

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовао комисију 28.03.2016., Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду, 6. седница 2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Јован Поповић, редовни професор, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, датум избора у звање 05.07.1999. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 2. Проф. др Ана Себењи, доцент, за ужу научну област Фармација (Хемија), датум избора у звање 17.04.2014. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 3. Проф. др Јанош Чанади, редовни професор, за ужу научну област Органска хемија, датум избора у звање 01.11.2004. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Ивана, Зоран, Вапа 2. Датум рођења, општина, држава: 06.08.1983., Нови Сад, Република Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, студије Фармације, Дипломирани фармацеут 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2008., Докторске академске студије Клиничке медицине 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: - 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Утицај дужине хидрофобног сегмента хомологних полисорбата на параметре бинарних мешовитих мицела полисорбата и Тритона X-100
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Докторска дисертација се састоји из осам делова: увод, општи део, циљеви и

хипотезе, експериментални део, резултати и дискусија, закључак, литература и прилог; има 184 стране, садржи 71 слику, 15 табела, 153 референце и 1 прилог.

Предмет ове докторске дисертације је проучавање система бинарних мешовитих мицела различитих нејонских сурфактаната. Испитивани су бинарни системи следећих анијонских сурфактаната: Твина 20, Твина 40, Твина 60, Твина 80, Твина 85 и Тритона Х100 и Тритона Х165.

У **Уводу** је објашњен значај истраживања сурфактаната и њихових смеша у фармацији и формулацији лекова. Истакнута је предност употребе смеша сурфактаната, односно мешовитих мицела у односу на појединачне сурфактанте. Објашњен је значај испитивања мицеларних система који имају важну улогу у одржавању стабилности активне супстанце, контроли степена ослобађања и солубилизацији слабо растворних лекова.

У **Општем делу** дисертације су представљене опште особине сурфактаната, њихова структура и примена. Дата је врло детаљна и јасна подела сурфактаната. Описана је и објашњена Теорија регуларних смеша која се примењује за бинарне мешовите мицеле. Такође, у овом делу објашњен је појам критичне мицеларне концентрације, формирање мицела са приказом различитих облика и структура. У дисертацији су описани термодинамички модели мешовитих мицела и одговарајуће теорије које се користе за испитивање постојања интеракција између градивних јединица мицела. Посебно је обрађена и мицеларна солубилизација лекова као и њен значај у фармацији и медицини.

Дисертација садржи **Циљеве** истраживања и **хипотезе**.

У **Експерименталном делу** докторске дисертације наведене су супстанце које су коришћене приликом експерименталног рада, као и примењене експерименталне методе. Наводи се да су за одређивање критичне мицеларне концентрације коришћене две методе: спектрофлуориметрија и тензиометрија.

У поглављу **Резултати и дискусија**, приказани су резултати експерименталног рада који се састоји из два дела. У првом делу је испитиван утицај дужине хидрофобног сегмента хомологних Твинова из мешовитих мицела са Тритоном Х100 на интеракциони параметар и додатну Гибсову енергију и утицај температуре на стабилност проучаваних мешовитих мицела. Приказане су вредности критичних мицеларних концентрација (ЦМЦ) појединачних сурфактаната и испитиваних система бинарних мешовитих мицела. Одређене су вредности интеракционог параметра мешовитих мицела испитиваних система, као и други термодинамички параметри користећи Теорију регуларних смеша. У другом делу овог поглавља дискутује се о резултатима добијеним термодинамичким испитивањем бинарних смеша Твина 85 са Тритоном Х100 и Тритоном Х65. Дата су детаљна објашњења јасно приказаних табеларно представљених резултата уз појашњење бројним илустрацијама и сликама.

У **Закључку** су јасно и детаљно изнети резултати истраживања.

Литература садржи најзначајније референце из области која је истраживана укључујући и најновија истраживања.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **Уводу** дисертације су јасно и систематски описани предмет и значај истраживања ове дисертације. Јасно је објашњен значај сурфактаната у фармацији и медицини, као и значај смеша сурфактаната, односно, мешовитих мицела.

Наведено је да између сурфактаната у мешовитим мицелама постоје различита међудејства, која могу довести до смањења вредности критичне мицеларне

концентрације, а самим тим и смањења токсичности. Термодинамички најстабилније мицеле се могу применити као системи за повећање солубилизације хидрофобних лекова. То је врло значајно са фармацеутско-фармаколошког аспекта, јер се употребом таквих нових система унапређује способност растварања хидрофобних молекула, што може да утиче на побољшање биораположивости, механизам ресорпције, а на смањење токсичности самих лекова.

Због свега наведеног, у фармацији и медицини постоји интерес да се испитују смеше сурфактаната и мешовите мицеле. Такође је јасно описана и потенцијална примена и значај система који су предмет испитивања ове дисертације, у фармацији и биомедицини.

У **Општем делу** дисертације су јасно и детаљно представљене опште особине сурфактаната, као и термодинамичке основе формирања њихових сложених агрегата – мицела. Детаљно су описани сурфактанти који су предмет истраживања докторске дисертације и утицај структуре на њихова физичко-хемијска својства. Модели мешовитих мицела анијонских сурфактаната, који су описани у овом делу дисертације су актуелни и релевантни.

Описане су теорије и термодинамички модели који се најчешће користе у описивању смеша сурфактаната и настајања мицела.

У поглављу **Материјал и методе** су набројане све супстанце које су коришћене приликом експерименталног рада, и наведене адекватне методе испитивања.

Циљеви истраживања су јасно формулисани.

Постављене су одговарајуће **хипотезе**.

У поглављу **Резултати и дискусија**, резултати експерименталног рада су прегледно, јасно и систематски представљени. Резултати су продискутовани на јасан и логичан начин. Експериментално су одређене вредности критичних мицеларних концентрација, добијене вредности су приказане прегледно и јасно. Вредности цмц испитиваних система су упоређене са вредностима идеалних цмц рачунатих по Клинту и продискутоване на одговарајући начин.

Израчунате су вредности интеракционих параметара испитиваних система на основу Теорије регуларних смеша и прегледно приказане.

У дискусији резултата је јасно истакнут и објашњен утицај дужине угљоводоничног низа полисорбата на термодинамичку стабилност бинарне мешовите мицеле. Такође је објашњена и разлика у стабилности мешовитих мицела.

На основу познавања температурне зависности коефицијента интеракције градивних јединица и температурне зависности састава бинарне мицеле добијен је алгоритам за проверу примењивости Теорије регуларних смеша за бинарне мешовите мицеле. Примењена је нова модел-независна метода за израчунавање додатне Гибсове енергије.

У **Закључку** су прецизно и сажето обједињени и анализирани продискутовани резултати дисертације.

Наведена је адекватна и актуелна литература.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Poša M, Vapa I, Ćirin D. Influence of surfactant hydrophobic segment length on the thermodynamic parameters of binary mixed micelles of homologues polysorbates and Triton X-100. Fluid Phase Equilibria. 2014; 376:124-131. **(M21)**
Објављен у часопису: Fluid Phase Equilibria, 02.06.2014.

2. Ćirin D, Poša M, **Vapa I**, Farkaš Z. Physico-chemical properties of Triton X-100 – Tween mixed micelles. *8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries*; 2013 June 27-29; Belgrade, Serbia. (M34)
3. Poša M, **Vapa I**, Ćirin D. Thermodynamic study of binary mixtures of surfactants Tween 85/Triton X100 and Tween 85/Triton X165 in water solution - formation of binary mixed micelles. *Fluid Phase Equilibria*. (Рад предат на рецензију 01.02.2016. године)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Повећање дужине хидрофобног сегмента полисорбата стабилизује бинарну мешовиту мицелу полисорбата и Тритона X100. При температури испод 298,15 К додатна Гибсова енергија је ентропијског порекла (конформациона ентропија). При температури изнад 298,15 К додатна Гибсова енергија је енталпијског порекла. Присуство *цис* двоструке везе у хидрофобном сегменту Твина 80, услед смањења конформационе слободе, има мањи допринос стабилизацији мешовите мицеле у односу на хидрофобни сегмент исте дужине, али без олефинске везе (Твин 60).

Код бинарних мешовитих мицела Твин 85/Тритон X100 и Твин85/Тритон X165 не може се прихватити апроксимација теорије регуларних растова о нула додатној ентропији формирања бинарне мицеле. На нижим температурама (273.15-298.15 К) разлика у дужини полиоксиетилених низова Тритона X100 и Тритона X165 не утиче на величину синергистичког ефекта између различитих градивних јединица бинарне мешовите мицеле са Твином 85. Међутим, у интервалу температуре 303.15-313.15 К Тритон X165, за разлику од Тритона X100, има већи стабилизујући ефекат и при већим вредностима α (молски удео Твина 85 у бинарној смеши сурфактаната). Изнад температуре 313.15 К код обе врсте бинарних мешовитих мицела постоје антагонистички ефекти, тј. бинарне мешовите мицеле су термодинамички мање стабилне од истих идеалних мицела.

У системима сурфактаната полисорбата и Тритона X100, односно Тритона X165 уопштено се не може прихватити апроксимација нула вредности додатне ентропије. Присуство додатне ентропије може се објаснити следећим појавама:

1. Одсуство насумичне расподеле градивних јединица у мицеларној фази – доменизација мицеларне фазе због максималне могуће апсолутне вредности додатне енталпије.
2. Услед појаве специфичних структурних елемената на површини бинарне мешовите мицеле мења се степен хидратације у односу на хидратацију површине монокомпонентних мицела градивних јединица.
3. Услед неједнаке дужине хидрофобних низова код градивних јединица у мешовитој мицеларној фази (хидрофобна унутрашњост) мења се конформациона покретљивост угљоводоничних низова у односу на липидну фазу монокомпонентних мицела.
4. Промена конформационе слободе код полиоксиетилених низова градивних јединица мешовите мицеле у односу на монокомпонентне мицеле.

Примена Хофманове апроксимације о израчунавању додатне Гибсове енергије и молских удела градивних јединица мешовите мицеле даје задовољавајуће вредности горе наведених параметара.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Резултати истраживања су јасно, систематично и прегледно приказани. Резултати су тумачени на стручан и логичан начин, чиме је кандидат показао добро познавање одабране теме. За резултате, за чија поређења има мало или нема уопште литературних података, кандидат је јасно и аргументовано изнео сопствена објашњења.

IX	<p>КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.</p> <p>Дисертација садржи све битне елементе потребне за овакву врсту научног рада.</p> <p>Добијени резултати истраживања представљају оригинални допринос науци, због тога што је испитан велики број система сурфактаната који до сада нису били предмет истраживања, при чему су добијени нови резултати, објашњени на јединствен начин. Такође, испитивани системи сурфактаната, као и сами резултати имају значајну могућност примене у фармацији и медицини. Добијене вредности критичних мицеларних концентрација испитиваних смеша и интерационог параметра представљају значајно физичко-хемијско својство испитиваних система, чије је познавање неопходно при развоју фармацеутских формулација. Детаљна и опсежна дискусија ових резултата пружа значајан допринос у развоју нових фармацеутских формулација и развоју нових смеша сурфактаната са што бољим и пожељним својствима, за примену у фармацији и медицини.</p> <p>Нису уочени недостаци дисертације.</p>
X	<p>ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> <p>Комисија предлаже да се докторска дисертација под називом „Утицај дужине хидрофобног сегмента хомологних полисорбата на термодинамичке параметре битарних мешовитих мицела полисорбата и Тритона X-100“, кандидата Иване Вапа прихвати, а кандидату одобри одбрана.</p>

датум: 20.05.2016. године

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

др Јован Поповић, редовни професор

др Ана Себењи, доцент

др Јанош Чанади, редовни професор
