

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Фармацеутског факултета Универзитета у Београду, одржаној 13. маја 2021. године, на основу члана 94. Статута Фармацеутског факултета у Београду, донета је одлука о именовану Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под насловом: *Карактеризација система хибридне мицеларне течне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом* кандидата **МАГ. ФАРМ. ЈЕЛЕНЕ ГОРОЊЕ.**

Израда ове докторске дисертације одобрена је на седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду, одржаној 27. фебруара 2018. године.

Комисија у саставу:

1. **Др АНЂЕЛИЈА МАЛЕНОВИЋ**, редовни професор – ментор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. **Др МИРА ЗЕЧЕВИЋ**, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
3. **Др НАТАША ПЕЈИЋ**, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
4. **Др АЛЕКСАНДРА ЈАНОШЕВИЋ ЛЕЖАИЋ**, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
5. **Др ДАНИЦА БАЈУК-БОГДАНОВИЋ**, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

прочитала је завршену докторску дисертацију, прегледала комплетну документацију и подноси следећи *Извештај*.

Београд, 14. јун 2021.

редовни проф. Анђелија Маленовић, ментор

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под насловом *Карактеризација система хибридне мицеларне течне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом* написана је на 155 страна, формата А4, уз кратак Резиме на српском и енглеском језику. Дисертацију чине 6 поглавља: *Општи дио, Циљеви истраживања, Експериментални дио, Резултати и дискусија, Закључак и Литература*. На крају рада дат је списак публикованих/саопштених радова који представљају објављене резултате из ове дисертације, кратка биографија кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. У дисертацији се налазе 34 слике, 11 табела и 197 литературних навода.

Поглавље *Општи дио* састоји се из шест делова (*Хибридна мицеларна течна хроматографија– развој и основне карактеристике, Утицај различитих фактора на параметре мицелизације сурфактанта, Одређивање КМК, Термодинамички параметри мицелизације, Моделовање ретенционог понашања анализита у системима HMLC, Анализа квантитативног односа између структуре и својства молекула (QSPR)*) и написано је на 44 странице. Сваки део поглавља *Општи дио* садржи информације које су од значаја за предмет проучавања ове докторске дисертације.

У првом делу поглавља *Општи дио* описан је развој хибридне мицеларне течне хроматографије (*HMLC*), а потом и својства *HMLC* система. У наредном делу разматран је утицај органског растварача (корастварача), структуре молекула сурфактанта, соли (електролита), притиска и температуре на параметре мицелизације сурфактанта. У овом делу такође су разматране и Крафтова температура (тачка) код јонских сурфактаната, односно тачка замућења код нејонских сурфактаната, као важне карактеристике сурфактаната, а чије познавање је од значаја за постављање хроматографске методе и генералну примену раствора сурфактаната. У трећем делу уводног поглавља описано је неколико експерименталних метода за одређивање критичне мицеларне концентрације (КМК) сурфактанта, уз посебан осврт на одређивање КМК јонских сурфактаната кондуктометријом. Потом је дат преглед четири математичке методе за одређивање КМК из кондуктометријски добијених експерименталних података. Дискутована је и примена молекулске флуоресцентне спектрометрије код одређивања КМК и агрегационог броја мицеле, те могући облици просторног организовања мономера сурфактанта у агрегате – мицеле. У наредном делу дати су и описани термодинамички параметри процеса мицелизације, а на основу којих се могу добити веома важне информације о спонтаности процеса мицелизације и међумолекулским интеракцијама у систему *HMLC*, што је од значаја за карактеризацију овог система. Следи део о моделовању ретенционог понашања анализита у систему *HMLC* и у њему се кроз математичке моделе разматра утицај *pH* вредности, концентрације сурфактанта и корастварача на ретенционо понашање анализита. Презентован је математички модел за предвиђање ретенционог понашања

аналита који ће се у модификованом облику користити за анализу ретенционог понашања одабраних анализата у систему хибридне мицеларне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом (*CTAB*). У последњем, шестом делу уводног поглавља представљене су основе анализе квантитативног односа између структуре и својства молекула (*QSPR*), као и неколико најзаступљенијих молекулских дескриптора коришћених у научним истраживањима која се баве *QSPR* анализом.

Поглавље *Циљеви истраживања* написано је на две стране и у њему су сажето наведена три циља. Као **први циљ** дефинисано је одређивање критичне мицеларне концентрације (КМК) *CTAB*-а у води, као и у бинарним смешама ацетонитрил-вода, применом кондуктометријске методе и различитих математичких метода анализе експериментално добијених података – Вилијамсове методе, методе првог извода, методе другог извода и Карпенове методе, а затим и прилагођавање Карпенове методе за дефинисање алгорита елементарних корака ове математичке методе у циљу прецизног одређивања КМК на примеру *CTAB*-а у бинарним смешама ацетонитрила и воде.

Други циљ је био испитивање утицаја ацетонитрила на мицелизацију *CTAB*-а. Планирано је одређивање Крафтове температуре, потом КМК и степена јонизације мицеле Карпеновом методом према утврђеном алгоритму, као и одређивање агрегационог броја мицеле и структурних параметара мицеле. У циљу свеобухватније карактеризације испитиваног система *HMLC*, планирано је испитивање утицаја температуре на мицелизацију *CTAB*-а анализом термодинамичких параметара процеса мицелизације.

Трећи циљ био је испитивање карактеристика хибридног мицеларног система са *CTAB*-ом и квантификовање њиховог утицаја на ретенционо понашање одабраних анализата киселих особина, као и квантификовање утицаја структурних особина анализата на ретенционо понашање. Планирани су експерименти у којима би се ретенционо понашање анализата испитивало у условима променљивог запреминског удела ацетонитрила и *pH* вредности мобилне фазе, а потом би се моделовало ретенционо понашање испитиваних анализата како би се квантификовао утицај испитиваних параметара и израчунале константе везивања анализата за компоненте *HMLC* система. За потпуну карактеризацију испитиваног хибридног мицеларног система и дефинисање могућих интеракције система и анализата киселих особина, планирана је и *QSPR* анализа у циљу испитивања утицаја структурних особина анализата на његово ретенционо понашање.

Поглавље *Експериментални дио* написано је на 12 страница. У оквиру овог дела дати су уређаји, реагенси, софтверски системи и стандардне супстанце коришћене при изради дисертације. Детаљно су описане процедуре и експериментални услови за кондуктометријско одређивање КМК *CTAB*-а, кондуктометријско одређивање Крафтове температуре, одређивање КМК и агрегационог броја методом стационарне флуоресцентне спектроскопије, као и наведени хроматографски услови при којима су

извођени експерименти за испитивање ретенционог понашања анализата. Описан је и поступак израчунавања молекулских дескриптора у сврху *QSPR* анализе.

Поглавље *Резултати и дискусија* написано је на 76 страница. У овом поглављу приказани су резултати добијени експерименталним истраживањем који су сумарно представљени у 9 табела и на 21 слици. Дата је детаљна дискусија експериментално добијених резултата. Детаљније о овом поглављу у делу Б овог Извештаја.

Поглавље *Закључак* написано је на три странице и садржи све закључке у складу са постављеним циљевима.

Поглавље *Литература* написано је на 18 страница и садржи 197 библиографских јединица.

Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У првом делу *Резултата и дискусије* дато је одређивање КМК *СТАВ*-а у води на $t = 25,0^{\circ}\text{C}$ и у смеси ацетонитрил-вода (20:80, V/V) на $t = 20,0^{\circ}\text{C}$ из кондуктометријски добијених експерименталних података, анализираних применом различитих математичких метода: Вилијамсове (класичне) методе, методе диференцирања (методе првог извода и Филипсове методе – примењена код одређивања КМК *СТАВ*-а у води) и методе интегралнења (Карпенове методе). При одређивању КМК *СТАВ*-а у води на $t = 25,0^{\circ}\text{C}$ није уочена значајна разлика између КМК добијених различитим математичким методама. Међутим, при одређивању КМК *СТАВ*-а у смеси ацетонитрил-вода (20:80, V/V) на $t = 20,0^{\circ}\text{C}$, запажена је значајна разлика између КМК добијених Вилијамсовом методом, методом првог извода и Карпеновом методом. Такође је уочено да је релативна стандардна грешка одређивања КМК *СТАВ*-а у смеси ацетонитрил-вода (20:80, V/V) на $t = 20,0^{\circ}\text{C}$ најмања за КМК одређену Карпеновом методом (3,0%), док овај параметар износи 21,3% и 9,0% за КМК одређену Вилијамсовом методом и методом првог извода, редом. Установљено је да се за одређивање КМК сурфактанта из кондуктометријски добијених података може применити било која од поменуте четири математичке методе уколико постоји значајна разлика између нагиба предмицеларног и постмицеларног дела криве зависности специфичне проводљивости κ од концентрације сурфактанта c_s , као што је случај воденог раствора *СТАВ*-а. Међутим, код мицеларног система *СТАВ*-а у смеси ацетонитрил-вода, код кога је разлика између нагиба предмицеларног и постмицеларног дела криве κ - c_s мала, показано је да је Карпенова метода најпогоднија за прецизно одређивање КМК. Резултати овог дела истраживања објављени су у раду: **J. Goronja, A. Janošević Ležaić, B. Dimitrijević, A. Malenović, D. Stanisavljev, N. Pejić, Determination of critical micelle concentration of cetyltrimethylammonium bromide: different procedures for analysis of experimental data, Hem. Ind. 70 (2016) 485–492 (M23).** У другом делу *Резултата и дискусије* дефинисан је алгоритам елементарних корака за примену Карпенове методе код одређивања КМК из кондуктометријски добијених експерименталних података. Алгоритам је развијен на примеру хибридног мицеларног система *СТАВ*-а у смеси ацетонитрил-вода (10:90, V/V) на $t = 30,0^{\circ}\text{C}$, а верификован применом на три

мицеларна система *CTAB*-а у смешама ацетонитрил-вода: 10:90, 15:85 и 20:80, *V/V* на температури $t = 18,0^{\circ}\text{C}$. Резултати овог дела истраживања објављени су у раду: **J. Goronja, N. Pejić, A. Janošević Ležaić, D. Stanisavljev, A. Malenović, Using a combination of experimental and mathematical method to explore critical micelle concentration of a cationic surfactant, J. Chem.Educ. 93 (2016) 1277–81 (M22).**

Трећи део *Резултата и дискусије* односи се на испитивање утицаја ацетонитрила на мицелизацију *CTAB*-а. Стога је Карпеновом методом, применом претходно предложеног алгоритма, одређена КМК *CTAB*-а у смешама ацетонитрил-вода (10:90, 15:85 и 20:80, *V/V*) на различитим температурама: $18,0^{\circ}\text{C}$ (291,2 К), $22,0^{\circ}\text{C}$ (295,2 К) и $25,0^{\circ}\text{C}$ (298,2 К) из кондуктометријски добијених података, а одређен је и степен јонизације мицеле, α . У циљу верификације КМК добијених из кондуктометријских података, КМК је одређена и применом флуоресцентне спектрометрије за *CTAB* у смешама ацетонитрил-вода (10:90, 15:85 и 20:80, *V/V*) на $t = 18,0^{\circ}\text{C}$, те је закључено да између вредности КМК испитиваних мицеларних система на овој температури добијених коришћењем молекулске флуоресцентне спектроскопије и кондуктометрије постоји релативно добро слагање. Уочено је да се у испитиваним мицеларним системима КМК повећава с повећањем запреминског удела ацетонитрила. Запажени су и одређени трендови промене КМК с порастом температуре, а при константном запреминском уделу ацетонитрила у бинарној смеши. У испитиваном опсегу температуре, за *CTAB* у смеши ацетонитрил-вода (10:90, *V/V*), при повећању температуре повећава се и КМК, док за смеше ацетонитрил-вода 15:80, *V/V* и 20:80, *V/V*, КМК има минимум на $T_m=295,2$ К. За испитиване мицеларне системе, разматрана је и промена α са променом запреминског удела ацетонитрила, односно температуре. Уочено је да, при константној температури, с повећањем удела ацетонитрила од 0 до 15% *V/V*, долази до наглог пораста α , након чега, с даљим повећањем удела ацетонитрила, α опада. С друге стране, при константном уделу ацетонитрила, а с порастом температуре долази до повећања α у бинарној смеши са уделом ацетонитрила 10% *V/V*, док за бинарне смеше са уделом ацетонитрила 15% *V/V* и 20% *V/V*, овај тренд промене је сложенији. Како је познавање Крафтове температуре сурфактанта у одређеном растварачу од великог значаја за практичну примену раствора сурфактаната, урађени су и кондуктометријски експерименти у циљу одређивања Крафтове температуре *CTAB*-а у смешама ацетонитрил- вода (10:90, 15:85 и 20:80, *V/V*). На основу добијених резултата, запажено је изразито хистерезисно понашање испитиваних мицеларних система. У циљу што потпуније карактеризације *HMLC* система са *CTAB*-ом, применом методе гашења флуоресценције одређен је агрегациони број мицеле и израчунати су следећи структурни параметри мицеле: радијус мицеле (R_0), површина по глави сурфактанта (a_0) и параметар паковања ($P = v/a_0l_c$) *CTAB*-а у води на температури 298,2 К, и у смешама ацетонитрил-вода (10:90, 15:85 и 20:80, *V/V*) на температурама: 291,2 К, 295,2 К и 298,2 К. Уочено је да присуство ацетонитрила у воденом раствору *CTAB*-а, доводи до промене N_{ag} - с повећањем удела ацетонитрила на константној температури, долази до смањења N_{ag} . На основу добијених вредности структурних параметара мицеле закључено је да су мицеле *CTAB*-а у води, као и у испитиваним бинарним смешама ацетонитрил-вода сферног облика. Утицај

ацетонитрила на процес мицелизације *СТАВ*-а разматран је и одређивањем термодинамичких параметара мицелизације: промене стандардне моларне Гибсове слободне енергије (ΔG_m^0), енталпије (ΔH_m^0) и ентропије (ΔS_m^0), као и енталпијско-ентропијског компензационог ефекта. Уочено је да је процес мицелизације *СТАВ*-а у води, као и у смешама ацетонитрил-вода на свим температурама спонтан ($\Delta G_m^0 < 0$) и егзотерман ($\Delta H_m^0 < 0$), осим за *СТАВ* у смеши са уделом 10% и 20% ацетонитрила на $T=291,2$ К ($\Delta H_m^0 > 0$), те да је мицелизација термодинамички најповољнија на $T=295,2$ К.

Последњи део *Резултата и дискусије* односи се на испитивање ретенције слабих киселина у хибридном мицеларном систему са растворима *СТАВ*-а у бинарним смешама ацетонитрил-вода као мобилним фазама. Мобилне фазе коришћене у хроматографским експериментима биле су: 10% АСН - 90% 20 mM *СТАВ*, 20% АСН - 80% 20 mM *СТАВ*, 10% АСН - 90% 40 mM *СТАВ* и 20% АСН - 80% 40 mM *СТАВ* у воденом делу мобилне фазе, а за сваку од наведених мобилних фаза варирана је *pH* вредност у опсегу од 2,5 до 7,5. Испитивано је ретенционо понашање слабих киселина, а фенобарбитон је изабран као контролна супстанца, јер је слаба база и потпуно је јонизован у целом испитиваном опсегу *pH*, те се не очекује да одабрани експериментални услови утичу на његово ретенционо понашање. Аналити су, према уоченом ретенционом понашању, подељени у три групе: 1) монопротонске слабе киселине (ацетилсалицилна киселина, бензојева киселина и аскорбинска киселина), 2) аналити који имају и киселе и базне функционалне групе (сулфацетамид, р-аминобензојева киселина, ампицилин и амоксицилин и 3) салицилна киселина и фуросемид. При *pH* вредности мањој од *pKa* запажено је да аналити из групе 1 показују ретенционо понашање као у *RP-HPLC* систему – повећање удела ацетонитрила доводи до смањења ретенције. Међутим, при *pH* вредностима већим од *pKa* анализата, концентрација *СТАВ*-а постаје доминантни фактор који утиче на ретенционо понашање јонизованог облика ових монопротонских слабих киселина. Ретенционо понашање анализата из групе 2 било је изузетно тешко предвидети, али је уочено да се ампицилин и амоксицилин понашају неретенционо при *pH* 2,5. Аналити из групе 3, салицилна киселина и фуросемид, у испитиваном опсегу *pH* вредности имају најмањи ретенциони фактор у мицеларним системима са највећом концентрацијом *СТАВ*-а у мобилној фази, односно највећи ретенциони фактор у мицеларним системима са најмањом концентрацијом *СТАВ*-а у мобилној фази. За салицилну киселину и фуросемид карактеристично је и то да је добијена нижа вредност ретенционог фактора у хибридном мицеларним системима са мањим запреминским уделом ацетонитрила, што их издваја у односу на анализите из групе 1. У циљу појашњења и квантификовања уочених образаца ретенционог понашања, добијени ретенциони фактори фитовани су у модел ретенционог понашања који обухвата девет константи: *KAS* и *KHAS* - константе везивања јонизованог и нејонизованог облика за стационарну фазу, *KAM* и *KHAM* - константе везивања јонизованог и нејонизованог облика за мицелу, *KMD* и *KHMD* - мере релативне промене концентрације јонизованог и нејонизованог облика анализата у мицели у присуству корастварача у односу на чист мицеларни раствор, *KAD* и *KHAD* – мере релативне промене концентрације јонизованог и нејонизованог облика анализата

у воденом делу мобилне фазе у присуству корастварача у односу на чист мицеларни раствор и KH – константу протоновања. Како је поменути модел развијен на примеру ретенционог понашања супстанци базног карактера, а у овој докторској дисертацији је разматрано ретенционо понашање анализата киселог карактера, модел је прилагођен за сваки анализат искључивањем константи за које је утврђено да имају занемарљив утицај. Потом су израчунати молекулски дескриптори како би се објаснила запажена ретенциона понашања нејонизованих и јонизованих облика анализата. Анализа молекулских дескриптора показала је да негативно наелектрисана површина молекула омогућава електростатичке интеракције и јонизованог и нејонизованог облика анализата с позитивно наелектрисаним молекулима *CTAB*-а адсорбованим на стационарној фази, као и то да величина и геометрија анализата, те агрегациони број мицеле, утичу на ретенционо понашање анализата. Резултати овог дела истраживања објављени су у раду: **J. Goronja, S. Erić, A. Malenović, Identification of the factors affecting the retention of weak acid solutes in hybrid micellar systems with cetyltrimethylammonium bromide, J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 42 (2019)45-53 (M23).**

Ц. УПОРЕДНА АНАЛИЗА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Резултати испитивања изведених у оквиру ове докторске дисертације допуњавају податке који се могу наћи у релевантним литературним изворима, а у извесном степену су и први пут публиковани од стране кандидата, те се сматрају доприносом истраживачког рада кандидата.

Насупрот значајном броју истраживања мицелизације *CTAB*-а у смеши различитих алкохола и воде [1-7], прегледом доступне научне литературе пронађен је мали број истраживања која се односе на мицелизацију *CTAB*-а у смеши ацетонитрила и воде [8-10]. У литератури је до сада предложено неколико математичких метода за одређивање критичне мицеларне концентрације сурфактанта [11-15]. Карпенова метода (метода интегралне) [14, 16-20] издвојила се као поуздана метода за прецизно одређивање КМК сурфактанта у случају када се уочава незнатна промена специфичне проводљивости на прелазу из предмицеларне у постмицеларну област криве зависности специфичне проводљивости од концентрације сурфактанта. Проучавана је примена *HMLC* у анализи ретенционог понашања анализата, а најчешће примењивана мобилна фаза је раствор натријум додесилсулфата (*SDS*) у смеши воде и органског растварача [21-29]. На примеру ретенционог понашања слабих база у систему *HMLC* са *SDS*-ом развијен је модел ретенционог понашања који описује интеракције анализата са различитим компонентама система [30].

У овој дисертацији описана су својства система *HMLC* са *CTAB*-ом као катјонским сурфактантом кроз неколико физикохемијских параметара: КМК, степен јонизације мицеле, агрегациони број мицеле, структурни параметри мицеле (радијус мицеле (R_0), површина по глави сурфактанта (a_0) и параметар паковања ($P = v/a_0l_c$)), термодинамички параметри мицелизације (промена стандардне моларне Гибсове

слободне енергије (ΔG_m^0), енталпије (ΔH_m^0) и ентропије (ΔS_m^0), као и енталпијско-ентропијски компензациони ефекат), те Крафтова температура. Потом, на два мицеларна система, *CTAB* у води и *CTAB* у смеши ацетонитрил-вода, примењене су математичке методе за одређивање КМК које су најзаступљеније у научним истраживањима, а установљено је да је Карпенова метода оптимална метода за одређивање КМК *CTAB*-а у смеши ацетонитрил-вода. По први пут су дати елементарни кораци за одређивање КМК Карпеновом методом у виду алгоритма, а одређивање КМК Карпеновом методом према датом алгоритму верификовано је на три хибридна мицеларна система са *CTAB*-ом у смешама ацетонитрил-вода са различитим уделитема ацетонитрила. Испитивано је ретенционо понашање слабих киселина у систему *HMLC* са растворима *CTAB*-а у смешама ацетонитрил-вода као мобилним фазама, а варирани су концентрација *CTAB*-а, запремински удео ацетонитрила и *pH* вредност, те је тако испитано ретенционо понашање сваког анализата у 24 мобилне фазе. Модел који су претходно Торес-Лапасио и сарадници [30] развили на примеру ретенционог понашања слабих база у систему *HMLC* са *SDS*-ом, примењен је на примеру слабих киселина у систему *HMLC* са *CTAB*-ом, и то у облику који је прилагођен сваком анализату. Додатно је урађена и *QSPR* анализа која је омогућила разјашњавање утицаја структуре сваког анализата на његово ретенционо понашање. Тако су анализом великог броја фактора, како оних који потичу од испитиваног хибридног мицеларног система (различити параметри мицелизације), тако и оних који потичу од структуре сваког анализата (молекулски дескриптори), описане могуће интеракције у испитиваном систему, и то не само интеракције између анализата и компоненти система, него и интра-интеракције, тј. интеракције између самих компоненти система.

Може се рећи да резултати ове докторске дисертације произилазе из свеобухватног прегледа доступних литературних података, да се до њих дошло уз употребу одговарајућих истраживачких експерименталних и теоријских метода, те да је њима дат јасан допринос у проучавању система хибридне мицеларне течне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом.

- [1] N. Nazir, M.S. Ahanger, A. Akbar, Micellization of cationic surfactant cetyltrimethylammonium bromide in mixed water-alcohol media, *J. Disper. Sci. Technol.* 30 (2009) 51-55.
- [2] A. Bhattarai, Micellization behavior of cetyltrimethylammonium bromide in the absence and presence of sodium polystyrene sulfonate in water and methanol-water mixture: a conductivity approach, *J. Mol. Liq.* 292 (2019) 111352.
- [3] S.K. Shah, S.K. Chatterjee, A. Bhattarai, Micellization of cationic surfactants in alcohol—water mixed solvent media. *J. Mol. Liq.* 222 (2016) 906-91.
- [4] W. Li, Y.C. Han, J.L. Zhang, B.G. Wang, Effect of ethanol on the aggregation properties of cetyltrimethylammonium bromide surfactant. *Colloid J.* 67 (2005), 159-163.

- [5] M.T. Anderson, J.E. Martin, J.G. Odinek, P.P. Newcomer, Effect of methanol concentration on CTAB micellization and on the formation of surfactant-templated silica (STS), *Chem. Mater.* 10 (1998). 1490-1500.
- [6] H. Akbaş, C. Kartal, Conductometric studies of hexadecyltrimethylammonium bromide in aqueous solutions of ethanol and ethylene glycol. *Colloid J.* 68 (2006), 125-130.
- [7] T. Schmutzler, T. Schindler, K. Goetz, M.S. Appavou, P. Lindner, S. Prevost, T. Unruh, Concentration dependent morphology and composition of n-alcohol modified cetyltrimethylammonium bromide micelles, *J. Phys. Condens. Matter*, 30 (2018) 495001.
- [8] P.K. Misra, B.K. Mishra, G.B. Behera, Micellization of ionic surfactants in tetrahydrofuran-water and acetonitrile-water mixed-solvent systems, *Colloids Surf.* 57 (1991) 1-10.
- [9] F. Jalali, A. Gerandaneh, Micellization of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) in mixed solvents and in the presence of potassium bromide, *J. Dispersion Sci. Technol.* 32 (2011) 659-666.
- [10] G. Kumar, M.S. Chauhan, Conductometric investigations of surfactant behavior in aqueous polar aprotic organic additives, *J. Mol. Liq.* 249 (2018), 710-715.
- [11] R.J. Williams, J.N. Phillips, K.J. Mysels, The critical micelle concentration of sodium lauryl sulphate at 25 °C, *Trans. Faraday Soc.* 51 (1955) 728-737.
- [12] Kabir-ud-Din, P.A. Koya, Effect of acetonitrile on the micellization and thermodynamic parameters of tetradecyltrimethylammonium bromide: conductometric and fluorimetric studies, *J. Mol. Liq.* 158 (2011) 111-116.
- [13] J.N. Phillips, The energetics of micelle formation, *Trans. Faraday Soc.* 51 (1955) 561-569.
- [14] P. Carpena, J. Aguiar, P. Bernaola-Galván, C. Carnero Ruiz, Problems associated with the treatment of conductivity-concentration data in surfactant solutions: simulations and experiments, *Langmuir* 18 (2002) 6054-6058.
- [15] M. Pérez-Rodríguez, G. Prieto, C. Rega, L.M. Varela, F. Sarmiento, V. Mosquera, A comparative study of the determination of the critical micelle concentration by conductivity and dielectric constant measurements, *Langmuir*, 14 (1998) 4422-4426.
- [16] Kabir-ud-Din, U.S. Siddiqui, S. Kumar, A.A. Dar, Micellization of monomeric and dimeric (gemini) surfactants in polar nonaqueous-water-mixed solvents, *Colloid Polym. Sci.* 284 (2006) 807-812.
- [17] A. Kroflič, B. Šarac, M. Bešter-Rogač, What affects the degree of micelle ionization: conductivity study of alkyltrimethylammonium chlorides, *Acta Chim. Slov.* 59 (2012) 564-570.

- [18] A. Rodríguez, M.M. Graciani, M.L. Moyá, Effects of addition of polar organic solvents on micellization, *Langmuir* 24 (2008) 12785–12792.
- [19] S. Shirzad, R. Sadeghi, Effects of addition of short-chain alcohol solvents on micellization and thermodynamic properties of anionic surfactants sodium dodecyl sulfate and sodium dodecyl sulfonate in aqueous solutions, *J. Iran. Chem. Soc.* 15 (2018) 1365–1375.
- [20] A. Rodríguez, M.M. Graciani, A.J. Moreno-Vargas, M.L. Moyá, Mixtures of Monomeric and Dimeric Surfactants: Hydrophobic Chain Length and Spacer Group Length Effects on Non Ideality, *J. Phys. Chem. B*, 112 (2008) 11942–11949.
- [21] M. Rambla-Alegre, J. Esteve-Romero, S. Carda-Broch, Analysis of omeprazole and its main metabolites by liquid chromatography using hybrid micellar mobile phases. *Anal. Chim. Acta*, 633 (2009) 250–256.
- [22] M. Gil-Agustí, J. Esteve-Romero, M.H. Abraham, Solute–solvent interactions in micellar liquid chromatography. Characterization of hybrid micellar systems of sodium-dodecyl sulfate-pentanol, *J. Chromatogr. A*, 1117 (2006) 47–55.
- [23] S. López-Grío, G. Vivó-Truyols, J. Torres-Lapasió, M. García-Alvarez-Coque, Resolution assessment and performance of several organic modifiers in hybrid micellar liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta*, 433 (2001) 187–198.
- [24] S. López-Grío, J.J. Baeza-Baeza, M.C. García-Alvarez-Coque, Influence of the addition of modifiers on solute-micelle interaction in hybrid micellar liquid chromatography, *Chromatographia*, 48 (1998) 655–663.
- [25] E. Bonet Domingo, M.J. Medina Hernández, G. Ramis Ramos, M.C. García Alvarez-Coque, High-performance liquid chromatographic determination of diuretics in urine by micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 582 (1992) 189–194.
- [26] D. El Sherbiny, M.E.K. Wahba, Studying the effect of vasopressors on therapeutic drug monitoring of two local anesthetics using hybrid micelle liquid chromatography as an analysis tool. *J. Chromatogr. B*, 1154 (2020) 122277.
- [27] J. Albiol-Chiva, J. Peris-Vicente, D. García-Ferrer, J. Esteve-Romero, Micellar liquid chromatography determination of rivaroxaban in plasma and urine. Validation and theoretical aspects. *J. Chromatogr. B*, 1120 (2019) 8-15.
- [28] A.M. Ramezani, S. Yousefinejad, A. Shahsavari, A., Mohajeri, G. Absalan, Quantitative structure-retention relationship for chromatographic behaviour of anthraquinone derivatives through considering organic modifier features in micellar liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1599 (2019) 46-54.
- [29] N. Pankajkumar-Patel, E. Peris-García, M. J. Ruiz-Angel, M. C. García-Alvarez-Coque, Comparison of surfactant-mediated liquid chromatographic modes with sodium dodecylsulphate for the analysis of basic drugs, *Anal. Methods*, 12 (2020) 2443-2452.

- [30] J.R. Torres-Lapasío, J.J. Baeza-Baeza, M.C. García-Alvarez-Coque, Description of the retention behaviour in micellar liquid chromatography as a function of pH, surfactant and modifier, *J. Chromatogr. A* 769 (1997) 155–168.

Д. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у часописима међународног значаја

1. **J. Goronja**, A. Janošević Ležaić, B. Dimitrijević, A. Malenović, D. Stanisavljev, N. Pejić, Determination of critical micelle concentration of cetyltrimethyl-ammonium bromide: different procedures for analysis of experimental data, *Hem. Ind.* 70 (2016) 485–492. (M23)
2. **J. Goronja**, N. Pejić, A. Janošević Ležaić, D. Stanisavljev, A. Malenović, Using a combination of experimental and mathematical method to explore critical micelle concentration of a cationic surfactant, *J. Chem. Educ.* 93 (2016) 1277-1281. (M22)
3. **J. Goronja**, S. Erić, A. Malenović, Identification of the factors affecting the retention of weak acid solutes in hybrid micellar systems with cetyltrimethylammonium bromide. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 42 (2019) 45-53. (M23)

Радови саопштени на скуповима међународног и националног значаја штампани у изводу

1. A. Janošević Ležaić, A. Malenović, **J. Goronja**, N. Pejić, Micellization of cetyltrimethylammonium bromide in acetonitrile–water mixture: a conductivity study, *12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Belgrade, 2014.
2. A. Janošević Ležaić, L. Pavun, D. Đikanović, **J. Goronja**, A. Malenović, N. Pejić, Fluorimetric studies of micellar properties of cetyltrimethylammonium bromide in acetonitrile-water mixture, *14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Belgrade, 2018.

Е. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Резултати ове докторске дисертације из научне области Аналитика лекова представљају нова или допуњена сазнања која доприносе бољем разумевању утицаја температуре и корастварача на процес мицелизације катјонског сурфактанта *СТАВ*-а, као и ретенционог понашања анализата киселих особина у системима хибридне мицеларне хроматографије са овим сурфактантом. По први пут, дати су кораци за одређивање КМК Карпеновом методом, а предложени алгоритам за примену Карпенове методе верификован је на три мицеларна система. Испитан је утицај ацетонитрила на мицелизацију *СТАВ*-а одређивањем значајних параметара мицелизације: критична мицеларна концентрација (КМК), степен јонизације мицеле (α), агрегациони број мицеле (N_{ag}), структурни параметри мицеле (радијус мицеле (R_0), површина по глави сурфактанта (a_0) и параметар паковања ($P = v/a_0l_c$)), термодинамички параметри мицелизације (промена стандардне моларне Гибсове слободне енергије (ΔG_m^0), енталпије (ΔH_m^0) и ентропије (ΔS_m^0), као и енталпијско-ентропијски компензациони ефекат) и Крафтова температура (T_K). Модел ретенционог понашања који је претходно развијен на примеру ретенционог понашања слабих база у систему *HMLC* са *SDS*-ом, по први пут је примењен у облику прилагођеном сваком од испитиваних анализата за анализу ретенционог понашања слабих киселина у систему са *СТАВ*-ом. Дефинисане су могуће интеракције система хибридне мицеларне хроматографије са *СТАВ*-ом и модел супстанци киселих особина анализом њихове молекулске структуре. Утврђено је да нејонизовани облици слабих киселина показују понашање типично за *RP-HPLC* систем, тако да им се ретенција смањује са повећањем запреминског удела ацетонитрила у мобилној фази. Утврђено је да ретенционо понашање јонизованих облика анализата првенствено зависи од концентрације *СТАВ*-а и да се ретенција смањује с повећањем концентрације *СТАВ*-а. Међутим, за анализе који садрже и базне и киселе функционалне групе, није уочен „образац“ ретенционог понашања као код слабих киселина. *QSPR* анализом показано је да претпоставка о доминантности електростатичких интеракција у мицеларним/хибридним мицеларним системима са јонским сурфактантом у односу на хидрофобне и интеракције засноване на водоничним везама, није оправдана. Величина молекула анализата, његова геометрија, али и агрегациони број мицела препознати су као важни параметри, који се морају узети у обзир при разматрању ретенционог понашања.

Ф. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу програма *iThenticate* регистровано је 4% поклапања са 21 извором. У свим изворима, сличност текста у тези са извором износила је 1% или <1% што је последица општих места и података. Степен сличности са једним извором износио је 2%, а то су претходно публиковани резултати докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације.

У складу са Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, послати резултати провере указују на оригиналност наведене докторске дисертације (позитивна оцена).

Г. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Докторска дисертација под називом *Карактеризација система хибридне мицеларне течне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом*, чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука на Универзитету у Београду одржаној 27.02.2018. године, кандидата маг.фарм. Јелене Гороње, под менторством проф. др Анђелије Маленовић, по свом садржају и форми, квалитетно написаном уводном делу, јасно постављеним истраживачким циљевима, одговарајућој методологији, изнетим резултатима рада, разложној дискусији, и добро формулисаним закључцима, испуњава све критеријуме адекватно написаног научног дела. Може се констатовати да је кандидат успешно остварио постављене циљеве, што је поткрепљено објављивањем резултата дисертације у међународним часописима - два рада у часопису категорије М23 и један у часопису категорије М22. Комисија, стога, са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета да прихвати позитиван извештај о израђеној докторској дисертацији под називом *Карактеризација система хибридне мицеларне течне хроматографије са катјонским сурфактантом цетил триметил амонијум бромидом*, и кандидату маг. фарм. Јелени Гороњи одобри јавну одбрану докторске дисертације по добијању сагласности Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

*Комисија за оцену и одбрану
завршене докторске дисертације кандидата
маг. фарм. Јелене Гороње*

Др Анђелија Маленовић, редовни професор – ментор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Србија

Др Мира Зечевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Србија

Др Наташа Пејић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Србија

Др Александра Јаношевић Лежаић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Србија

Др Даница Бајук-Богдановић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

Београд, 14. јун 2021.