

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
1. Датум и орган који је именовао комисију 15.09.2014. , Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду
2. Састав комисије са знаком 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: 1. Др Марија Сакач, редовни професор, ужа научна област Органска хемија, изабрана у звање 08.11.2007., Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду; 2. Др Јован Поповић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија и токсикологија, изабран у звање 05.07.1999., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 3. Др Ана Себењи, доцент, ужа научна област Фармација (Хемија), изабрана у звање 17.04.2014., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
1. Име, име једног родитеља, презиме: Дејан, Мирослав, Ћирин
2. Датум рођења, општина, држава: 14.08.1982. 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: Физичко-хемијске карактеристике мешовитих мицела соли жучних киселина и нејонских сурфактаната
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Предмет ове дисертације су испитивања физичко-хемијских карактеристика мешовитих мицела соли жучних киселина и нејонских сурфактаната. Испитивани су бинарни системи ањона следећих жучних киселина: деоксихолне,

хиодеоксихолне, хенодеоксихолне, холне, хиохолне, 12-оксолитохолне, 7-оксодеоксихолне и 3,12-диоксо-5 β -холанске киселине са нејонским сурфактантима: Твином 40 и Твином 80.

У **Уводу** је објашњен предмет и значај истраживања ове дисертације. Објашњен је значај сурфактаната у фармацији и медицини. Истакнута је предност меша сурфактаната, односно мешовитих мицела у односу на појединачне сурфактанте тј. мицеле. Објашњен је значај испитивања система који су предмет докторске дисертације, у фармацији и медицини.

У **Општем делу** дисертације су представљене опште особине сурфактаната, као и термодинамички аспекти формирања мицела. Описана је грађа жучних киселина, модели мицела жучних киселина, њихова физиолошка улога, значај у фармацији и образложена потенцијална примена у медицини. У дисертацији су описани и нејонски сурфактанати, са освртом на примену у фармацији и медицини, при чему је посебно истакнут значај полисорбата (Твин сурфактаната). Представљени су модели мешовитих мицела анјона жучних киселина и нејонских сурфактаната, као и одговарајуће теорије које се користе за испитивање постојања интеракција између градивних јединица мешовитих мицела и других физичко-хемијских својстава.

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

У поглављу **Материјал и методе** су набројане супстанце које су употребљене приликом експерименталног рада, као и коришћене експерименталне методе. Наводи се да су за одређивање критичне мицеларне концентрације коришћене две методе: мерења површинског напона и специфичне проводљивости.

У поглављу **Резултати и дискусија**, приказани су резултати експерименталног рада, физичко-хемијске карактеристике испитиваних система, као и дискусија ових резултата. Приказане су вредности критичних мицеларних концентрација (кмк) појединачних сурфактаната и испитиваних система. Вредности кмк испитиваних меша су поређене са вредностима идеалних критичних мицеларних концентрација, по Клинту. На основу овог поређења је утврђено постојање неидеалног понашања меша испитиваних сурфактаната, физичко-хемијске карактеристике мешовитих мицела, односно, који тип интеракција постоји између различитих градивних јединица мешовитих мицела (синергизам или антагонизам). Такође, одређене су вредности интеракционог параметра мешовитих мицела испитиваних система, као и други физичко-хемијски параметри користећи „Regular Solution Theory“. У дискусији резултата су поређене физичко-хемијске карактеристике испитиваних система и објашњена је разлика између физичко-хемијских својстава система који садрже оксо деривате анјона жучних киселина и система у чијем саставу се налазе анјони жучних киселина без оксо група.

Дисертација се завршава поглављем **Закључци** и литературним наводима.

Дисертација садржи 108 страна, 6 поглавља, 11 табела, 33 слике, од чега је 15 графика, 156 литературна цитата.

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 меша 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. Такође, одређена међудејства између сурфактаната могу довести до повећања солубилизационог капацитета, унапређења промоторне активности кроз биолошке мембране, због чега 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 медицини.

У **Општем делу** дисертације су јасно и детаљно представљене опште особине сурфактаната, као и термодинамичке основе формирања њихових сложених агрегата – мицела. Детаљно је описана грађа сурфактаната који су предмет истраживања докторске дисертације и утицај структуре на њихова физичко-хемијска својства. Изнети су резултати актуелних испитивања који указују на потенцијалну примену испитиваних сурфактаната у медицини, као и значај одређивања физичко-хемијских параметара. Модели мешовитих мицела анјона жучних киселина и класичних сурфактаната из претходних студија, који су описани у овом делу дисертације су актуелни и релевантни. Описане су теорије које се најчешће користе за утврђивање физичко-хемијских својстава смеша сурфактаната и мешовитих мицела.

У поглављу **Материјал и методе** су набројане све супстанце које су употребљене приликом експерименталног рада, и наведене адекватне методе физичко-хемијских 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, што је био први циљ дисертације. Добијене вредности су приказане прегледно и јасно. Вредности cmc испитиваних система су упоређене са вредностима идеалних cmc рачунатих по Клинту, и продискутоване на одговарајући начин.

Израчунате су вредности интеракционих параметара испитиваних система на основу „Regular solution Theory“, и прегледно приказане, што је био други циљ дисертације. Поред тога израчунати су и други физичко-хемијски параметри, испитиваних система, што је допринело потпунијем објашењу физичко-хемијских својстава мешовитих мицела.

Упоређена су физичко-хемијска својства испитиваних система, односно, мешовитих мицела, што је био трећи циљ дисертације. У дискусији резултата је јасно истакнута и објашњена разлика између интеракција у системима који садрже оксо деривате анјона жучних киселина и система у чијем саставу се налазе анјони жучних киселина без оксо група, користећи Клинтову теорију и „Regular solution Theory“. Такође је објашњена и разлика у стабилности мешовитих мицела.

У сврху објашњења, тј. дискусије резултата коришћене су слике, које су допринеле јасном и свеобухватном разумевању резултата.

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, Ćirin D. Mixed micelles of sodium salts of bile acids and Tween 40: Effect of the steroid skeleton on the coefficient of interaction in mixed micelles. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 2012;51:14722–8. [M21]
2. Poša M, Ćirin D, Krstonošić V. Physico-chemical properties of bile salt – Tween 80 mixed micelles in the viewpoint of regular solution theory. *Chemical Engineering Science* 2013;98:195-202. [M21]

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Смеше анјона жучних киселина са Твином 40 и Твином 80 имају знатно ниже критичне мицеларне концентрације од појединачних анјона жучних киселина, и ближе су кмк вредностима нејонских сурфактанта.

Утврђено је да експериментално одређене кмк вредности система са Твином 40 имају ниже вредности од идеалних, што значи да у овим системима постоји синергизам. Смеше анјона жучних киселина и Твина 80 имају углавном веће кмк вредности од идеалних, што значи да у системима са Твином 80 углавном постоји антагонизам.

У системима анјона жучних киселина и Твина 40 вредност интеракционог параметра има негативне вредности за све испитиване молске уделе нејонског сурфактанта, што указује на постојање синергизма у испитиваним системима.

У системима анјона жучних киселина и Твина 80 вредност интеракционог параметра има углавном позитивне вредности за испитиване молске уделе нејонског сурфактанта. Негативне вредности су добијене само у системима анјона жучних киселина без оксо група, при мањим молским уделима Твина 80.

Утврђено је да системи Твина 40 и анјона жучних киселина који садрже једну или више оксо група имају већи синергизам од система који садрже анјоне жучних киселина без атома кисеоника везаног за стероидни скелет двоструком везом. Због тога се јавља већа стабилизација при формирању мешовитих мицела грађених од оксо деривата анјона жучних киселина.

У мешовитим мицелама Твина 80 и анјона жучних киселина које садрже оксо групе постоји слабији синергизам, односно, постоји већи антагонизам, него у системима са анјонима жучних киселина, које не садрже оксо групе. Формирање мешовитих мицела Твина 80 и анјона оксо деривата 5 β -холанске киселине не доводи до повећане стабилизације у односу на мицеле грађене од анјона жучних киселина без оксо групе.

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.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.

Дисертација садржи све битне елементе потребне за овакву врсту научног рада. 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 представљају значајно физичко-хемијско својство испитиваних система, чије је познавање неопходно при развоју фармацеутских формулација. Такође, добијене вредности физичко-хемијских параметара испитиваних мицела и дискусија ових резултата пружају значајан допринос у развоју нових фармацеутских формулација и развоју нових смеша сурфактаната са што пожељнијим својствима за примену у медицини. Нису уочени недостаци дисертације.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
Комисија предлаже да се докторска дисертација под називом „Физичко-хемијске карактеристике мешовитих мицела соли жучних киселина и нејонских сурфактаната“, кандидата Ћирин Дејана прихвати, а кандидату одобри одбрана.

датум: 14.11.2014.

КОМИСИЈА

др Марија Сакач, редовни професор

др Јован Поповић, редовни професор

др Ана Себењи, доцент