeina i praćena je promena koncentracije kofeina tokom otpuštanja kofeina iz ispitivanih nosača. Tečna hromatografija visokih performansi (HPLC) primenjena je za praćenje promena u koncentraciji kofeina tokom otpuštanja iz nosača kod kojih je kofein inkapsuliran sa nikotinamidom. Primenjene metode istraživanja su adekvatne oblastima obuhvaćenim doktorskom disertacijom.

3.4. Primenjivost ostvarenih rezultata

Rezultati prikazani u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju iskorak ka pevažilaženju nedostataka primene hidrofилnih pH osetljivih hidrogelova na bazi poli(metakrilne kiseline) u sistemima za kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance. Uspostavljena je zavisnost između strukture i funkcionalnosti ovih nosača, što daje mogućnost sinteze nosača sa tačno definisanim svojstvima za postizanje željene kinetike otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Utvrđen je tip interakcija koje se uspostavljaju između nosača na bazi hidrofилne poli(metakrilne kiseline) i slabo vodorastvorne aktivne supstance, kao i veza između promene nekog od parametara sinteze i strukture nosača, čime se stvara mogućnost podešavanja i dobijanja željenih karakteristika nosača. Utvrđen je mehanizam oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance u *in vitro* uslovima koji su simulirali gastrointestinalni trakt čoveka i dobijene su osnove i smernice za dalja istraživanja i primene ovih nosača u *in vivo* uslovima.

Rezultati dobijeni u istraživanjima iz ove doktorske disertacije verifikovani su objavljivanjem radova u časopisima međunarodnog značaja (M21 i M22), kao i prezentovanjem dobijenih rezultata na međunarodnom i nacionalnom skupu.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

U svom dosadašnjem istraživačkom radu kandidatkinja Maja D. Marković, master inženjer tehnologije, pokazala je stručnost i samostalnost u pretraživanju i korišćenju naučne literature, planiranju i realizaciji eksperimenata, obradi i analizi dobijenih podataka, diskusiji rezultata i pripremi publikacija. Komisija je na osnovu dosadašnjeg zalaganja i postignutih rezultata, kao i na osnovu podnete doktorske disertacije, utvrdila da kandidatkinja poseduje sve kvalitete neophodne za samostalni naučno-istraživački rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Naučni doprinosi rezultata istraživanja ostvarenih u okviru ove doktorske disertacije, a u oblasti razvoja hidrofилnih nosača za inkapsulaciju, kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci, ogledaju se u sledećem:

- Razvoj jedinstvenog sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci u intestinalnom traktu čoveka, baziranog na modifikovanom hidrofилnom hidrogelu;
- Bližem razumevanju interakcija koje se uspostavljaju između nosača i inkapsulirane slabo vodorastvorne aktivne supstance;
- Detaljna analiza uticaja promene udela komponenti nosača na oslobađanje slabo vodorastvorne aktivne supstance;
- Analiza uticaja pH vrednosti sredine u kojoj se oslobađanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci odvija na kinetiku otpuštanja;
- Mogućnost inkapsulacije i kontrolisanog otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance u koncentraciji koja je viša od njene maksimalne rastvorljivosti;
- Analiza kinetike otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance primenom matematičkih modela;
- Doprinos razumevanju mehanizma oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Rezultati proistekli iz ove doktorske disertacije pružaju značajne informacije o načinu modifikovanja nosača na bazi hidrofилnog hidogela za inkapsulaciju i kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance čime se prevazilazi ograničenje ovih materijala za upotrebu u sistemima za kontrolisano otpuštanje. Utvrđivanjem tipa interakcija koje su se uspostavile između hidrofилnog nosača i strukture nosača, dobija se kompletnija slika o načinu otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Utvrđivanjem na koji se način menjaju karakteristike nosača sa promenom nekog od parametara sinteze, kao i promenom pH vrednosti sredine u kojoj se slabo vodorastvorna aktivna supstanca oslobađa, omogućeno je podešavanje osobina nosača i dobijanje nosača sa optimalnim osobinama za postizanje željene kinetike oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Poseban doprinos ogleda se u detaljnoj analizi

kinetike oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance i razumevanju mehanizma njenog oslobađanja, čime je dobijena dobra osnova za istraživanje primene ovih nosača u *in vivo* uslovima.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Kandidatkinja Maja D. Marković je rezultate svog istraživanja tokom izrade ove disertacije potvrdila objavljivanjem radova u časopisima međunarodnog značaja i saopštenjem na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja. Iz ove doktorske disertacije proistekli su sledeći rezultati: jedan rad objavljen u vrhunskom časopisu međunarodnog značaja (M21), jedan rad objavljen u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), jedno saopštenje sa skupa međunarodnog značaja štampano u celini (M33), jedno saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64).

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima M21:

1. **Maja D. Markovic**, Pavle M. Spasojevic, Sanja I. Seslija, Ivanka G. Popovic, Djordje N. Veljovic, Rada V. Pjanovic, Vesna V. Panic, Casein-poly(methacrylic acid) hybrid soft networks with easy tunable properties, (2019) European Polymer Journal, 113, pp. 276-288, DOI: [10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065)
IF(2019) = 3.862, ISSN 0014-3057

Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima M22:

1. **Maja D. Markovic**, Vesna V. Panic, Sanja I. Seslija, Ana D. Milivojevic, Pavle M. Spasojevic, Nevenka M. Boskovic-Vragolovic, Rada V. Pjanovic, Novel strategy for encapsulation and targeted delivery of poorly water-soluble active substances, (2020) Polymer Engineering & Science,
DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.25448>
IF(2019) = 1.917, ISSN 0032-3888

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini M33:

1. **Maja Marković**, Vesna Panić, Sanja Šešlija, Pavle Spasojević, Vukašin Ugrinović, Nevenka Bošković-Vragolović, Rada Pjanović, Soft polymeric networks based on poly(methacrylic acid), itaconic acid, casein and liposomes for targeted delivery and controlled release of poorly water soluble active substance, 6th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering IcETRAN 2019, June 3-6, 2019, Silver Lake, Serbia, p. 665-670, ISBN 978-86-7466-785-9

Saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u izvodu M64:

1. **Maja D. Markovic**, Sanja I. Seslija, Vesna V. Panic, Rada V. Pjanovic, Three dimensional polymeric networks based on poly(methacrylic acid) and protein for targeted delivery of poorly water-soluble drugs, 7 th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 2019, Book of Abstracts, p. 134, ISBN 978-86-7132-076-4

Originalnost doktorske disertacije je potvrđena objavljenim radovima u časopisima međunarodnog značaja i publikovanjem rezultata na međunarodnoj i nacionalnoj konferenciji, kao i proverom originalnosti primenom programa iThenticate.

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu svega navedenog Komisija smatra da doktorska disertacija kandidatkinje **Maje D. Marković**, master inženjera tehnologije, pod naslovom „**Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma**“ predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u datoj oblasti, što je i potvrđeno objavljivanjem radova u časopisima međunarodnog značaja. Predmet i ciljevi koji su postavljeni su jasno navedeni i u potpunosti ostvareni. Komisija je mišljenja da ova doktorska disertacija ispunjava sve zahtevane kriterijume kao i da je kandidatkinja tokom izrade disertacije pokazala naučno-istraživačku sposobnost u svim fazama izrade disertacije.

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih i prikazanih rezultata, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakuleta Univerziteta u Beogradu, da prihvati ovaj Referat, pruži na uvid javnosti podnetu doktorsku disertaciju pod nazivom „**Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma**“ kandidatkinje **Maje D. Marković**, master inženjera tehnologije, u zakonom predviđenom roku, kao i da Referat uputi Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu i da nakon završetka procedure pozove kandidatkinju na usmenu odbranu disertacije pred Komisijom u istom sastavu.

U Beogradu, 08.07.2020.godine

ČLANOVI KOMISLIJE:

Dr Rada Pjanović, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu,
Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Vesna Panić, viši naučni saradnik Univerziteta u Beogradu,
Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta

Dr Nevenka Bošković-Vragolović, redovni profesor Univerziteta u Beogradu,
Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Pavle Spasojević, vanredni profesor Univerziteta u Kragujevcu,
Fakultet tehničkih nauka u Čačku

Dr Sanja Šešlija, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu,
Institut za Hemiju, tehnologiju i metalurgiju

