

Број: 020-3/51  
18. III 2011.

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
ТЕХНОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

ОБРАЗАЦ - 11

Број досије: \_\_\_\_\_

**ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
Мр Светлана Милошевић

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
1.	Датум и орган који је именовео комисију <b>28.01.2011.</b> <b>Наставно-научно веће Технолошког факултета, Универзитета у Новом Саду</b>
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"> <li><b>Проф. др Жика Лепојевић, Фармацеутске технологије, 2004., Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду, ментор</b></li> <li><b>Проф. др Зоран Зековић, Фармацеутске технологије, 2009., Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду, председник</b></li> <li><b>Проф. др Влада Вељковић, Хемијско и биохемијско инжењерство, 1995., Технолошки факултет, Лековац, Универзитет у Нишу, члан</b></li> <li><b>Проф. др Стеван Попов, Биотехнологија, 2007., Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду, члан</b></li> </ol>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1.	Име, име једног родитеља, презиме: <b>Светлана Глиша Милошевић</b>
2.	Датум рођења, општина, република: <b>16.11.1955., Банатско Карађорђево, Житиште, Војводина, Србија</b>
3.	Датум одбране, место и назив магистарске тезе: <b>06.09. 1991. Универзитет у Новом Саду</b> <b>Испитивање реолошких особина скробно-желатинских гела</b>
4.	Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: <b>Примењена хемија</b>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
<b>Екстракција гинка (<i>Ginkgo biloba</i> L.) угљеник (IV)-оксидом под притиском</b>	
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Навести кратак садржај са назнаком броја страна поглавља, слика, шема, графикона и сл. Докторска дисертација мр Светлана Милошевић изложена је на 126 страна, садржи 47 табела, 53 слике и списак литературе са 99 навода. Дисертација је прегледно изложена у шест делова и то: Увод, Општи део, Наши радови, Експериментални део, Закључак, Литература.	

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **уводном** делу докторске дисертације су на концизан начин изложени концепција, значај и циљеви докторске дисертације. Постављен је задатак да се изолује и одреди садржај етарског уља у лишћу гинка (*Ginkgo biloba* L.), испита екстракција применом смеше алкохол-вода као екстрагенса, при чему је вариран проценат етанола у екстрагенсу. Испитан је утицај степена уситњености дроге на принос екстракције, као и кинетика екстракције. Коришћењем наведеног реагенса, примењујући поступак вишеступне противструјне екстракције, и алкохола концентрације 40% као екстрагенса добијен је течни екстракт (*Extracta fluida*) који служи као полазни екстракт добијање сувог екстракта (*Extracta sicca*), при чему није билопотребно вршити повећање концентрације сувог остатка у екстракту, већ је добијени екстракт поседовао релативно погодну концентрацију сувог остатка (17,06%). Применом сушнице са распршивањем (spray dryer) директно је добијен сув екстракт, при одређеним параметрима сушења (улазна температура 125°C, излазна температура 80-90°C, проток екстрагенса 2 l/h. Овако добијени суви екстракт служи за израду медицинских средстава, у различитим фармацеутским облицима.

Пошто је за екстракцију примењен аcohol одређене концентрације, добијени екстракт садржи како претежно липофилне компоненте (етарско уље) тако и претежно хидрофилне компоненте (на пример фенолна једињења, флавоноиди и др.). Познато је да секундарни метаболити-флавоноиди односно полифенолна једињења имају изразито антиоксидативно деловање. Овакви екстракти са повољним садржајем ових секундарних метаболита имају све ширу примену у фармацији, прехранбеној и козметичкој индустрији.

Посебну пажњу заслужују екстракти добијени применом гасова на температурама нижим од критичне температуре, и притисцима нешто изнад или испод критичног притиска (течни односно субкритични флуид) и на притисцима и температури изнад критичних вредности (наткритични флуид). Најширу примену има наткритични угљендиоксид првенствено због релативно ниских вредности критичног притиска и температуре ( $p_k=73,8 \text{ bar}$  и  $t_k=31,1^\circ\text{C}$ ).

Испитиван је утицај степена уситњености дроге, протока растварача, притиска, температуре примењујући изотермни и изобарни поступак екстракције. Одређивана је вредност параметара брзе (b) и споре екстракције (k) као параметара кинетичког понашања екстракције.

Проучавање екстракције лишћа гинка спроведено је испитивањем кинетике екстракције при чему је одређиван принос екстрактивних материја. На основу резултата испитивања кинетике екстракције извршено је моделовање екстракционог система гинко (лишће) – угљен (IV)-оксид под притиском, примењујући модел једначине описане у литератури.

У поглављу **Општи део** дат је преглед класичних поступака екстракције, дестилација воденом паром и екстракција органским растварачима, и савременог поступка екстракције гасовима под притиском. Наведене су предности и мане прва два поступка, и истакнут значај трећег, који представља добру алтернативу претходна два поступка. Посебно су описани општи принципи и поступци екстракције лековитог и ароматичног биља угљендиоксидом у наткритичном стању. На крају овог дела описана је биљна врста гинко (*Ginkgo biloba* L.). Наведен је хемијски састав лишћа ове биљне врсте, које је коришћено у испитивањима као дрога, као и његова употреба у савременој медицини.

Поглавље **Наши радови** у коме су презентовани резултати и дискусија резултата подељено је у неколико подпоглавља у којима је описано изоловање и одређивање

садржаја етарског уља, операција чврсто-течне екстракције лишћа гинка применом смеше алкохол-вода (различите концентрације алкохола у смеси) у зависности од степена уситњености дроге, екстракција лишћа течним угљендиоксидом (изотермни и изобарни поступак), екстракција наткритичним угљендиоксидом (изотермни и изобарни поступак) и моделовање екстракционог система гинко (лишће)- угљеник (IV)-оксид под притиско, одређивање најповољнијих услова екстракције методом одзивне површине.

*Иzolовање и одређивање садржаја етарског уља.* Етарско уље из дроге је изоловано дестилацијом помоћу водене паре применом семипрепаративне апаратуре, а његов садржај је одређен у лабораторији применом наставка за дестилацију, кога прописује немачка фармакопеја (DAB-8). Садржај етарског уља у дроги износи 0,0083%.

*Екстракција система гинко (лишће) – етанол.* У овом делу је одређивана вредност коефицијента брзе (b) и споре екстракције (k) као параметра кинетичког понашања екстракције. Применом поступка вишеступне противструјне екстракције у пет ступњева добијен је течни екстракт приближног односа 1:1 са високим садржајем екстрактивних материја 17,06 % (m/m) из кога је добијен суви екстракт са релативно високим садржајем укупних флавоноида срачунатих на рутин. Можемо очекивати да један овакав производ има одговарајуће антиоксидативно деловање, те се као медицинско средство успешно може укључити у различите фармацеутске облике, за различите примене.

*Екстракција система гинко (лишће)-угљеник (IV) - оксидом под притиском*

Коришћењем угљендиоксида у субкритичном и наткритичном стању применом изотермног и изобарног поступка, добијени су CO<sub>2</sub> екстракти у којима је одређен садржај етарског уља дестилацијом помоћу водене паре.

*Екстракција система гинко (лишће) –течни угљеник (IV) -оксид (изотермни и изобарни поступак).* Изотермни поступак екстракције гинка спроведен је на различитим температурама (15°, 20° и 25°C) и притисцима (80, 130, 180 и 230 bar). Закључено је да се највећи принос екстракције (g/100 g дроге) остварује на притиску од 230 bar у свим случајевима изотермног поступка, што је у сагласности са чињеницом да са повећањем притиска расте густина угљендиоксида односно расте моћ растварања флуида, тј. повећава се растворљивост компонената у екстрагенсу. Испитивања утицаја температуре на принос екстракције при константном притиску (изобарни поступак) показала су да се приноси екстракције, при промени температуре (15°, 20°, 25°C), разликују и у појединим случајевима су супротни од чињенице да се са порастом температуре смањује густина флуида. Како растворљивост супстанци зависи углавном од равнотеже између густине флуида и напона паре растворене супстанце, а обе зависе од притиска и температуре, при повећању температуре густина флуида опада, међутим напон паре растворене супстанце расте, тако да растворљивост растворене супстанце може да се повећава, остаје иста или се смањује са повећањем температуре, зависно шта је доминантније густина растварача или напон паре растворене супстанце.

При одређивању садржаја етарског уља у CO<sub>2</sub> екстрактима генерално се може закључити да садржај етарског уља у екстрактима опада са порастом притиска, што је разумљиво јер се повећава принос CO<sub>2</sub> екстракта односно екстрахују се и восковим смоле масно уље. Највећи садржај етарског уља је нађен у екстрактима добијеним при притиску од 80 bar и температури 15°C (11,59%, m/m) што је знатно виши принос у односу на принос који је остварен при притиску од 230 bar и истој температури (5,31%, m/m).

Сличан закључак може да се изведе и у погледу садржаја етарског уља у екстрактима добијеним на температурама 20°C и 25°C. Принос етарског уља у добијеним екстрактима опада са порастом температуре екстракције што је у сагласности са густином екстрагенса.

*Екстракција система гинко (лишће) – наткритични угљендиоксид (изотермни и изобарни поступак).* Посебну могућност екстракције пружа угљендиоксид у наткритичном стању. Извршена је екстракција дроге при различитим притисцима (100, 140, 180 bar) и температурама (40°, 50°, 60°C). Из резултата се закључује да са повишењем притиска екстракције на константној температури, као и у случају екстракције течним угљендиоксидом, расте принос екстракције, у сва три испитивана случаја изотермног поступка. Највећи принос екстракције остварен је при изотермном поступку на температури 60°C. При нижим притисцима (100, 140 bar) принос екстракције је нижи на температури од 50°C, у односу на принос остварен на температури од 40°C, што је у сагласности са променама густине односно моћи растварања флуида са повишењем температуре.

Код изобарног поступка при нижим притисцима (100, 140 bar) и на температурама 40°C односно 50°C, принос екстракције опада са повишењем температуре, да би при вишем притиску (180 bar) и температури 60°C принос екстракције био знатно већи. И у овом случају напон паре растворене супстанце има одређени утицај на принос екстракције.

Принос етарских уља, издвојених из CO<sub>2</sub> екстраката добијених екстракцијом наткритичним угљендиоксидом при изотермном поступку на 40°C, је у распону од 2,67% до 21,72 %, при температури од 50°C је 3,91% до 11,23%, а при температури 60°C од 1,57% до 13,41%, значи да CO<sub>2</sub> - екстракти добијени при изотермном поступку на температури од 40°C имају највећи садржај етарског уља. Подешавањем одговарајућег притиска могу да се добију екстракти наткритичним угљендиоксидом са максималним садржајем етарског уља. Такви екстракти могу да нађу примену у фармацеутској и прехрамбеној индустрији.

На основу испитивања кинетике екстракције система лишће гинка - наткритични угљендиоксид извршено је моделовање екстракционог система коришћењем модела описаним у литератури (Naik, Revrchon-Sesti Osseo, Sovová). Закључено је да испитивани модели релативно добро фитују експерименталне резултате приноса екстракције. За утврђивање најповољнијих услова екстракције (притисак, температура, време екстракције) примењен је метод одзивне површине.

У **Експерименталном делу** прегледно и детаљно су изложени примењени поступци екстракције и поступци одређивања фармаколошки активних секундарних метаболита што даје могућност репродукције остварених резултата. У овом делу прегледно и детаљно су описани сви поступци, специфична апаратура и техника рада примењени у експерименталном раду на решавању комплексне проблематике ове дисертације.

У поглављу **Закључак** сумирани су резултати екстракције гинка (лишће) остварени у докторској дисертацији.

**VI** Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

1. S. Milošević, Ž. Lepojević, Z. Zeković, S. Vidović: „Determination of extraction conditions of *Ginkgo biloba* L. leaves by supercritical CO<sub>2</sub> using response surface methodology (RSM)“, *Hemijska industrija* 2011, [doi:10.2298/HEMIND101214010M](https://doi.org/10.2298/HEMIND101214010M)

**Kategorija: SCI Chemical engineering, 117/126 (IF 0,117) - M23**

2. S. Vidović, I. Mujić, Z. Zeković, Ž. Lepojević, S. Milošević, S. Jokić: „Extraction of fatty acid from *Boletus edulis* by subcritical and supercritical carbon dioxide, Journal of the American Oil Chemists Society, 2011, doi: 10.1007/s1746-011-1771-5,

**Kategorija: SCI Food Science and Technology, 31/118 (IF 1.803) - M21**

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Гинко (лишће) као и његови виши облици прераде (екстракти) све више налазе примену у медицинским средствима и то као главна компонента или у смеси са другим компонентама у одређеном фармацеутском облику.

Резултати испитивања чврсто-течне екстракције гинка (лишће) применом смеше алкохол вода као екстрагенса и поступка вишеступне противструјне екстракције (5 ступњева) омогућују добијање готових екстраката *Extracta fluida* или добијање сувих екстраката *Extracta sicca* као главне или помоћне активне супстанце у одређеном фармацеутском облику. Пошто произведени екстракти имају повољан састав поготово секундарних метаболита, фенола и флавоноида у првом реду, треба очекивати да овакви производи нађу своје место у фармацеутској и прехранбеној индустрији као антиоксидативна средства.

Посебно треба истаћи да екстракти добијени угљеник (IV)-оксидом под притиском, а пре свега, наткритичним CO<sub>2</sub> представљају високо вредне производе који налазе све већу и већу примену у фармацеутској, прехранбеној и козметичкој индустрији. Може се рећи да резултати остварени у овој докторској дисертацији поред академског значаја имају и неоспоран практичан значај. С обзиром да се угљендиоксидом под притиском добијају CO<sub>2</sub> екстракти са претежно неполарним једињењима, јер је и сам екстрагенс неполаран, посебно место заузимају поступци екстракције где се примењује угљендиоксид под притиском уз додатак косолвената (вода, етанол и др.). На овај начин се постиже значајна валоризација дроге и значајно квалитетнији састав добијених екстраката, што није био предмет овог истраживања.

Прегледом научне и стручне литературе уочава се да се у последњих десет година појављује све већи број радова који третирају проблематику екстракције лишће гинка ради добијања производа више фазе прераде (екстракти) и др. Посебно на интезитету добијају радови у којима се примењују савремени поступци екстракције.

## VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА НАПОМЕНА:

Резултати до којих је кандидат дошао у току израде своје докторске дисертације у погледу редоследа приказивања следе логичну целину из којих се изводе логични закључци. Резултати екстракције лишће гинка су прегледно дати у табелама, и јасно приказани на сликама са свим подацима неопходним за правилно и прецизно тумачење добијених резултата.

У поглављу Наши радови у преамбулама поглавља кандидат је исцрпно навео резултате из литературе, који се тичу проблематике екстракције конкретног биљног материјала.

<p><b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>  <b>НАПОМЕНА:</b> Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме  Приказ остварених резултата у докторској дисертацији је извршен у складу са образложењем наведеним у пријави докторске дисертације.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе  Дисертација садржи све битне елементе научног рада.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци  Резултати остварени на проучавању екстракције лишћа гинка (<i>Ginkgo biloba</i>) класичним и сваременим екстрагентима представљају оригинални допринос науци, поготову завршни део приказивања резултата који се односе на моделовање екстракционог система.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Недостаци дисертације нису уочени.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p> <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</li> <li>- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни, односно измени) или</li> <li>- да се докторска дисертација одбија</li> </ul>
<p><b>На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже да се докторска дисертација мр Светлане Милошевић под насловом “Екстракција гинка (<i>Ginkgo biloba</i> L.) угљеник (IV)-оксидом под притиском“ прихвати, а кандидату одобри одбрана.</b></p>

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Технолошки факултет

Технолошки факултет, Ун

Технолошки факултет,

Технолошки факул