

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАКУЛТЕТ ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

На III редовној седници Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, одржаној 08.12.2022. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације кандидаткиње Слађане С. Марић, мастер физикохемичара, под насловом:

„Примена водених двофазних система са јонским течностима и триблок кополимерима за издвајање стабилних активних супстанци из одабраних аналгетских формулација“.

Одлуком Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, са IX редовне седнице од 14.06.2021. године одобрена је израда докторске дисертације под наведеним насловом. На основу те одлуке, Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 24.06.2021. године дало сагласност да се прихвати предложена тема докторске дисертације.

Након прегледа и анализе докторске дисертације кандидата, Наставно-научном већу подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Слађане С. Марић написана је на српском језику, на 87 страна А4 формата куцаног текста (фонт Times New Roman величине 12 pt и прореда 1). Дисертација је припремљена према упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Београду. Дисертација се састоји из 6 поглавља: **Увод** (16 страна), **Експериментални део** (11 стране), **Резултати и дискусија** (31 страна), **Закључак** (3 стране), **Литература** (6 страна са 105 навода) и **Прилози** (13 страна). Поред наведеног, дисертација садржи и **Насловну страну** на српском (1 страна) и енглеском (1 страна), **Списак ментора и чланова комисије** (1 страна), **Захвалницу** (1 страна), **Сажетак** на српском (1 страна) и енглеском (1 страна), **Списак скраћеница** (1 страна), **Садржај** (2 стране), **Биографија кандидаткиње** (1 страна) и **библиографија** (2 стране), као и **прилоге прописане правилима Универзитета** о подношењу докторске дисертације на одобравање (4 стране).

У дисертацији је приказано 42 слике (10 у Уводном делу, 5 у Експерименталном делу, 15 у поглављу „Резултати и дискусија“ и 12 у Прилозима) и 28 табела (2 у Експерименталном делу,

19 у Резултатима и дискусији и 7 у Прилозима) од којих 22 слике и 25 табела су приоистекле из истраживања кандидата.

У поглављу **Увод** су описани тематика и актуелност предмета истраживања докторске дисертације. Описана је проблематика фармацеутског отпада и најчешће коришћене активне фармацеутске супстанце (АФС) у аналгетским формулацијама. Детаљно је објашњена течностно-течна сепарациона метода, са основним појмовима који су коришћени за обраду резултата. Као класа течностно-течне сепарационе методе су описани водени двофазни системи (ВДС) са јонским течностима (ЈТ) и кополимерима. Детаљно су приказане особине јонских течности са имидазолијумовим и холинијумовим катјоном, литерарни преглед формирања њихових водених двофазних система и примена истих. Затим су представљени кополимери, набројане њихове хемијске особине са посебним освртом на плуроник ПЕ6200 који је коришћен у експерименталном делу. Објашњени су фазни дијаграми водених двофазних система на бази кополимера и соли. У овом делу су дефинисане основне идеје и задаци у оквиру докторске дисертације.

Поглавље **Експериментални део** садржи списак хемикалија, описане експерименталне процедуре и инструменте који су коришћени: процедура за синтезу јонских течности; карактеризација јонских течности помоћу ФТИЦ; одређивање фазних дијаграма у воденим двофазним системима (ПЕ6200 + ЈТ или со + H_2O); одређивање везних линија и састава фаза водених двофазних система јонском хроматографијом и УВ спектроскопијом или гравиметријском методом уз примену програма Mathcad 15; екстракција алкалоида УВ спектроскопијом; екстракција активних фармацеутских супстанци течном хроматографијом високих и ултра високих перформанси.

У поглављу **Резултати и дискусија** су приказани резултати формирања водених двофазних система кополимера плуроника ПЕ6200 и изабраних ЈТ или соли. Најпре је дискутован утицај анјона холинијумских соли на формирање двофазног система са ПЕ6200 и у циљу бољег разумевања испитана је расподела модел-молекула (алкалоида) између фаза ВДС. Након тога, у овом делу су приказани резултати формирања водених двофазних система за исти плуроник са структурно различитим исољивачима. Водени двофазни системи на бази кополимера и ЈТ или соли су испитане за екстракцију активних фармацеутских супстанци и систем са највећим вредностима ефикасности екстракције је у наставку истраживања оптимизован. Дефинисани оперативни услови су примењени за извајање изабраних АФС из доступних лекова. На крају, на основу свих резултата, је приказан интегрисан процес за издвајање АФС који су од интереса из аналгетских формулација.

У поглављу **Закључак** су приказани најважнији резултати и изведени закључци који су проистекли из ове докторске дисертације.

Поглавље **Литература** представља приказ цитираних референци (научних радова, књига и других извора) по редоследу појављивања у тексту.

Б. Кратак преглед остварених резултата

У оквиру истраживања ове докторске дисертације испитана је примена водених двофазних система са јонским течностима и триблок кополимерима за издвајање активних супстанци из аналгетских формулација. Добијени резултати су приказани у четири дела.

У првом делу испитан је утицаја анјона холинијумских соли на формирање ВДС са кополимером плуроником ПЕ6200. Коришћене соли за формирање ВДС, се могу поделити на

основу тачке топљења на (а) соли које су у чврстом стању на температурама већим од 100 °С: холинијум дихидрогенфосфат ([Ch][DHP]), холинијум битартарат ([Ch][Bit]), холинијум дихидрогенцитрат ([Ch][DHCit]) и холинијум хлорид ([Ch][Cl]), и (б) соли које су течне на температурама испод 100 °С односно јонске течности : холинијум ацетат ([Ch][Ac]), холинијум лактат ([Ch][Lac]), холинијум пропаноат ([Ch][Pro]) и холинијум бутаноат ([Ch][But]). Одређени су фазни дијаграми за наведене холинијумске соли са ПЕ6200 методом титрације до тачке замућења, везне линије и састави фаза аналитичком методом и измерене рН вредности свих испитиваних система. Утврђено је да тенденција холинијумских соли да награде две фазе са ПЕ6200 опада у низу [Ch][DHP] > [Ch][Bit] > [Ch][DHCit] > [Ch][Cl], што је у сагласности са повећањем укупне поларне површине ањона и смањењем параметра хидрофобности, $\log K_{ow}$ ањона. У случају холинијумских ЈТ, одвајање фаза у присуству воденог раствора ПЕ6200 опада у низу [Ch][Ac] > [Ch][Lac] > [Ch][Pro] > [Ch][But]. Овај опадајући тренд је у сагласности са смањењем логаритамске вредности коефицијента расподеле али не прати смањење вредности поларних површина ањона. Механизам формирања ВДС у наведеном случају је знатно комплекснији и зависи од специфичних интеракције између ЈТ и кополимера, које зависе од хемијске структуре кополимера и јона јонске течности. Од испитиваних ЈТ [Ch][Lac] (са дужим ланцем) слабије индукује ВДС са кополимером у поређењу са [Ch][Ac] (краћи алифатични део). Установљено је да што је бочни алифатични ланас ањона ЈТ дужи ван дер Валсове интеракције су јаче што се огледа у бољој међусобној растворљивости ЈТ и кополимера а самим тим у мањој склоности да награди ВДС са ПЕ6200. У овом делу испитана је и расподела модел молекула (кофеина, теофилина, теобромина и никотина) између фаза свих наведених водених двофазних система. На основу претходно одређених фазних дијаграма за екстракцију алкалоида су изабрани системи од 30% ПЕ6200 + 25% холинијумских соли + 50% воденог раствора алкалоида одређених појединачних концентрација. Резултати коефицијента расподеле (К) показују да сва кофеин, теофинин и теобромин прелазе у ПЕ6200-фазу. Израчунате вредности коефицијента расподеле расту у низу ТЕОБ < КОФ < ТЕОФ у складу са са порастом њихове хидрофобности односно вредностима $\log K_{ow}$. Посматрајући појединачне системе, вредности К расту у низу [Ch][DHCit] < [Ch][But] < [Ch][Lac] < [Ch][Pro] < [Ch][Cl] < [Ch][Bit] < [Ch][Ac] < [Ch][DHP] у складу са ниским уделом ЈТ и воде у ПЕ6200-фази за све системе. Ово имплицира да је расподела ових молекула у складу са хидрофобношћу ПЕ6200-фаза и да се наведени молекули могу користити као хидрофобне пробе. Са друге стране, К никотина указује да он преважно мигрира у со-фазу. Никотин је позитивно наелектрисан у датим рН областима свих система стога његову миграцију у со-фазу условљавају електростатичке интеракције и водоничне везе са јонском течношћу/соли. На основу израчунатих селективности, закључено је да се систем ПЕ6200 + [Ch][DHP] може искористити за раздвајање структурно сличних молекула. У наставку истраживања испитан је утицај јонске течности са имидазолијумовим катјоном (1-бутил-3-метил имидазолијум хлорид ([C₄mim]Cl)) и јаке соли (натријум цитрат (C₆H₅Na₃O₇)), на формирање ВДС са ПЕ6200 и упоређен са системом са холинијум дихидрогенфосфатом, који је у претходном делу показао највећу тенденцију за формирање ВДС са ПЕ6200. Експериментално добијене растворљивости су фитоване помоћу Мерчукове једначине и обрађене регресионом анализом методом најмањих квадрата. Резултати показују да је у свим испитиваним системима горња ПЕ6200-фаза са веома малим процентом соли, а да доња со-фаза има низак садржај ПЕ6200. Способност формирања ВДС са ПЕ6200 опада у низу C₆H₅Na₃O₇ > [Ch][DHP] > [C₄mim]Cl у складу је са повећањем поларне површине и хидрофилности ањона односно њихове способности да формирају комплексе јон-вода.

У другом делу докторске дисертације одређени су параметри екстракције ВДС за одабране активне фармацеутске супстанце (АФС). НСАИЛ као што су диклофенак (ДИК), нимесулид (НИМ) и ацетилсалицилна киселина (АСК) у ВДС 25% холинијумске соли и 30% ПЕ6200 прелазе

у ПЕ6200-фазу што је у складу са њиховим хидрофобностима. АСК је негативно наелектрисана на рН вредности система ПЕ6200/[Ch]Cl стога су електростатичке интеракције израженије него код ДИК и НИМ и последица тога нешто више вредности параметара екстракције АСК у односу на друге две АФС. Вредности ефикасности екстракције (ЕЕ) и К свих НСАИЛ, генерално прате пораст хидрофилности у низу [Ch]Cl < [Ch][Lac] < [Ch][DHCit] < [Ch][Bit] < [Ch][DHP].

У наставку су одређени параметри екстракције за парацетамол, кофеин и теофилин за системе са структурно различитим исољивачима и ПЕ6200. Највеће вредности ефикасности екстракције за све три АФС су добијени за систем ПЕ6200/C₆H₅Na₃O₇. Највећу тенденцију ка ПЕ6200-фази има парацетамол што је у складу са вредношћу logK_{ow}, док наелектрисани молекули теофилина има већу тенденцију ка со-фази од неутралног кофеина. У систему ПЕ6200/[Ch][DHP] ефикасност екстракције расте у низу: ЕЕ(КОФ) < ЕЕ(ТЕОФ) < ЕЕ(ПАР) у складу са вредностима logK_{ow}. Најмање вредности параметара екстракције су добијене за систем ПЕ6200/[C₄mim]Cl. Ниже вредности ЕЕ теофилина и кофеина за наведени систем су последица π-π интеракција између катјона ЈТ (имидазолијумовог прстена) и ароматичних прстена испитиваних молекула. Парацетамол, иако најхидрофобнији, у посматраном систему мигрира у ЈТ-фазу услед водоничне везе између амидне (N-H) или хидроксилне (O-H) групе парацетамола и Cl⁻ аниона ЈТ. На основу одређених параметара валидације је потврђено да коришћена хроматографска метода под датим експерименталним условима представља прецизан и тачан поступак за квантитативну анализу.

На основу резултата из прва два дела најефикаснији, најекономичнији и најмање токсичан систем ПЕ6200 + C₆H₅Na₃O₇ + H₂O је у трећем делу оптимизован. Приликом испитивања утицаја температуре, рН и количине лека прављени су системи тако да садрже 30% ПЕ6200 + 15% C₆H₅Na₃O₇. Израчунате вредности параметара екстракције за системе на температурама 5, 25 и 50 °C се мало међусобно разликују, па је собна температура узета као оптимална у циљу нижих оперативних трошкова. Помоћу тробазног натријум цитрата и цитратних пуфера су подешаване рН вредности ВДС и добијени системи са рН ~ 3,5, ~ 5,0 и ~ 7,5. Максимална ефикасност је постигнута при рН ~ 7,5 услед најизраженије способности исољавања натријум цитрата. Додавањем маса лека 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 15,0 и 20,0 mg у наведене ВДС је испитан утицај количине лека. Максимални капацитет ВДС за екстракцију парацетамола по граму ПЕ6200-фази је 190 mg, 16,2 mg за КОФ и 8,2 mg за ТЕОФ. Помоћу ВДС са константним масеним уделом ПЕ6200 од ~ 30% и различитим масеним уделом соли односно различите дужине везне линије, је утврђено да се са повећањем ДВЛ повећава ефикасност екстракције свих испитиваних АФС и креће се у опсегу: 96,46% < ЕЕ(ПАР) < 98,77%, 80,56% < ЕЕ(КОФ) < 89,60% и 79,02% < ЕЕ(ТЕОФ) < 87,14%. На крају овог дела изабрана је ДВЛ од ~ 76 са различитим запреминама фаза кополимера и соли и утврђено да за изабрану дужину везне линије, са смањењем односа фаза се смањује ефикасност екстракције АФС, док коефицијент расподеле благо расте. Ипак, системи са мањом запремином горње фазе су оперативнији и економичнији.

У четвртом делу докторске дисертације оперативни услови дефинисани у прва три дела су примењени за издвајање АФС из различитих доступних фармацеутских формулација. Постигнуто је издвајање теофилина, диклофенака, нимесулида и ацетилсалицилне киселине из испитиваних лекова (Дурофилин, Раптен К, Нимулид и Аспирин) у два ступња, док је за раздвајање парацетамола и кофеина из аналгетске формулације (Панадол Екстра Адванс) био неопходан додатан корак. ВДС 30% ПЕ6200 + 15% C₆H₅Na₃O₇ индукује исољавање свих наведених АФС у ПЕ6200-фазу са појединачним ефикасностима изолације (ЕИ) од 99,00%, 98,00%, 83,40%, 79,40%, 97,90% и 87,40% за диклофенак, ниесулид, ацетилсалицилна киселина, теофилин, парацетамол и кофеин редом. У овом кораку нерастворне и слабо растворне помоћне супстанце се издвајају у облику талога, високо поларна једињења мигрирају у со-фазу, док ексципијенти на бази полимера не утичу на чистоћу екстрахованих супстанци. Додатно,

додатком имидазолијумове ЈТ и формирањем ВДС од 32% ПЕ6200 + 45% $[C_4mim]Cl$ парацетамол мигрира у ЈТ-фазу са ЕИ од 70,49% док кофеин мигрира у ПЕ6200-фазу са 65,70%. На основу целокупног истраживања предложена је и графички представљена интегрисана сепарациона метода базирана на ВДС сачињеним од кополимера и ЈТ или соли за екстракцију АФС. Предложени интегрисани процес има предности које се огледају у употреби бенигних, широко распрострањених и биокompatibilних кополимера и ниске токсичности ЈТ на бази имидазолијума.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Водени двофазни системи на бази холинијумских соли су од 2012. године па до данас у фокусу истраживања првенствено због једноставне припреме, ниске цене, стабилности, биоразградивости и мање токсичност у поређењу са другим ЈТ [1].

Переира и сарадници су испитали способност холинијумских соли са различитим анјонима (пропаноат, бутаноат, лактат, ацетат, гликолат, хлорид, бикарбонат, битартарат, дихидрогенфосфат и дихидрогенцитрат) да награде ВДС са ПЕГ полимерима ниже молекулске масе (400, 600 и 1000 g/mol). Резултати су показали да код холинијумских соли са вишим тачкама топљења солватација анјона има најзначајнију улогу приликом раздвајања фаза. Са друге стране, ефекат изољавања није доминантан приликом формирања ВДС код соли са нижом температуром топљења тј холинијумских јонских течности и да су различите интеракције између постојећих врста (јон-јон, јон-вода, јон-полимер и вода-полимер) са акцентом на специфичне водоничне интеракције између анјона ЈТ и хидроксилних група полимера, одговорне за настајање двофазног система. Од испитиваних соли, холинијум пропаноат и холинијум бутаноат не граде ВДС ни са једним од испитиваних ПЕГ, док холинијум лактат гради системе само са ПЕГ600 и ПЕГ1000 [2]. Група из Португала је показала да наведене холинијумске соли могу формирати ВДС са ППГ400 (молекулске масе 400 g/mol) [3]. У овој докторској дисертацији кополимер ПЕ6200 (ЕО₈-ПО₃₀-ЕО₈) има 8 мономера етилен гликола који су еквивалентни ПЕГ400 док је 30 мономера пропилен гликола еквивалентно ППГ2000 и стога је хидрофобнији од ПЕГ и има слабију способност интеракције са водом што има за последицу формирање две фазе са свим испитиваним солима док ПЕГ различитих молекулских маса не индукују двофазни систем са $[Ch][Pro]$ и $[Ch][But]$.

Након окарактерисаних фазних дијаграма, иста група научника је испитала ВДС холинијумских соли и ПЕГ за екстракцију кофеина, теофилина и теобромина из водених раствора. Алкалоиди су коришћени као модел молекули за карактеризацију релативне хидрофобности/хидрофилности фаза. Показано је да кофеин, молекул који је неутралан у широком опсегу рН вредности и који је благо хидрофилан, увек мигрира у полимер-фазу. Дакле, расподела кофеина зависи од релативне хидрофобности фаза у равнотежи и да се он може користити као индикатор хидрофобности фаза [4]. У овој докторској дисертацији је показано да се алкалоиди могу користити за одређивање хидрофобности фаза ВДС кополимера и холинијумских соли, као и да се помоћу наведених система кофеин, теофинин и теобромин могу одвојити од структурно сличног никотина.

Бројна истраживања су показала огроман потенцијал за примену ВДС новије генерације за издвајање различитих биоактивних једињења из природних матрица (алкалоида, флавоноида, антиоксиданса) [5,6] као и поврат активних компонената из различитих врста отпада [7,8].

Фазни дијаграми и параметри екстракције два структурно слична флавоноида (наргина и рутина) су одређени за системе кополимера плуроник Л35 (EO₈-ПО₂₁-EO₈) и различитих соли (фосфатних, сулфатних и цитратних) и упоређени са ВДС истог кополимера и холинијумских соли. Резултати су показали да конвенционалне соли дају веће ефикасности екстракције оба флавоноида који се издвајају у кополимер-фази, док су системи са холинијумским солима селективнији. На основу добијених резултата концептуално је приказан процес за екстракцију и сепарацију ова два једињења који се састоји од два корака. У првом кораку се оба једињења екстрахују у плуроник-фазу помоћу Л35/Na₂SO₄ ВДС, а затим се врши њихово раздвајање применом Л35/ холинијум бикарбонат ВДС. У ВДС са холинијум бикарбонатом, рН ~ 4, наргин је присутан у неутралном облику и прелази у плуроник-фазу, док је рутин у тој рН области наелектрисан и мигрира у ЈТ-фазу. Са друге стране, када се користи холинијум дихидрогенфосфат или холинијум дихидрогенцитрат, рН ~ 5, оба једињења су у неутралном облику и теже ка плуроник-фази [6]. Поређењем бинодала из овог рада са бинодалама у овој докторској тези се закључује да ПЕ6200 формира ВДС лакше у односу на Л35 са истим ЈТ што је последице његове веће хидрофобности односно већег броја ПО јединица у структури. Када се упореде релативне позиције кривих растворљивости за исту холинијумску со, највећа разлика између позиција бинодала је за [Ch]Cl који има најслабији ефекат исољавања. Такође, са повећањем хидрофилност соли у низу [Ch]Cl < [Ch][Ac] < [Ch][DHCit] < [Ch][Bit] < [Ch][DHP], опада релативна разлика у позицији бинодала између система заснованим на ПЕ6200 и Л35, и најмања је за [Ch][DHP]. Са друге стране, у овој докторској дисертацији две структурно различите АФС (парацетамол и кофеин) из исте аналгетске формулације су прво екстраховане у ПЕ200-фазу помоћу ВДС ПЕ6200/ C₆H₅Na₃O₇. Да би се раздвојиле АФС додат је [C₄mim]Cl и при томе парацетамол тежи ЈТ-фази, док се кофеин издваја у ПЕ6200-фазу. Дакле, правилан избор структуре ЈТ односно комбинације анјона и катјона је кључан како за екстракцију и сепарацију сличних једињења, тако и за структурно различите супстанце из истих матрикса.

Услед све веће забринутости због утицаја АФС на животну средину, Силва и сарадници су испитали ВДС на бази ЈТ и соли за екстракцију парацетамола из фармацеутског отпада. На основу резултата одрађених бинодала јонских течности са кватерарним амонијумом и три различите соли је утврђено да ЈТ која на катјону има дужи алкилни ланац лакше индукује формирање две фазе. Такође је показано да парацетамол као хидрофобан молекул увек тежи хидрофобнијој, у овом случају ЈТ-фази са ефикасностима екстракције већим од 80% у свим испитиваним системима [7]. Ова докторска дисертација је показала да парацетамол у системима ПЕ6200/C₆H₅Na₃O₇ мигрира у складу са хидрофобношћу, односно вредностима logK_{ow}. Са друге стране, утврђено је супротно понашање парацетамола код система ПЕ6200/[C₄mim]Cl. У наведеном систему ПАР мигрира у ЈТ-фазу услед стварањем водоничне везе између амидне или хидроксилне групе парацетамола које могу бити донори и Cl⁻ анјона ЈТ који се понаша као акцептор водоничне везе. Поред тога амидна група садржи и C=O групу која може да интерагује са водоницима из ароматичног прстена ЈТ. Овакво понашање омогућава да се парацетамол из исте аналгетске формулације одвоји од кофеина који мигрира у ПЕ6200-фазу, што је у овој тези и показано.

ВДС кополимер/полимер су испитани у циљу превазилажења ограничене употребе полимер/полимер система за екстракцију једињења од интереса, услед узаног распона поларности фаза. Различити плуроници (ПЕ6400, ПЕ6800 и Л5) и кополимери са насумичним распоредом ПО и ЕО мономера у комбинацији са полимером декстраном су испитани за екстракцију диклофенака и норфлоксацина. Након одрађених фазних дијаграма је утврђено да се повећањем моларне масе и односа ПО/ЕО кополимера, повећава бифазни регион односно да структура кополимера утиче на формирање ВДС. Одређене вредности ЕЕ и К за диклофенак

указују на његову миграцију ка кополимер-фазу у складу са његовом хидрофобношћу ($\log K_{ow} = 4,75$), док хидрофилан норфлоксацин ($\log K_{ow} = -0,47$) показује афинитет према хидрофилнијој фази. Такође, најхидрофилнији међу испитиваним кополимерима ПЕ6200 у систему са декстраном показују најмању селективност за обе АФС. Расподела АФС у системима декстрана и плуроника се повећава са повећањем концентрације блок кополимера, док се у системима са насумичним кополимерима смањује [9]. У овој докторској дисертацији је показано да се најхидрофобнији парацетамол у систему са хидрофобним ПЕ6200 додатком $[C_4mim]Cl$ издваја у хидрофилнијој ЈТ-фази као последица специфичних интеракција (водоничне везе) парацетамола и ЈТ. Тиме је потврђено да се применом ВДС на бази ЈТ може постићи добра селективност, висока ефикасност и миграција једињења од интереса у одређену фазу ВДС.

А. Димитријевић и сарадници су предложили интегрисани процес за издвајање биоактивних једињења из енергетских пића користећи ВДС састављене од посебно дизајнираних биокомпатибилних и нетоксичних ЈТ на бази холинијума у комбинацији са полимером полипропилен гликолом (моларне масе 400 g mol^{-1}) (ППГ400). Анализом одређених фазних дијаграма је показано да је ефекат исољавања доминантан при формирању ВДС холинијумских соли са ППГ400, док у случају холинијумских ЈТ специфичне интеракције између ЈТ и полимера имају кључну улогу. Активне компоненте кофеин, ниацин и таурин су применом ВДС на бази холинијум никотината ($[Ch][Nic]$) и ППГ400 екстраховани са ефикасношћу већом од 82% у ЈТ-фазу. Миграција кофеина у ЈТ-фазу је условљена већом хидрофобношћу ($[Ch][Nic]$), као и малим уделом полимера у ВДС $[Ch][Nic]/ППГ400$. У наредном кораку кофеин је издвојен из смеше у ППГ400-фазу помоћу ВДС на бази холинијум дихидрогенфосфата [8]. Резултати ове дисертације су показали да је кофеин неутралан на рН вредности ВДС ПЕ6200 са $C_6H_5Na_3O_7$ и стога тежи кополимер-фази са $EE > 85\%$. Ниже вредности EE у систему ПЕ6200/ $[C_4mim]Cl$ за кофеин у односу на систем са цитратном и дихидрогенфосфатном соли се јављају услед π - π интеракција између катјона ЈТ и ароматичних прстена кофеина. Иако разлика у хидрофобности компонената система (кополимера и имидазолијумове ЈТ) у односу на друга два система доприноси мањој расподели кофеина у фазама ВДС, кофеин се у свим системима издваја у ПЕ6200-фазу.

Прегледом литературе може се закључити да су ВДС на бази јонских течности и соли или полимера у фокусу истраживања у последњих 10 година, док су системи ЈТ/кополимер веома мало истражени. Такође, већи број радова се бави издвајањем активних компоненти из природних матрица, него из фармацеутског отпада. С обзиром да фармацеутски отпад представља глобални проблем, неопходно је наћи адекватну сепарациону методу уз употребу нетоксичних и биоразградивих материјала за њихов поврат односно за њихову валоризацију. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације су показала да се коришћењем ВДС са добро истраженим и комерцијално доступним компонентама (ПЕ6200, $C_6H_5Na_3O_7$ и $[C_4mim]Cl$), активне фармацеутске супстанце могу ефикасно издвојити из неискоришћених или лекова са истеклим роком трајања. Предложени метод би знатно допринео зеленом концепту развијања сепарационих технологија, што је од великог значаја за његову изводљивост и економску одрживост.

- [1] H. Tian, P. Berton, R.D. Rogers, Choline-based aqueous biphasic systems: Overview of applications, *Fluid Phase Equilib.*, 502 (2019) 112258.
- [2] J.F.V. Pereira, K. a Kurnia, O.A. Cojocar, G. Gurau, L.P.N. Rebelo, R.D. Rogers, M.G. Freire, J. a P. Coutinho, Molecular interactions in aqueous biphasic systems composed of polyethylene glycol and crystalline vs liquid cholinium-based salts, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16 (12) (2014) 5723.

- [3] M. V. Quental, M. Caban, M.M. Pereira, P. Stepnowski, J.A.P.P. Coutinho, M.G. Freire, Enhanced extraction of proteins using cholinium-based ionic liquids as phase-forming components of aqueous biphasic systems, *Biotechnol. J.*, 10 (9) (2015) 1457.
- [4] J.F.B. Pereira, A. Magri, M. V. Quental, M. Gonzalez-Miquel, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, Alkaloids as Alternative Probes to Characterize the Relative Hydrophobicity of Aqueous Biphasic Systems, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 4 (3) (2016) 1512.
- [5] S.P.M. Ventura, F.A. e Silva, M. V. Quental, D. Mondal, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho, Ionic-Liquid-Mediated Extraction and Separation Processes for Bioactive Compounds: Past, Present, and Future Trends, *Chem. Rev.*, (2017) *acs. chemrev.6b00550*.
- [6] F.A. E Silva, R.M.C. Carmo, A.P.M. Fernandes, M. Kholany, J.A.P. Coutinho, S.P.M. Ventura, Using Ionic Liquids to Tune the Performance of Aqueous Biphasic Systems Based on Pluronic L-35 for the Purification of Naringin and Rutin, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 5 (8) (2017) 6409.
- [7] F.A. E Silva, T. Sintra, S.P.M. Ventura, J.A.P. Coutinho, Recovery of paracetamol from pharmaceutical wastes, *Sep. Purif. Technol.*, 122 (2014) 315.
- [8] A. Dimitrijević, A.P.M. Tavares, M.R. Almeida, M. Vraneš, A.C.A. Sousa, A.C. Cristóvão, T. Trtić-Petrović, S. Gadžurić, M.G. Freire, Valorization of Expired Energy Drinks by Designed and Integrated Ionic Liquid-Based Aqueous Biphasic Systems, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 8 (14) (2020) 5683.
- [9] F.G. Ahsaie, G. Pazuki, T.E. Sintra, P. Carvalho, S.P.M. Ventura, Study of the partition of sodium diclofenac and norfloxacin in aqueous two-phase systems based on copolymers and dextran, *Fluid Phase Equilib.*, 530 (2021) 112868.

Г. Научни радови и саопштења публиковани из резултата дисертације

Кандидаткиња је из резултата докторске дисертације објавила научна 2 рада, од тога 1 рад у међународном часопису изузетних вредности (M21a) и 1 рад у врхунском међународном часопису (M21), као и 1 саопштење са међународног скупа штампаног у целини (M33) и 1 саопштење са међународног скупа штампаног у изводу (M34).

Рад у међународном часопису изузетних вредности (M21a)

1. **Sladana Marić**, Ana Jocić, Aleksandar Krstić, Miloš Momčilović, Ljubiša Ignjatović, Aleksandra Dimitrijević, *Poloxamer-based aqueous biphasic systems in designing an integrated extraction platform for the valorization of pharmaceutical waste*, *Separation and Purification Technology*, 2021, 275, 119101. IF(2021): 9,134.

Рад у врхунским међународним часописима (M21)

1. Aleksandra Dimitrijević, Ana Paula M. Tavares, Ana Jocić, **Sladana Marić**, Tatjana Trtić-Petrović, Slobodan Gadžurić, Mara G.Freire, *Aqueous biphasic systems comprising copolymers and*

cholinium-based salts or ionic liquids: Insights on the mechanisms responsible for their creation, Separation and Purification Technology, 2020, 248, 117050. IF(2020): 7,312.

Саопштења са међународног скупа штампана у целини (M33)

1. **Sladana Marić**, Ana Jocić, Aleksandra Dimitrijević, *Isolation of acetaminophen from ionic liquid rich-phase of the aqueous biphasic system*, 15th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry “PHYSICAL CHEMISTRY 2021”, September 20-24, 2021, Virtual Meeting, Proceedings Volume II: 600-603

Саопштење са међународног скупа штампаног у изводу (M34)

1. **Marić S.**, Jocić A., Dimitrijević A., *Aqueous biphasic systems as pre-treatment procedure for determination of pharmaceutical compounds*, DISC2022 – 2nd DIFENEW International Student Conference, 6th December 2022, Novi Sad, Serbia, Online event, Book of Abstracts: 49. ISBN 978-86-6022-543-8

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају непрограма „iThenticate“ којим је извршена провера оригиналности докторске дисертација под називом „**Примена водених двофазних система са јонским течностима и триблок кополимерима за издвајање стабилних активних супстанци из одабраних аналгетских формулација**“ установљено је да количина подударња текста (similarity index) износи 12 %. Наведени степен подударности последица је употребе термина и фраза типичних за област у коју спада ова дисертација, навођења цитата, личних имена, као и претходно публикованих резултата докторандкињиних истраживања, који су проистекли из њене дисертације што је у складу са чланом 9. поменутог Правилника (укупно 9%). На основу свега изнетог, Комисија је утврдила да је докторска дисертација кандидаткиње Слађане С. Марић оригинална као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак комисије

На основу изложеног може се закључити да резултати кандидаткиње Слађане С. Марић представљају оригиналан и значајан научни допринос у области физичке хемије, посебно у ужој научној области Физичка хемија - Контрола и заштита животне средине. Део резултата докторске дисертације кандидаткиње публикован је у научним часописима и то у једном раду у међународном часопису изузетних вредности (категорија M21a) и једном раду у врхунском међународном часопису (категорија M21), као и у једном саопштењу са међународног скупа штампаног у целини (M33) и једном саопштењу са међународног скупа штампаног у изводу (M34). У складу са наведеним, Комисија сматра да кандидаткиња испуњава све услове за прихватање завршене докторске дисертације прописане од стране Универзитета у Београду и услове дефинисане Правилником о изради и оцени докторске дисертације на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду.

На основу изложеног, Комисија позитивно оцењује дисертацију мастера физикохемичара Слађане С. Марић под називом: „**Примена водених двофазних система са јонским течностима и триблок кополимерима за издвајање стабилних активних супстанци из одабраних аналгетских формулација**“ и предлаже Наставно – научном већу Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду да прихвати ову оцену Комисије, чиме би били испуњени сви услови за одобрење јавне одбране докторске дисертације и стицања звања кандидаткиње доктор физичкохемијских наука.

У Београду, 20.01.2023. године

Чланови комисије

др Биљана Шљукић Паунковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Факултет за физичку хемију

др Маја Милојевић-Ракић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Факултет за физичку хемију

др Јелена Милићевић, виши научни сарадник,
,Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке
,Винча“,Институт од националног значаја за Републику Србију