

**NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 27.02.2014. godine, određeni smo za članove Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom:

Difuzija polifenolnih jedinjenja iz mikročestica dobijenih različitim tehnikama inkapsulacije

koju je predložila Radoslava Pravilović, dipl. inž. Na osnovu pregleda dokumentacije koju je dostavio kandidat Komisija podnosi sledeći

I Z V E Š T A J

1. PODACI O KANDIDATU

1.1. Biografski podaci

Radoslava N. Pravilović (rođena Stojanović) rođena je 17.03.1982. godine u Smederevu. Osnovnu školu „Dr Jovan Cvijić“ završila je u Smederevu, kao i Gimnaziju, a za uspehe tokom školovanja nagrađena je Vukovom diplomom. Studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu započela je školske 2001/2002. godine, a diplomirala je na smeru Hemijsko inženjerstvo 2006. godine sa prosečnom ocenom 9.22. Diplomski rad pod nazivom “Određivanje otpora prenosu mase pri difuziji lidokain-hidrohlorida iz mikročestica” odbranila je sa ocenom 10.00.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Školske 2006/2007. godine upisala je doktorske studije na smeru Biohemijsko inženjerstvo pod mentorstvom dr Branka Bugarskog, red. prof, i položila sve ispite predviđene planom i programom doktorskih studija sa prosečnom ocenom 10.00, uključujući i završni ispit.

Predmet	ESPB	Ocena
1. Odabrana poglavlja matematičke analize	5	10
2. Hemijska kinetika	5	10
3. Fenomeni prenosa	5	10
4. Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	5	10
5. Specijalna poglavlja prenosa mase	4	10
6. Polimerni biomaterijali	4	10
7. Odabrana poglavlja instrumentalne analize	7	10

8. Biorektorski sistemi sa imobilisanim biokatalizatorima	6	10
9. Analiza rada i projektovanje višefaznih hemijskih reaktora	5	10
10. Završni ispit	30	10

Od januara 2007. do februara 2011. godine bila je stipendista Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije u okviru projekta osnovnih istraživanja pod nazivom "Interakcija imobilisanih ćelija, tkiva i biološki aktivnih molekula u biorektorskim sistemima", ev. Broj 142075. Od 01.02.2011. godine je zaposlena na Tehnološko-metalurškom fakultetu na projektu Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije, ev. Broj III46010, pod nazivom „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenata hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti“.

Angažovana je u nastavi u izvođenju računskih vežbi iz predmeta „Osnovi automatskog upravljanja procesima“ školske 2007/2008, 2008/2009, 2009/2010, 2010/2011. i 2013/2014. god, „Automatsko upravljanje procesima“ 2008/2009.god, „Modelovanje i simulacija procesa“ 2010/2011. god. i 2013/2014. god. i u izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta „Tehnološke operacije“ 2008/2009. i 2009/2010. god. pri katedri za Hemijsko inženjerstvo TMF-a.

Radoslava Pravilović je obučena za rad na računaru uz poznavanje programskih paketa "MatLab" i "COMSOL Multiphysics".

Autor je tri (3) rada u međunarodnim časopisima (oznaka M20: 1 rad M21, 1 rad M22 i 1 rad M23), i koautor je dva (2) rada u međunarodnim časopisima (oznaka grupe M20: 1 rad M21 i 1 rad M23) i 14 saopštenja na domaćim i međunarodnim skupovima (8 radova M33, 3 rada M34 i 3 rada M64).

Objavljeni naučni radovi i saopštenja:

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu M21

1. **Stojanović R.**, Belščak-Cvitanović A., Manojlović V., Komes D., Nedović V., Bugarski B.: *Encapsulation of thyme (Thymus serpyllum L.) aqueous extract in calcium alginate beads*, - Journal of the Science of Food and Agriculture, Vol 92, No 3, 2012, pp. 685-696, *IF(2012)=1.36* (ISSN 0022-5142).
2. Belščak-Cvitanović A., **Stojanović R.**, Manojlović V., Komes D., Juranović-Cindrić I., Nedović V., Bugarski B.: *Encapsulation of polyphenolic antioxidants from medicinal plant extracts in alginate-chitosan system enhanced with ascorbic acid by electrostatic extrusion*, - Food Research International, Vo 44, No 4, 2011, pp. 1094-1101, *IF(2011)=2.416* (ISSN 0963-9969).

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu M22

3. **Stojanović R.**, Ilić V., Manojlović V., Bugarski D., Dević M., Bugarski B.: *Isolation of Hemoglobin from Bovine Erythrocytes by Controlled Hemolysis in the Membrane Bioreactor*, - Applied Biochemistry and Biotechnology, Vol 166, No 6, 2012, pp. 1491-1506, *IF(2012)=1.879* (ISSN 0273-2289).

Rad u međunarodnom časopisu M23

4. Pjanović R., **Stojanović R.**, Šajber M., Veljković J., Bošković – Vragolović N., Pejanović S.: *Diffusion of Lidocaine Hydrochloride From Lipid Microparticles*, - Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly, Vol 15, No 1, 2009, str. 33-35, *IF(2010)=0.580* (ISSN 1451-9372).
5. **Pravilović R.**, Mojsilović S., Kostić I., Ilić V., Bugarski D., Manojlović V., Bugarski B., *Optimizacija procesa izolovanja hemoglobina iz goveđih eritrocita kontrolisanom hemolizom*, - Hemijska industrija, Vol 66, No 4, 2012, str. 519-529, *IF(2012)=0.463* (ISSN 0367-598X).

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini M33

6. Kostić I., Ilić V., Mojsilović S., **Pravilović R.**, Bugarski B.: *Morfološka i biohemijska karakterizacija membrana eritrocita dobijenih iz otpadne klanične krvi*, - III Međunarodni kongres „Inženjerstvo, ekologija i materijali u procesnoj industriji, Jahorina 2013., pp. 153-166 (ISBN 978-99955-81-11-4).
7. Belščak-Cvitanović A., Đorđević V., Komes D., **Stojanović R.**, Bušić A., Ljubičić I., Nedović V., Bugarski B., *Encapsulation and release profiles of caffeine from microparticles*, - Book of Full Papers of the 6th Central European Congress on Food, Novi Sad 2012, pp. 1040-1045 (ISBN 978-86-7994-027-8).
8. Kostić I., **Stojanović R.**, Ilić V., Zarić M., Đorđević V., Bugarski B.: *Development of a heme iron feed supplement for prevention and therapy of anemia in domestic animals*, - Book of Full Papers of the 6th Central European Congress on Food, Novi Sad 2012, pp. 1639-1644 (ISBN 978-86-7994-027-8).
9. Belščak-Cvitanović A., **Stojanović R.**, Manojlović V., Komes D., Nedović V., Bugarski B.: *Comparative analysis of different alginate-based immobilization systems for encapsulation of polyphenolic antioxidants from red raspberry leaves (Rubus idaeus L.) by electrostatic extrusion*, - Proceedings of the 7th International Congress of Food Technologists, Biotechnologists and Nutritionists, Opatija 2011., pp. 100-105 (ISBN 978-953-99725-4-5).
10. Manojlović V., **Stojanović R.**, Belščak-Cvitanović A., Komes D., Nedović V., Bugarski B.: *Encapsulation of thyme (Thymus serpyllum L.) aqueous extract in Ca-alginate microbeads*, - Proceedings of the XVIII International Conference on Bioencapsulation, Porto 2010., pp. 81-82.
11. Belščak-Cvitanović A., **Stojanović R.**, Dujmić F., Horžić D., Manojlović V., Komes D., Nedović V., Bugarski B.: *Encapsulation of polyphenols from Rubus idaeus L. leaves extract by electrostatic extrusion*, - Book of Full Papers of the 5th Central European Congress on Food, Bratislava 2010., pp. 7-13 (ISBN 978-80-89088-89).
12. Bugarski B., Pajic-Lijakovic I., Manojlovic V., Bugarski D., **Stojanovic R.**, Nedovic V., Plavsic M.: *Viral stress – A key control parameter for immobilized hybridoma cells*, - XVIIth International Conference on Bioencapsulation, Groningen 2009., pp. 278-279.
13. Manojlović V., **Stojanović R.**, Agouridis N., Bugarski B., Leskošek-Čukalović I., Kanellaki M., Nedović V.: *Immobilized yeast in PVA/alginate beads aimed for beer production*, - Proceedings of the 20th Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid 2008. (ISSN 978-953-6207-88-6).

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu M34

14. Manojlović V., **Stojanović R.**, Rajić N., Đonlagić J., Nedović V., Bugarski B.: *Encapsulation of a flavour compound in alginate microparticles*, - Proceedings of COST865 Spring Workshop on Bioencapsulation Sciences to Applications, Ljubljana 2008., pp. 14.
15. Milanović J., **Stojanović R.**, Lević S., Samardžić D., Zuidam K.-J., Bugarski B.: *Production of Carnauba wax microbeads by melt dispersion technique*, - Proceedings of COST865 Spring Workshop on Bioencapsulation Sciences to Applications, Ljubljana, 2008., pp. 14.
16. Bugarski B., Milanović J., Lević S., **Stojanović R.**, Manojlović V., Nedović V.: *Carnauba wax as a carrier for aroma encapsulation*, - XVI International Conference on Bioencapsulation, Dublin 2008., P53, pp. 1-4.

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu M64

17. Isailović B., Kostić I., Trifković K., **Stojanović R.**, Zarić M., Đorđević V., Bugarski B.: *Difuzija resveratrola iz lipidnih mikročestica dobijenih različitim tehnikama*, - Prvi kongres mladih hemičara Srbije, Beograd 2012., str. 115-119.
18. Radunović V., **Stojanović R.**, Bošković-Vragolović N., Garić-Grulović R., Bugarski B., Pjanović R.: *Uticaj sastava membrane na brzinu otpuštanja polifenola iz lipozoma*, - L savetovanje Srpskog hemijskog društva: 50th SCS Meeting, Book of abstracts, Beograd 2012., str. 51. (ISBN 978-86-7132-049-8).
19. Pjanović R., **Stojanović R.**, Šajber M., Veljković J., Bošković-Vragolović N., Pejanović S.: *Difuzija lidokain-hidrohlorida iz lipidnih mikročestica*, - Naučno-stručni skup: Čistije tehnologije i novi materijali - put u održivi razvoj, Knjiga izvoda radova, Beograd 2008., str. 33.

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i pokazanih rezultata tokom poslediplomskih studija i u okviru naučno-istraživačkog rada na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, III46010 (2011-2014), Radoslava Pravilović, dipl. inženjer tehnologije, pokazala je sklonost i izrazitu sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. Takođe, tema doktorske disertacije pripada oblasti iz koje je kandidat autor jednog i koautor dva naučna rada štampana u međunarodnim časopisima i koautor 5 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima, što ukazuje na to da je kandidat vrlo kompetentan za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA

Predmet predložene doktorske disertacije je ispitivanje difuzije polifenolnih jedinjenja iz različitih mikročestičnih sistema. U ovom radu će vođeni ekstrakti različitih biljaka (majčina dušica, glog, maslina, stolisnik, kopriva, malina) biti inkapsulirani u mikročestice na bazi: (1) hidrogelova i (2) fosfolipida. Antioksidansi, posebno polifenoli, imaju niz pozitivnih efekata na ljudsko zdravlje, te je sve veća potreba za prirodnim izvorima antioksidanasa. Polifenoli se nalaze u čokoladi, vinu, pivu, voću, ali se u organizam unose najviše konzumacijom čaja. Međutim, polifenoli imaju neprijatan, gorak ukus, te se kroz hranu i piće ne unose u

dovoljnim količinama. Inkapsulacijom se maskira ukus polifenola i istovremeno se oni prevode iz tečnih ekstrakata u čvrste formulacije, koje se onda mogu koristiti kao aditivi u prehrambenim proizvodima. Od posebnog je interesa dobiti formulacije koje sadrže smeše polifenola upravo takvog sastava kakvog su biljni ekstrakti, jer se određeni pozitivni efekti na ljudsko zdravlje mogu postići samo sinergističkim dejstvom polifenolnih jedinjenja. Generalno, inkapsulacija predstavlja proces obavljanja neke supstance zaštitnim omotačem ili njeno smeštanje unutar strukture određenog nosača. U ovom radu će biti ispitane dve vrste mikročestica sa inkapsuliranim polifenolima: 1) na bazi hidrogelova, kao što su alginat i hitozan i 2) lipozomi, čija je membrana izgrađena od fosfolipida.

Osnovni cilj ove disertacije je da se utvrdi u kojoj meri inkapsulacija polifenola usporava prenos mase. Potrebno je odrediti otpore prenosu mase koji se javljaju zbog prisustva membrane, odn. nosača pri otpuštanju polifenola iz mikročestica u vodeni medijum. Hidrogel mikročestice (alginat i alginat-hitozan) će biti dobijene metodom elektrostatičke ekstruzije, koja omogućuje kontrolisanu proizvodnju mikročestica željenih dimenzija. Za dobijanje lipozoma će biti korišćena prolipozomna metoda, koja je jednostavna i brza, te posebno pogodna za primenu u prehrambenoj tehnologiji. Dobijene mikročestice sa inkapsuliranim ekstraktima čaja će biti ispitane sa aspekta stepena inkapsulacije, veličine i uniformnosti čestica, morfoloških karakteristika, i interakcija koje se javljaju između aktivnih komponenata ekstrakata i nosača. Franz-ova difuzioná ćelija će biti korišćena za praćenje kinetike otpuštanja polifenola i određivanje koeficijenata difuzije i otpora koji se javljaju pri difuziji kroz matricu gela, odn. kroz fosfolipidnu mebranu. Takođe, bitan parametar za opravdanost inkapsulacije je i antioksidativna aktivnost polifenolnih jedinjenja. Tako je jedan od ciljeva rada utvrđivanje očuvanosti antioksidativne aktivnosti polifenola pri inkapsulaciji. Da bi se dobile mikročestice koje su stabilne u dužem vremenskom periodu potrebno je optimizovati proces sušenja. U tu svrhu će posebno biti ispitano koliko punioci (inulin i saharoza) utiču na promene u morfologiji čestica pri sušenju (na vazduhu i pri liofilizaciji).

Poseban deo rada će biti posvećen uticaju sastava membrane lipozoma na brzinu oslobađanja inkapsuliranih polifenola. Biće ispitana mogućnost modifikovanja membrane različitim površinski aktivnim materijama, kao što su: *Tween 20*, *Tween 60*, *Span 20* i *Span 40*, u cilju postizanja kontrolisanog otpuštanja polifenola. Konačno, cilj rada je uporediti različite mikročestične sisteme sa inkapsuliranim polifenolima i odabrati optimalne formulacije koje omogućavaju produženo otpuštanje polifenola.

Poslednjih petnaestak godina objavljeni su rezultati nekih istraživanja koja se sa različitih aspekata bave problematikom inkapsulacije i ispitivanja postojanja produženog oslobađanja polifenolnih jedinjenja. U daljem tekstu navedeni su samo neki od njih, koji su predstavljali osnovu za istraživanja i eksperimente izvedene u okviru izrade ove doktorske disertacije:

1. Muller, R.H., K. Mader, S. Gohla, (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of art, *Europ. J. of Pharm.*, 50, 161-177.
2. C. Sinico, M. Manconi, M. Peppi, F. Lai, D. Valenti, A.Fadda, (2004). Liposomes as carriers for dermal delivery of tretinoin: in vitro evaluation of drug permeation and vesicle-skin interaction, *Journal of controlled release*.
3. M. Müller, S. Mackeben, C. C. Müller-Goymann, (2004). Physicochemical characterisation of liposomes with encapsulated local anaesthetics, *International journal of pharmaceutics*,
4. M. Moldovan, S. E. Leucuta, A. Bakri, (2006). Preparation, *in vitro* release and skin absorption of hydrocortisone acetate from a liposome gel, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 16(2), 127-132.
5. Deladino, L., Anbinder, P.S., Navarro, A.S. and Martino, M.N., (2008). Encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. *Carbohydrate Polymer*, 71:126-134.

6. G.Rusak, D. Komes, S. Likic, D. Horzic, M. Kovac, (2008). Phenolic content and antioxidative capacity of green and white tea extracts depending on extraction conditions and the solvent, *Food Chemistry*, 110 852-858.
7. Vijaya Y, Popouri S. R., Boddu V.M., Krishnaiah, (2008). Modified chitosan and calcium alginate biosorbents for removal of nickel (II) through absorption. *Carbohydrate polymers* 72, 261-271.
8. G.Rusak, D. Komes, Ana Belščak, Karin Kovacevic Ganic, Damir Ivekovic, Damir Karlovic, (2008). The composition of polyphenols and methylxanthines in teas and herbal infusion, *Food Chemistry*, 115 441-448.
9. Handique J.G., Baruah J.B., Polyphenolic compounds: an overview, (2002). Elsevier Science, *Reactive & Functional Polymers*, 52, 163–188.
10. Mukhtar H., Ahmad N., (2000). Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(suppl):1698S-1702S.
11. Chan E-S, Yim Z-H, Phan S-H, Mansa RF and Ravindra P, (2009). Encapsulation of herbal aqueous extract through absorption with Ca-alginate hydrogel beads. *Food Bioprod process* 88(2-3):195-201.
12. Lachman J, Hosnedl V, Pivec V and Orsak M, (1998). Polyphenols in cereals and their positive and negative role in human and animal nutrition, in *Proceedings of the Conference Cereals for Human Health and Preventive Nutrition*, pp 118–125.
13. Ita K.B. et al., (2007). Dermal delivery of selected hydrophilic drugs from elastic liposomes: effect of phospholipid formulation and surfactants, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59, 1215-1222.
14. Tasi L.M. et al., (2003). Microcalorimetric investigation of the interaction of polysorbate surfactants with unilamellar phosphatidylcholines liposomes, Elsevier, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 213, 7-14.

3. POLAZNE HIPOTEZE

Jedinjenja sa antioksidativnim dejstvom deluju tako što vezuju slobodne radikale i usporavaju proces lipidne peroksidacije, pa na taj način sprečavaju kvarenje namirnica i lekova i produžuju im rok upotrebe. Antioksidansi takođe štite i ljudski organizam, odnosno ćelije od slobodnih radikala, a potvrđeno je da ove materije deluje blagotvorno i na neke bolesti srca, krvnih sudova, kod pojedinih virusa i alergija. Oni usporavaju napredak mnogih hroničnih bolesti, pa se samim tim javila sve veća potreba za prirodnim izvorima antioksidanasa. Polifenoli se nalaze u čokoladi, vinu, pivu, jabukama, čaju i nekim drugim namirnicama. Međutim, polifenolna jedinjenja su osetljiva na dejstvo kiseonika, svetlosti i povišene temperature, pa su kao takva podložna prebrzom oslobađanju iz hrane, a poželjno je da ostanu u proizvodu tokom termičke obrade hrane i da se oslobode tek pri njenoj konzumaciji. Osim toga, polifenolna jedinjenja su gorkog ukusa te se svakodnevnom ishranom unose u mnogo manjim dozama od preporučenih. Zbog toga se javila potreba za čvrstim inkapsulatima polifenola kojima će se maskirati njihov ukus, a koji se mogu koristiti kao aditivi za proizvodnju funkcionalnih prehrambenih proizvoda. Osim toga, za primenu polifenola kao lekovitih supstanci u farmaceutskoj industriji, potrebne su formulacije koje će omogućiti kontrolisano otpuštanje u gastro-intestinalnom traktu. Naime, slobodni polifenoli nakon oralne upotrebe imaju kratko vreme boravka u gastro traktu, bivaju slabo apsorbovani i brzo degradirani dejstvom kiselina i enzima u stomaku.

Pregledom aktuelne naučne literature ustanovljeno je da se još uvek traga za adekvatnim formulacijama sa inkapsuliranim polifenolima. Do sada su za inkapsulaciju polifenola korišćene sledeće tehnike: sprej sušenje, koacervacija, molekulska inkluzija i emulzifikacija. Sprej sušenje je najprimenljivija tehnika u industrijskim uslovima. Međutim, osnovni problem

pri sprej-sušenju su visoke temperature kojima su izloženi polifenoli tokom procesiranja, pa dolazi do gubitaka njihove aktivnosti (ulazna temperatura vazduha i preko 160°C). Molekulska inkluzija u ciklodekstrine je pogodna samo za inkapsulaciju hidrofobnih molekula malih molekulskih masa, dakle ne i za polifenole iz vodenih ekstrakata. Koacervacija se generalno smatra skupom metodom, pa se postavlja pitanje ekonomske opravdanosti inkapsulacije nutrijenata. Emulzije mogu da obezbede visok stepen inkapsulacije polifenola, ali efekat zaštite od lipidne peroksidacije u emulzijama varira i zavisi i od polarnosti molekula i od antioksidativnog kapaciteta. Lipozomi se nameću kao jedno od rešenja za kontrolisano otpuštanje polifenola. Međutim, dobijanje lipozoma se često svodi na procese koji traju dugo ili se čak odvijaju u više faza, pa je potrebno razviti brze postupke čiji se kapaciteti mogu relativno lako uvećati.

Zbog toga se u ovoj doktorskoj tezi razvijaju novi sistemi mikro i nano veličina za inkapsulaciju polifenola. Za racionalno projektovanje procesa inkapsulacije potrebno je poznavati fenomene prenosa mase polifenola kod ovih sistema, pa je tema ove doktorske teze upravo ispitivanje difuzije polifenolnih jedinjenja iz mikročestica dobijenih različitim tehnikama.

4. NAUČNE METODE ISTRAŽIVANJA

Za određivanje koncentracije i praćenje oslobođenih polifenola koristiće se UV/VIS spektrometrija i *Folin-Ciocalteu* (FC) metoda. Za detekciju ruzmarinske kiseline, kao jednog od najzastupljenijih sastojaka polifenolnih jedinjenja, biće korišćena tečna hromatografija visokih performansi (HPLC) pomoću analitičke C-18 kolone, a kao mobilna faza biće korišćena smeša metanol/voda. U cilju određivanja antioksidativne aktivnosti polifenolnih jedinjenja, primenjivaće se ABTS metoda, znanovana na sposobnosti jedinjenja da redukuje stabilan ABTS radikal (2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonske kiseline)). Prilikom dobijanja i karakterizacije imobilisanih čestica, biće korišćena FTIR spektroskopska analiza i elektronska mikroskopija. Površinska morfologija mikročestica će biti ispitana korišćenjem skenirajućeg elektronskog mikroskopa (SEM), a FTIR spektroskopija će biti korišćena u cilju identifikacije funkcionalnih grupa i karakterisanja veza između matriksa gela i komponenti čajnog ekstrakta. Ispitivanje termičkog ponašanja inkapsuliranih čestica vršiće se simultanom diferencijalno skenirajućom kalorimetrijom i termogravimetrijskom analizom (DSC/TGA). Za određivanje kinetičkog modela difuzije polifenolnih jedinjenja iz mikročestica biće primenjen softverski paket MATLAB.

5. OČEKIVANI NAUČNI DOPRINOS

Očekuje se da će rezultati do kojih će se doći u okviru ove disertacije dati značajan naučni doprinos u oblasti fenomena prenosa mase polifenolnih jedinjenja iz različitih nosača i doprineti razvoju mikročestičnih sistema sa produženim oslobađanjem polifenolnih jedinjenja. Takođe, rezultati ovog rada u celini treba da daju naučni doprinos ispitivanju fenomena inkapsulacije polifenola u mikročestice, kao što su mehanizam nastajanja čestica, interakcija između nosača i aktivnih komponentata, međučestične interakcije, kao i druge fenomene koji utiču na efikasnost inkapsulacije i aktivnost inkapsuliranih polifenola. U okviru istraživanja može se očekivati sledeći specifični naučni doprinosi:

- optimizacija procesa inkapsulacije polifenolnih jedinjenja elektrostatičkom ekstruzijom u hidrogel čestice,

- utvrđivanje uticaja molekulskih interakcija ili hemijskih interakcija na antioksidativna svojstva polifenolnih jedinjenja inkapsuliranih u hidrogel i fosfolipidne čestice,
- utvrđivanje uticaja sastava membrane lipozoma na brzinu oslobađanja inkapsuliranih polifenola,
- utvrđivanje uticaja površinski aktivnih materija na molekulsku organizaciju fosfolipidnih lanaca u lipozomnoj membrani sa stanovišta oslobađanja polifenolnih jedinjenja inkapsuliranih u lipozome,
- utvrđivanje kinetike otpuštanja polifenolnih jedinjenja i degradacija čestica uzrokovana porastom temperature,
- utvrđivanje kinetike otpuštanja polifenolnih jedinjenja u vodi iz hidrogel čestica i lipozoma,
- razvoj modela za određivanje koeficijenta difuzije na osnovu eksperimentalnih istraživanja, kao i određivanje otpora difuziji za različite vrste nosača aktivne komponente.

Bolje razumevanje prenosa mase u ispitivanim sistemima treba da omogući kontrolisanje brzine difuzije, odn. brzine oslobađanja aktivne komponente.

6. PLAN ISTRAŽIVANJA I STRUKTURA RADA

Predviđa se da predložena doktorska disertacija bude organizovana po sledećim poglavljima: *Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak i Literatura.*

U poglavlju *Uvod* biće definisani osnovni ciljevi i predmet istraživanja, kao i naučni doprinos rada.

Teorijski deo doktorske disertacije obuhvatiće pregled i analizu dostupne literature koja se odnosi na:

- a) fizičke i hemijske karakteristike polifenolnih jedinjenja koji će se koristiti za inkapsulaciju, sa posebnim osvrtom na one karakteristike zbog kojih se javila potreba za inkapsulacijom (antioksidativna aktivnost, antibakterijsko i antikancerogeno dejstvo, isparavanje na povišenim temperaturama),
- b) tehnike koje se koriste za inkapsulaciju aktivnih komponenata, pre svega polifenolnih jedinjenja, sa posebnim osvrtom na ekstruzionu tehniku,
- c) nosače koji se koriste pri inkapsulaciji polifenolnih jedinjenja, sa posebnim osvrtom na hidrogelove i fosfolipidne čestice (lipozome), kao i na modifikaciju membrane lipozoma površinski aktivnim supstancama,
- d) prenos mase molekulskom difuzijom i sisteme za eksperimentalno određivanje koeficijenta difuzije.

U *Eksperimentalnom delu* biće navedeni materijali i metode primenjene u eksperimentalnom radu:

- a) hemikalije i materijali upotrebljeni u radu,
- b) opis eksperimentalnih tehnika,
- c) procesni uslovi za dobijanje hidrogel i fosfolipidnih mikročestica, kao i mikročestica sa inkapsuliranim polifenolnim jedinjenjima,
- d) opis postupka i metoda za karakterizaciju inkapsulata.

U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće predstavljeni i diskutovani rezultati eksperimenata:

- a) uticaj svakog od ispitivanih procesnih parametara na mehanizam formiranja mikročestica,
- b) izbor optimizovanog procesa za dobijanje mikročestica sa inkapsuliranom polifenolnim jedinjenjima,
- c) karakteristike hidrogel i fosfolipidnih mikročestica sa inkapsuliranim polifenolnim jedinjenjima,
- d) kinetika otpuštanja aktivne supstance iz mikročestica, određivanje koeficijenata difuzije i difuzionih otpora,
- e) razvijanje matematičkog modela difuzije polifenolnih jedinjenja iz mikročestica,
- d) kritički osvrt na ostvarene prednosti i eventualne nedostatke/probleme inkapsuliranih polifenolnih jedinjenja u odnosu na slobodnu formu istih, sa posebnim osvrtom na ekonomski aspekt i primenljivost dobijenih rezultata u prehrambenoj industriji.

U *Zaključku* će rezultati dobijeni u toku istraživanja biti sumirani uz stavljanje akcenta na njihove osnovne doprinose.

Literatura će sadržati navode citirane u radu i publikacije proistekle iz istraživačkog rada ove doktorske teze.

7. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu izloženog Komisija smatra da je tema doktorske disertacije koju je predložila Radoslava Pravilović, dipl. inž., naučno zasnovana i da predstavlja značajan doprinos naučnoj oblasti Hemija i hemijska tehnologija, za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da kandidatu Radoslavi Pravilović odobri izradu doktorske disertacije pod naslovom „DIFUZIJA POLIFENOLNIH JEDINJENJA IZ MIKROČESTICA DOBIJENIH RAZLIČITIM TEHNIKAMA INKAPSULACIJE”. Za mentora doktorske disertacije Komisija predlaže dr Branka Bugarskog, red. prof. Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 25.03.2014. godine

ČLANOVI KOMISIJE:

Dr Branko Bugarski, red. prof.
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nevenka Bošković-Vragolović, van. prof.
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Rada Pjanović, docent
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Verica Đorđević, naučni saradnik
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Viktor Nedović, red. prof.
Univerziteta u Beogradu, Poljoprivredni fakultet