

**ПРЕДМЕТ:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Оливере С. Марковић**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно–научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 12. септембра 2019. године изабрани смо у Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Оливере С. Марковић, мастер хемичара, под насловом:

**„Проучавање равнотежа у хетерогеним системима трицикличних антидепресива: утицај агрегације и састава чврсте фазе на растворљивост“**

Пошто смо поднели дисертацију прегледали, подносимо следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Оливере С. Марковић написана је на српском језику, на 157 страна А4 формата (фонт Times New Roman, величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 63 слике, 56 математичких једначина, 70 табела и 115 литературних навода. Дисертација обухвата следећа поглавља: Увод (2 стране), Општи део (28 страна), Наши радови (63 стране), Експериментални део (33 стране), Закључак (3 стране) и Литература (9 страна). Поред наведеног, дисертација садржи Прилоге 1 – 4 (17 страна) са 33 табеле и 8 слика, Захвалницу на српском језику (1 страна), Сажетке на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (3 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених радова и саопштења који чине део дисертације (1 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране). Дисертација је по својој структури и садржају у складу са стандардима прописаним од стране Универзитета у Београду.

У **УВОДУ** је наглашен значај физичко-хемијске карактеризације са посебним освртом на растворљивост у процесу дизајна и развоја лекова. Затим су дефинисани циљеви докторске дисертације и набројане коришћене методе.

**ОПШТИ ДЕО** је подељен у 7 тематских области. У првој области, **Испитивана једињења**, приказани су подаци о примени трицикличних антидепресива (десипрамин, нортриптилин, имипрамин и амитриптилин), њиховој структури, физичко-хемијским својствима објављеним у литератури са посебним освртом на растворљивост и критичним мицеларним концентрацијама. У другој области, **Дефиниције и изражавање растворљивости**, дате су дефиниције и начини изражавања растворљивости. У трећој области, **Значај одређивања растворљивости у раној фази дизајна и развоја лекова**, истакнута је важност експерименталног одређивања растворљивости и добијања података високе тачности и прецизности у процесу дизајна и развоја лекова. У четвртој области, **Утицај различитих фактора на експериментално одређивање растворљивости**, описан

је утицај рН вредности, температуре, јонске силе, врсте пуфера, састава чврсте фазе, количине чврсте супстанце у вишку, времена успостављања равнотеже (време мешања и време седиментације) и начина раздвајања фаза (седиментација, филтрација, центрифугирање) на растворљивост. У петој области, **Методe за одређивање растворљивости**, описане су следеће методе: турбидиметрија, *Shake-flask* метода, минијатуризована *shake-flask* метода, *small-scale shake-flask* метода, *Dissolution template* титрација, *Chasing equilibrium Solubility* (CheqSol) метода, *Micro Dissolution* метода и *Facilitated Dissolution* метода. На крају дат је опис компјутерског програма *pDISOL-X<sup>TM</sup>* (*in-ADME Research*), који је коришћен за израчунавање равнотежних константи. У шестој области, **Критична мицеларна концентрација**, дат је опис својстава површински активних једињења, дефиниције критичне мицеларне концентрације, истакнути су фактори који утичу на вредност критичне мицеларне концентрације и методе одређивања критичне мицеларне концентрације, са акцентом на кондуктометријске титрације. У седмој области, **Методe за карактеризацију талoга**, описане су следеће методе: термогравиметрија, диференцијална скенирајућа калориметрија и дифракција X-зрака праха.

Поглавље **НАШИ РАДОВИ** подељено је на пет области. У првој области, **pH-Ramp shake-flask метода**, описана је *pH-Ramp shake-flask* метода за одређивање растворљивости, која је развијена током израде ове докторске дисертације. У другој и трећој области, **Проучавање равнотежа у хетерогеним системима десипрамин-хидрохлорида и Проучавање равнотежа у хетерогеним системима нортриптилин-хидрохлорида**, описано је проучавање растворљивости десипрамина и нортриптилина у зависности од рН вредности помоћу *pH-Ramp shake-flask* методе. Након тога, приказани су профили растворљивости десипрамина и нортриптилина у суспензијама које садрже хлориде и/или фосфате, равнотеже које најбоље описују испитиване хетерогене системе и концентрационе константе равнотежа израчунате помоћу програма *pDISOL-X<sup>TM</sup>* – сопствена растворљивост, производ растворљивости фосфатних и хидрохлордних соли, константе грађења комплекса са компонентама фосфатног пуфера. На крају, описана је карактеризација чврсте фазе изоловане из испитиваних суспензија помоћу елементалне анализе, термогравиметрије, диференцијалне скенирајуће калориметрије и дифракције X-зрака праха. У четвртој области, **Проучавање равнотежа у хетерогеним системима имипрамин-хидрохлорида**, описано је проучавање растворљивости имипрамина у зависности од рН вредности помоћу *pH-Ramp shake-flask* методе. Након тога, описано је одређивање критичне мицеларне концентрације имипрамин-хидрохлорида у различитим условима методом кондуктометријских титрација. Приказани су профили растворљивости имипрамина у суспензијама које садрже хлориде и/или фосфате, равнотеже које најбоље описују испитиване системе и концентрационе константе равнотежа израчунате помоћу програма *pDISOL-X<sup>TM</sup>* – сопствена растворљивост, производ растворљивости имипрамин-хидрогенфосфата и константа агрегације тримера имипрамина. Приказано је проучавање растворљивости у условима повећане јонске силе, одређени су профили растворљивости имипрамина у условима повећане јонске силе и концентрационе константе равнотежа израчунате помоћу програма *pDISOL-X<sup>TM</sup>* – сопствена растворљивост и производи растворљивости фосфатних и хлоридних соли имипрамина. Након тога, описана је карактеризација чврсте фазе имипрамина помоћу елементалне анализе, термогравиметрије, диференцијалне скенирајуће калориметрије и дифракције X-зрака праха. На крају, описано је праћење деградације имипрамина у базној средини помоћу UV/VIS спектрофотометрије и високо-ефикасне течне хроматографије (HPLC) са UV/VIS детекцијом. У петој области, **Проучавање равнотежа у хетерогеним системима амитриптилин-хидрохлорида**, приказано је проучавање растворљивости амитриптилина у зависности од рН вредности (помоћу *pH-Ramp shake-flask* методе) и одређивање критичне мицеларне концентрације амитриптилин-хидрохлорида у различитим условима (помоћу кондуктометријских титрација). Приказано је проучавање растворљивости амитриптилина у условима повећане јонске силе, равнотеже које описују испитиване системе и концентрационе константе равнотежа израчунате помоћу програма *pDISOL-X<sup>TM</sup>* – сопствена

растворљивост и константа агрегације пентамера амитриптилина. Након тога, описана је карактеризација чврсте фазе (изоловане из базних суспензија амитриптилина) помоћу термогравиметрије и диференцијалне скенирајуће калориметрије. На крају, приказано је праћење деградације амитриптилина у базној средини помоћу UV/VIS спектрофотометрије и HPLC методе.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** дат је преглед коришћених реагенаса, метода и инструмената – мерење рН вредности, калибрација и стандардизација електроде, припрема узорака за одређивање растворљивости трицикличних антидепресива и узорака за карактеризацију чврсте фазе, одређивање концентрације HPLC–UV/VIS методом, одређивање критичне мицеларне концентрације методом кондуктометријских титрација, карактеризација чврсте фазе помоћу елементарне анализе, термогравиметрије, диференцијалне скенирајуће калориметрије и дифракције X-зрака праха, као и праћење деградације имипрамина и амитриптилина у базним суспензијама помоћу UV/VIS спектрофотометрије и високо-ефикасне течне хроматографије (HPLC).

**ЗАКЉУЧАК** докторске дисертације садржи преглед најважнијих резултата и доприноса ове докторске дисертације.

У делу **ЛИТЕРАТУРА** наведено је укупно 115 референци према редоследу појављивања у тексту, од тога 2 научна рада (M21), 3 саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34) и 1 саопштење са скупа националног значаја (M64), која су проистекла из ове докторске дисертације. Осим тога, цитирана су 2 завршна рада са основних и мастер академских студија на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, урађена под руководством др Татјане Ж. Вербић, која су део ове докторске дисертације и у чијој реализацији је учествовала и Оливера С. Марковић.

У **ПРИЛОЗИМА 1 – 4** дати су табеларни прикази зависности логаритма растворљивости од рН вредности, примери HPLC хроматограма узорака трицикличних антидепресива и примери калибрационих правах за одређивање концентрације трицикличних антидепресива. **Прилог 1** садржи наведене податке за десипрамин, **Прилог 2** за нортриптилин, **Прилог 3** за имипрамин и **Прилог 4** за амитриптилин.

## **Б. Кратак опис постигнутих резултата**

Трициклични антидепресиви су у води слабо растворљива, површински активна једињења због чега равнотеже у хетерогеним системима могу бити врло сложене, а експериментално одређивање растворљивости и тумачење резултата врло компликовано. У овој докторској дисертацији развијена је метода за одређивање термодинамичке растворљивости под називом рН–*Ramp shake–flask* метода, која је омогућила тачно и прецизно одређивање растворљивости. У комбинацији са методама за карактеризацију чврсте фазе и програма *pDISOL–X<sup>TM</sup>*, рН–*Ramp shake–flask* метода је омогућила дефинисање равнотежа у испитиваним хетерогеним системима трицикличних антидепресива који садрже хлориде и/или фосфате.

Показано је да у хетерогеним системима десипрамина (Ds) који садрже хлориде и фосфате настају катјонски и ањонски комплекси десипрамина са компонентама фосфатног пуфера на рН<4 ((DsH)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>+</sup>) и рН>9 (Ds(DsH)HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>), што повећава растворљивост десипрамина. Састав чврсте фазе мења се у зависности од рН вредности суспензије: анхидровани десипрамин-хидрохлорид (рН<4), хидратисан десипрамин-хидрогенфосфат (рН 4 – 9) и хидратисан молекулски десипрамин (рН>9). Након дехидратације

десипрамин-хидрогенфосфат и молекулски десипрамин прелазе из кристалног у аморфно стање, што показује да вода има велики значај у стабилизацији кристалне структуре ових једињења. Десипрамин-дихидрогенфосфат, изолован из суспензија десипрамина које садрже фосфате, има кристалну структуру и у хидратисаном и у анхидрованом облику.

У хетерогеним системима нортриптилина (Nor) који садрже хлориде и фосфате настаје анјонски комплекс нортриптилина са компонентама фосфатног пуфера ( $\text{Nor}(\text{NorH})\text{HPO}_4^-$ ) на  $\text{pH} > 8$ . Формирање катјонског комплекса нортриптилина са компонентама фосфатног пуфера ( $(\text{NorH})\text{H}_3\text{PO}_4^+$ ) примећено је у врло киселим суспензијама нортриптилина које садрже фосфате. Однос тоталних концентрација хлорида и фосфата одређује састав чврсте фазе, као и  $\text{pH}$  вредности ( $\text{pH}_{\text{max}}$ ) на којима се дешавају прелазни у чврстој фази између нортриптилин-хидрохлорида и нортриптилин-хидрогенфосфата и прелазни између нортриптилин-хидрогенфосфата и молекуларног облика нортриптилина. Показано је да смер титрације (титрације из киселе средине ка базној или титрације из базне средине ка киселој) има велики утицај на растворљивост нортриптилина и на изглед профила растворљивости, што није био случај код десипрамина. Ширина  $\text{pH}$  опсега у коме се дешавају трансформације у чврстој фази такође зависи од смера титрације. За разлику од десипрамина, садржај воде не одређује степен кристалности молекуларног облика нортриптилина.

У хетерогеним системима имипрамина није примећено формирање комплекса имипрамина са компонентама фосфатног пуфера. Повећање растворљивости имипрамина на  $\text{pH} < 4$  у суспензијама које садрже хлориде и фосфате и на  $\text{pH} < 7$  у суспензијама које садрже хлориде последица је самоагрегације имипрамина (према  $p\text{DISOL-X}^{\text{TM}}$  анализи долази до формирања тримера). Критичне мицеларне концентрације имипрамин-хидрохлорида одређене су помоћу кондуктометријских титрација у 0,10 М натријум-дихидрогенфосфату и 0,15 М натријум-хлориду на  $25,0 \pm 0,1$  °C. Грађење самоагрегата имипрамина отежало је припрему засићених раствора имипрамина у киселој средини (на  $\text{pH} < 4$  или  $\text{pH} < 7$  у зависности од састава суспензије). Овај проблем превазиђен је коришћењем молекуларног облика имипрамина уместо имипрамин-хидрохлорида и повећањем концентрације хлорида или фосфата (повећањем јонске силе), јер у тим условима не долази до самоагрегације имипрамина. У зависности од тоталних концентрација хлорида или фосфата, примећено је таложење хидрохлоридних или фосфатних соли имипрамина. У базној средини издваја се молекуларни облик имипрамина. Вредности  $\text{pH}_{\text{max}}$  на којима се дешавају прелазни у чврстој фази варирају у зависности од састава суспензије. У хетерогеним системима имипрамина који садрже хлориде и фосфате долази до делимичне деградације имипрамина на  $\text{pH} > 10$  (1,60% на  $\text{pH}$  12,55), док у хетерогеним системима имипрамина који садрже хлориде, деградација се дешава на  $\text{pH} > 8,5$  (12,24% на  $\text{pH}$  12,87).

У хетерогеним системима амитриптилина није примећено настајање комплекса са компонентама фосфатног пуфера, али је примећен велики степен самоагрегације амитриптилина у раствору (према  $p\text{DISOL-X}^{\text{TM}}$  анализи формирају се пентамери). Растворљивост амитриптилина, као последица самоагрегације у раствору, је толико велика да повећање концентрације фосфата (повећање јонске силе) и коришћење молекуларног облика амитриптилина уместо амитриптилин-хидрохлорида није довело до настајања засићених раствора амитриптилина у киселој средини. Осим тога, делимична деградација у базној средини примећена је у суспензијама амитриптилина које садрже хлориде и/или фосфате. Немогућност припреме засићених раствора у киселој средини и делимичне деградације у базној средини (9% на  $\text{pH} > 12$ ) онемогућило је конструкцију профила растворљивости амитриптилина у широком опсегу  $\text{pH}$  вредности.

## V. Компаративна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

У литератури постоје подаци о растворљивости трицикличних антидепресива, али у објављеним студијама није анализирана чврста фаза [1 – 5]. Дефинисање постојећих равнотежа у неком хетерогеном систему није могуће без података о структури и саставу чврсте фазе. Осим тога у литератури углавном нису јасно и детаљно наведени сви експериментални услови приликом одређивања растворљивости [6, 7]. Најчешће недостају подаци о јонској сили, температури, тачном саставу коришћеног пуфера и односу одмерене масе испитиване супстанце и запремине коришћеног пуфера. Поређење резултата и извођење закључака о равнотежама у таквим случајевима је отежано и непоуздано.

У овој докторској дисертацији развијена је метода за одређивање термодинамичке растворљивости под називом *pH-Ramp shake-flask* метода. Применом ове методе одређена је растворљивост изабраних трицикличних антидепресива у хетерогеним системима који садрже хлориде и/или фосфате.

Сви експериментални параметри јасно су наведени и узети у обзир приликом анализе и тумачења резултата: рН вредност, температура, јонска сила, одмерена маса испитиване супстанце, запремине и концентрације свих додатих реагенаса, време успостављања равнотеже (време мешања и време седиментације) и начин раздвајања фаза (седиментација праћена центрифугирањем или филтрацијом уз навођење врсте и особина мембране коришћених филтера), калибрација и стандардизација електроде за мерење рН вредности. Концентрација супстанци у раствору, након успостављања равнотеже и раздвајања фаза, одређена је применом високо-ефикасне течне хроматографије (HPLC) са UV/VIS детекцијом.

Карактеризација чврсте фазе урађена је помоћу следећих метода: елементална анализа, дифракција X-зрака праха, термогравиметрија и/или диференцијална скенирајућа калориметрија. Елементалном анализом одређен је садржај угљеника, водоника и азота у чврстој фази. Дифракција X-зрака праха је показала да ли је чврста фаза кристална, аморфна или делимично кристална/делимично аморфна. Садржај воде (која може значити да су узорци хидратисани или да нису добро осушени након раздвајања фаза) одређен је помоћу термогравиметрије. Диференцијална скенирајућа калориметрија дала је значајан увид у термичко понашање супстанце у функцији температуре.

Критичне мицеларне концентрације имипрамин-хидрохлорида и амитриптилин-хидрохлорида одређене су методом кондуктометријских титрација у експерименталним условима који одговарају експерименталним условима у којима је одређена растворљивост.

Делимична деградација у базним суспензијама имипрамина и амитриптилина проучавана је применом UV/VIS спектрофотометрије и високо-ефикасне течне хроматографије (HPLC). Израчунати су проценти деградације имипрамина и амитриптилина у суспензијама различитог састава. Продужено време мешања и продужено време седиментације нису значајно променили проценат деградације.

Детаљна анализа добијених података помоћу програма *pDISOL-X*<sup>TM</sup> омогућила је потврду предложених равнотежа у испитиваним системима и израчунавање концентрационих константи равнотежа (25 °C,  $I_{ref}$  0,15 M).

Резултати добијени из експеримената изведених у оквиру ове докторске дисертације могу се искористити за допуњавање база података компјутерских програма који се користе у предвиђању растворљивости. Квалитет предвиђања особина новосинтетисаних супстанци током ране фазе дизајна и развоја лекова у многоме зависи од квалитета експерименталних

података који се налазе у базама ових програма. Све ово олакшава избор потенцијалних лекова и може допринети значајном смањењу трошкова фармацеутских компанија.

#### Литература:

- [1] Alexander L. Green, Ionization constants and water solubilities of some aminoalkylphenothiazine tranquillizers and related compounds, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 19, 10–16, (1967). <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1967.tb07987.x>
- [2] Christel A. S. Bergström, Kristina Luthman, Per Artursson, Accuracy of calculated pH-dependent aqueous drug solubility, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 387–398, (2004). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.04.006>
- [3] Karl J. Box, Gergely Völgyi, Edit Baka, Martin Stuart, Krisztina Takács-Novák, John E. A. Comer, Equilibrium versus kinetic measurements of aqueous solubility, and the ability of compounds to supersaturate in solution – A validation study, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95, 1298–1307, (2006). <https://doi.org/10.1002/jps.20613>
- [4] Antonio Llinàs, Robert C. Glen, Jonathan M. Goodman, Solubility challenge: Can you predict solubilities of 32 molecules using a database of 100 reliable measurements? *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48, 1289–1303, (2008). <https://doi.org/10.1021/ci800058v>
- [5] Alex Avdeef, Absorption and drug development. Solubility, permeability, and charge state, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, USA, 2012. ISBN 978-1-118-05745-2
- [6] Alex Avdeef, Suggested improvements for measurement of equilibrium solubility-pH of ionizable drugs, *ADMET & DMPK*, 3(2), 84–109, (2015). <https://doi.org/10.5599/admet.3.2.193>
- [7] Antonio Llinàs, Alex Avdeef, Solubility challenge revisited after ten years, with multilab *shake-flask* data, using tight (SD ~ 0.17 log) and loose (SD ~ 0.62 log) test sets, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59, 3036–3040, (2019). <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00345>

#### Г. Објављени радови и саопштења који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су 2 научна рада објављена у врхунским међународним часописима (категорије M21), 3 саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (категорије M34) и 1 саопштење на скупу националног значаја штамано у изводу (категорије M64).

#### Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

1. **Olivera S. Marković**, Miloš P. Pešić, Ankita V. Shah, Abu T. M. Serajuddin, Tatjana Ž. Verbić, Alex Avdeef, Solubility-pH profile of desipramine hydrochloride in saline phosphate buffer: Enhanced solubility due to drug-buffer aggregates, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 133, 264–274, (2019).  
ISSN: 0928–0987, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.014>,  
IF<sub>2019</sub> 3,616 (Pharmacology & Pharmacy 77/271)

2. **Olivera S. Marković**, Nirali G. Patel, Abu T. M. Serajuddin, Alex Avdeef, Tatjana Ž. Verbić, Nortriptyline hydrochloride solubility-pH profiles in a saline phosphate buffer: drug-phosphate complexes and multiple  $pH_{max}$  domains with a Gibbs phase rule “soft” constraints, *Molecular Pharmaceutics*, 19, 710–719, (2022).

ISSN: 1543–8384, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00919>,

IF<sub>2020</sub> 4,939 (Pharmacology & Pharmacy 69/276)

#### Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. **Olivera S. Marković**, Miloš P. Pešić, Tatjana Ž. Verbić, Alex Avdeef, pH-Dependent solubility profile of desipramine hydrochloride, *6<sup>th</sup> World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery*, September 4–6, 2017, Zagreb, Croatia, Book of Abstracts, 42.

2. **Olivera S. Marković**, Miloš P. Pešić, Ankita V. Shah, Abu T. M. Serajuddin, Alex Avdeef, Tatjana Ž. Verbić, Desipramine solubility studies: enhanced solubility due to drug-buffer aggregates, *8<sup>th</sup> World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery*, September 9–11, 2019, Split, Croatia, Book of Abstracts, 17.

3. **Olivera S. Marković**, Miloš P. Pešić, Alex Avdeef, Tatjana Ž. Verbić, pH-Dependent solubility profiles of imipramine and amitriptyline hydrochlorides, *8<sup>th</sup> World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery*, September 9–11, 2019, Split, Croatia, Book of Abstracts, 51.

#### Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)

1. **Olivera S. Marković**, Nemanja Ž. Matjanović, Nirali Patel, Abu T. M. Serajuddin, Alex Avdeef, Tatjana Ž. Verbić, pH-Dependent solubility profile of nortriptyline hydrochloride, *57<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society*, June 18–19, 2021, Kragujevac, Serbia, Book of Abstracts, 32. ISBN 978-86-7132-077-1.

#### Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Помоћу програма iThenticate, утврђено је да количина подударача текста износи 10%. Овај степен подударности, последица је цитата, личних имена, назива коришћених материјала и метода, односно тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандкињиних истраживања, која су проистекла из њене дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Оливере С. Марковић оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Ђ. Закључак

На основу свега изложеног може се закључити да је у поднетој дисертацији под насловом **„Проучавање равнотежа у хетерогеним системима трицикличних антидепресива: утицај агрегације и састава чврсте фазе на растворљивост“** мастер хемичар Оливера С. Марковић успешно одговорила на постављене задатке који се тичу развоја поуздане методе за тачно и прецизно одређивање термодинамичке растворљивости, утицаја различитих фактора на растворљивост и проучавања равнотежа у хетерогеним системима трицикличних антидепресива. Комисија сматра да резултати објављени у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан и оригинални научни допринос развоју и оптимизацији аналитичких метода за одређивање растворљивости и потенцијалних интеракција које могу бити од значаја у процесу дизајна и развоја лекова. Додатни значај добијених резултата је могућност примене развијене *pH-Ramp shake-flask* методе и на одређивање растворљивости других биолошки активних или потенцијално биолошки активних супстанци.

Резултати истраживања проистеклих из ове докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада у врхунским међународним часописима (M21), три саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (M34) и једног саопштења на скупу националног значаја штампаног у изводу (M64).

На основу свега изложеног Комисија сматра да се ова дисертација уклапа у савремене трендове аналитичке, фармацеутске и медицинске хемије, те се на основу свега изложеног предлаже Наставно–научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да прихвати поднету докторску дисертацију Оливере С. Марковић под насловом **„Проучавање равнотежа у хетерогеним системима трицикличних антидепресива: утицај агрегације и састава чврсте фазе на растворљивост“** и одобри њену одбрану.

У Београду, 27.04.2022.

**Комисија:**

Др Татјана Вербић, ванредни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Игор Опсеница, ванредни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Гордана Поповић, редовни професор

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет



## Прилог: Изабрани радови предложеног ментора проф. др. Татјане Вербић

1. Života Selaković, Julie P. Tran, Krishna P. Kota, Marija Lazić, Cary Retterer, Robert Besh, Rekha G. Panchal, Veronica Soloveva, Vantongreen A. Sean, Wells B. Jay, Aleksandar Pavić, **Tatjana Verbić**, Branka Vasiljević, Kathleen Kuehl, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, Rajini Mudhasani, Bogdan A. Šolaja, Second generation of diazachrysenes: protection of Ebola virus infected mice and mechanism of action, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 32–50, (2019).
2. Jelena Konstantinović, Erkan Kiris, Krishna P. Kota, Johanny Kugelman-Tonos, Milica Videnović, Lisa H. Cazares, Nataša Terzić Jovanović, **Tatjana Ž. Verbić**, Boban Andjelković, Allen J. Duplantier, Sina Bavari, and Bogdan A. Šolaja, New Steroidal 4-Aminoquinolines Antagonize Botulinum Neurotoxin Serotype A in Mouse Embryonic Stem Cell Derived Motor Neurons in Postintoxication Model, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 1595–1608, (2018).
3. Olivera S. Marković, Ilija N. Cvijetić, Mario V. Zlatović, Igor M. Opsenica, Jelena M. Konstantinović, Nataša V. Terzić Jovanović, Bogdan A. Šolaja, **Tatjana Ž. Verbić**, Human serum albumin binding of certain antimalarials, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 192, 128–139, (2018).
4. Ilija N. Cvijetić, **Tatjana Ž. Verbić**, Pedro Ernesto de Resende, Paul Stapleton, Simon Gibbons, Ivan O. Juranić, Branko J. Drakulić, Mire Zloh, Design, synthesis and biological evaluation of novel aryldiketo acids with enhanced antibacterial activity against multidrug resistant bacterial strains, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1474–1488, (2018).
5. Alex Avdeef, Elisabet Fuguet, Antonio Llinàs, Clara Ràfols, Elisabeth Bosch, Gergely Völgyi, **Tatjana Verbić**, Elena Boldyreva, Krisztina Takács-Novák, Equilibrium solubility measurement of ionizable drugs – consensus recommendations for improving data quality, White paper, *ADMET&DMPK*, 4(2), 117–178, (2016).