

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата **Кате Т. Трифковић** за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 35/309 од 09.07.2015. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Кате Т. Трифковић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме **„Хидрогелови на бази хитозана за контролисано отпуштање полифенола“**.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Ката Трифковић је рођена 01.03.1986. године у Прибоју, Република Србија, где је стекла основно и средње образовање (Гимназија, природно – математички смер). Године 2005. уписала је Технолошко–металуршки факултет Универзитета у Београду. Дипломирала је 2010. године на смеру Фармацеутско инжењерство са просечном оценом 8,67, одбравивши дипломски радом на тему „Оптимизација техника имобилизације у циљу контролисаног отпуштања полифенола“. Као студент била је стипендиста Министарства просвете и спорта (2005-2009).

Године 2010. Ката Трифковић уписује докторске студије на истом факултету, смер Биохемијско инжењерство и биотехнологија. У октобру 2012. одбранила је завршни рад под називом “Инкапсулација полифенола у хитозанске микрочестице“ са оценом 10 пред комисијом у саставу: ментор – др Бранко Бугарски, ред. проф., др Невенка Бошковић-Враголовић, ванр. проф. и др Рада Пјановић, доцент. У оквиру докторских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом, са просечном оценом 9.8.

Од 01.02.2011. године Ката Трифковић запослена је као истраживач-приправник у Иновационом центру Технолошко–металуршког факултета, у оквиру пројекта интегралних и интердисциплинарних истраживања из области пољопривреде и хране: „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (број пројекта ИИИ46010, 2011-2015), при чему су њена истраживања везана за инкапсулацију антиоксиданаса из природних извора – биљних полифенола. Године 2014. Ката Трифковић стиче звање истраживач-сарадник. Поред овога Ката Трифковић била је члан је акције

ФА1001 у оквиру „COST“ Европске кооперације за науку и технологију (2011-2014), као и учесник иновационог пројекта „Модуларни систем за добијање обновљиве енергије из отпадних вода и отпада у индустрији пива“ (Ев. бр. 451-03-2372/2012-14/8) (2012-2013).

У периоду 18.11. - 23.12.2012., Ката Трифковић боравила је на Пољопривредном Универзитету у Атини, Лабораторија за хемију, Атина, Грчка, у оквиру европског пројекта FP7-REGPOT 2009-1 Project Nanotech FTM (Ев.бр. 245916), где је радила на тему одређивања вештачких заслађивача (аспартама) у газираним напцима и вештачким заслађивачима. Као члан „COST“ акције ФА1001, добила је сипендију за кратак научно-истраживачки боравак (Short Term Scientific Mission) на Политехничком Универзитету у Валенсији, Одсек за Прехрамбену технологију, Валенсија, Шпанија (Ев.бр. COST-STSM-FA 1001-17064), у периоду од 06.03. до 09.05.2014. Тема научно-истраживачког борава била је „Утицај инкапсулације воденог екстракта мајчине душице на карактеристике јестивих филмова на бази хитозана“.

Ката Трифковић похађала је радионицу под називом „ICT solutions“ (јун 2013.) у оквиру CAPINFOOD пројекта, као и радионицу „Food Chain Management“ (септембар 2013) у оквиру истог пројекта. Такође, била је и учесник програма сталног усавршавања „Контролисано ослобађање лека, основни принципи и примена у формулацији терапијских система“, под руководством проф. Пепаса, одржаног у Београд, у мају 2013.

Од 2010. године до данас, Ката Трифковић је активно учествовала у промоцији и популаризацији науке. У летњем семестру 2013. и 2015. године учествовала је у извођењу вежби из предмета Пројектовање процеса у ФИ, док је у зимском семестру 2015. године учествовала у реализацији предавања и вежби из предмета Основе фармацеутског инжењерства. Такође, Ката Трифковић ангажована је у извођењу наставе из предмета Оптимизација биотехнолошких процеса, у оквиру мастер програма Прехрамбено инжењерство, на Технолошком факултету у Зворнику, Универзитета у Источном Сарајеву.

1.2. Стечено научно-истраживачко искуство

Ката Трифковић уписала је докторске студије 2010 године на Технолошко-металуршком факултету, смер Биохемијско инжењерство и биотехнологија. У октобру 2012. одбранила је завршни рад под називом „Инкапсулација полифенола у хитозанске микрочестице“ са оценом 10 пред комисијом у саставу: ментор – др Бранко Бугарски, ред. проф., др Невенка Бошковић-Враголовић, ванр. проф. и др Рада Пјановић, доцент. У оквиру докторских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом, са просечном оценом 9.8.

Као истраживач-приправник запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета, у оквиру пројекта интегралних и интердисциплинарних истраживања из области пољопривреде и хране: „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (број пројекта ИИИ46010, 2011-2015). Године 2014. Ката Трифковић стиче звање истраживач-сарадник. Научно-истраживачки рад Кате Трифковић везан је за инкапсулацију антиоксиданаса из природних извора – биљних полифенола у различите носаче на бази хитозана. Поред овога, Ката Трифковић је учествовала и на једном иновационом пројекту („Модуларни систем за добијање обновљиве енергије из отпадних вода и отпада у индустрији пива“, Ев. бр. 451-03-2372/2012-14/8) (2012-2013), и била чланица акције ФА1001 у оквиру „COST“ Европске кооперације за науку и технологију (2011-2014).

Поред наведеног, Ката Трифковић је прошла континуалну обуку са рад на уређају Универзална тест машина за испитивање механичких карактеристика материјала (Universal

Testing Machine, AG-Xplus, Shimadzu), а обучена је и за рад на Лиофилизатору (β 1-8 Freeze Dryer, Christ Martin) (нова опрема набављена у оквиру пројекта ИИИ46010).

Ката Трифковић је од 2010. активно учествовала у промоцији и популаризацији науке кроз учешћа на Сајмовима науке, технике и књига, представљајући Технолошко-металуршки факултет и Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета, као и кроз промоцију факултета ученицима средњих школа и гимназија. У летњем семестру 2013. и 2015. године учествовала је у извођењу вежби из предмета Пројектовање процеса у ФИ, док је у зимском семестру 2015. године учествовала у реализацији предавања и вежби из предмета Основе фармацеутског инжењерства. Такође, Ката Трифковић ангажована је у извођењу наставе из предмета Оптимизација биотехнолошких процеса, у оквиру мастер програма Прехрамбено инжењерство, на Технолошком факултету у Зворнику, Универзитета у Источном Сарајеву. Поред наведеног, Ката Трифковић је учествовала у изради мастер рада кандидаткиње Јоване Илић под називом „Оптимизација технологије добијања алгинатних микрочестица у циљу ефикаснијег контролисаног отпуштања“.

Научно-истраживачки рад Кате Трифковић односи се на развој нових система на бази хитозана за контролисано отпуштање активних компонената. Истраживања су усмерена ка микро- и нано- системима у које се инкапсулира активна компонента. Ови системи су осмишљени за примену првенствено у прехранбеној индустрији, као системи за доставу и заштиту активних компоненти, али могу наћи примену и у фармацеутским и козметичким препаратима.

У досадашњем раду Ката Трифковић је публиковала 4 рада у врхунским међународним часописима (M21) и два рада у међународним часописима (M23), а поред овога има и више саопштења са међународних скупова штампаних у целини и у изводу (M33 и M34). Ката Трифковић је и коаутор једног поглавља у књизи међународног значаја (M13).

Списак положених испита

Предмет	Оцена	ЕСПБ
1. Математичка обрада експерименталних података	8	5
2. Феномени преноса у биолошким системима	10	5
3. Хемијска кинетика	10	5
4. Инжењерство ћелије	10	5
5. Физичко-хемијске основе фармацеутског инжењерства	10	4
6. Одабрана поглавља инструменталне анализе	10	7
7. Одабрана поглавља биохемије-витамини	10	5
8. Хемија физиолошки активних једињења	10	5
9. Биоактивне материје у козметичким производима	10	4
10. Одабрана поглавља пројектовања процеса у биохемијском инжењерству	10	5
11. Енглески језик	10	-
12. Истраживачки рад	-	100
13. Завршни испит	10	30

Објављени научни радови и саопштења

1. Монографије, монографске студије, тематски зборници, лексикографске и картографске публикације међународног значаја - M10

1.1. Монографска студија/поглавље у књизи M11 или рад у тематском зборнику водећег међународног значаја - M13

1.1.1. Nedović V., Bugarski B., Mantzouridou F., Paraskevopoulou A., Naziri E., Koupantsis T., **Trifković K.**, Drvenica I., Balanč B., Đorđević V. (2014) Recent advances and applications of encapsulated microbial and non-microbial active agents in the manufacture of food and beverages, In: "Advances in Food Biotechnology", Ed. V. Ravishankar Rai. John Wiley & Sons Book (in press)

2. Радови објављени у часописима међународног значаја - M20

2.1. Рад у врхунском међународном часопису - M21

2.1.1. **Trifković K.**, Milasinović N., Djordjević V., Zdunić G., Kalagasidis Krušić M., Knežević-Jugović Z., Šavikin K., Nedović V., Bugarski B. (2015) *Chitosan crosslinked microparticles with encapsulated polyphenols: Water sorption and release properties*, Journal of Biomaterials Applications, DOI: 10.1177/0885328215598940. (IF=2,764; ISSN: 0885-3282).

2.1.2. Radoman TS., Dzunuzovic JV., **Trifkovic KT.**, Palija T., Marinkovic AD, Bugarski B, Dzunuzovic ES. (2015) *Effect of surface modified TiO₂ nanoparticles on thermal, barrier and mechanical properties of long oil alkyd resin-based coatings*, Express Polymer Letters, 9(10), 916-931. (IF=2,761; ISSN: 1788-618X)

2.1.3. Đorđević V., Balanč B., Belščak-Cvitanović A., Lević S., **Trifković K.**, Kalušević A., Kostić I., Komes D., Bugarski B., Nedović V. (2014) *Trends in encapsulation technologies for delivery of food bioactive compounds*, Food Engineering Reviews, DOI: 10.1007/s12393-014-9106-7. (IF=3,036; ISSN: 1866-7910)

2.1.4. **Trifković KT.**, Milašinović NZ., Djordjević VB., Kalagasidis Krušić MT., Knežević-Jugović ZD., Nedović VA., Bugarski BM. (2014) *Chitosan microbeads for encapsulation of thyme (Thymus serpyllum L.) polyphenols*, Carbohydrate Polymers, 111, 901–907. (IF=3,916; ISSN: 0144-8617)

2.2. Рад у међународном часопису - M23

2.2.1. **Trifković K.**, Łękańska-Andrinopoulou L., Bugarski B., Georgiou C. (2014) *Enzymatic spectrophotometric reaction rate determination of aspartame*, Hemijska industrija, DOI:10.2298/HEMIND140526049T. (IF=0,562; ISSN: 2217-7426)

2.2.2. Tomović N., **Trifković K.**, Rakin MP., Rakin MB., Bugarski B. (2014) *Influence of compression speed and deformation percentage on mechanical properties of calcium alginate particles*, Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly, DOI:10.2298/CICEQ140228043T. (IF=0,659; ISSN: 1451-9372)

3. Зборници међународних скупова – M30

3.1. Саопштење са међународног скупа штампано у целини - M33

3.1.1. **Trifković K.**, Isailović B., Milašinović N., Jovanović A., Knežević-Jugović Z., Djordjevic V., Bugarski B. *Mechanical properties of alginate-liposomes-based beads with encapsulated resveratrol*, IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, CD proceedings pp. 318-325, 04.03-06.03.2015, Jahorina, Bosnia and Herzegovina, DOI: 10.7251/EEMEN1501318T, ISBN 978-99955-81-18-3.

3.1.2. **Trifković K.**, Milašinović N., Kalagasidis Krušić M., Knežević-Jugović Z., Milosavljević N., Djordjević V., Bugarski B. *FT-IR spectroscopy characterization of gelatin/chitosan hydrogels for encapsulation of polyphenols from Thymus Serpyllum L.* IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, CD proceedings pp. 326-335, 04.03-06.03. 2015, Jahorina, Bosnia and Herzegovina, DOI: 10.7251/EEMSR1501326T, ISBN 978-99955-81-18-3.

3.1.3. Isailović B., **Trifković K.**, Kostić I., Pjanović R., Marković S., Nedović V., Bugarski B. *Microbeads based on alginate used for prolonged release of resveratrol*. IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, CD proceedings pp 307-311, 04.03-06.03.2015, Jahorina, Bosnia and Herzegovina, DOI: 10.7251/EEMSR1501307I, ISBN 978-99955-81-18-3.

3.1.4. **Trifković K.**, Łękańska L., Bugarski B., Georgiou C. *Enzymatic spectrophotometric reaction rate determination of aspartame in carbonated beverages and sweeteners*, III International congress "Engineering, Environment and Materials in Processing Industry", Jahorina, Bosnia and Herzegovina, March 04-06, 2013, Proceedings on CD, pp. 592-598. UDC: 543. 42: 663. 64.

3.1.5. Janković-Častvan I., Lazarević S., **Trifković K.**, Živković P., Petrović R., Janačković Đ. *Improvement of mechanical properties of paper by using sepiolite nanoparticles*, Proceedings of XIX International symposium in the field of pulp, paper, packaging and graphics, Zlatibor, 2013, 41-45.

3.1.6. **Trifković K.**, Milašinović N., Isailović B., Kalagasidis Krušić M., Đorđević V., Knežević-Jugović Z., Bugarski B. *Encapsulation of Thymus Serpyllum L. aqueous extract in chitosan and alginate-chitosan microbeads*, Book of Abstracts and Full Papers, 6th Central European Congress on Food 2012, May 23-26, 2012, Novi Sad, Srbija pp.1052-1058, Published by: University of Novi Sad, Institute of Food Technology Bulevar Cara Lazara 1, 21000 Novi Sad, Serbia, ISBN 978-86-7994-027-8.

3.2. Саопштење са међународног скупа штампано у изводу - М 34

3.2.1. Tomić NZ., Medjo BI., **Trifković K.**, Stojanović DB., Radojević VJ., Rakin MP., Jančić-Heinemann RM., Aleksić RR.†, *Effect of thermal aging of ethylene-vinyl acetate copolymer (EVA) on adhesive properties for optical fiber fixation*, Sixteen Annual Conference, Yucomat 2015, Herceg Novi, August 31-September 4, 2015, p. 57.

3.2.2. Tomić NZ., Međo BI., **Trifković K.**, Radojević VJ., Rakin MP., Jančić-Heinemann RM., Aleksić RR.†, *Testing of the adhesion effects of epoxy and acrylic adhesives on optical fibers*, MME SEE 2015 – Metallurgical & Materials Engineering Congress of South-East Europe, Proceedings & Book of Abstracts, June 3-5th 2015, Belgrade, Serbia, p.340, ISBN 978-86-87183-27-8.

3.2.3. **Trifković K.**, Talón E., Vargas M., Djordjević V., Nedović V., Bugarski B., González-Martínez C. *Novel edible films containing thyme polyphenols*. 1st Congress on Food Structure Design, 15-17 October 2014, Porto, Portugal. Book of Abstracts (on CD) Eds. A. A. Vicente, C. L. M. Silva, L. Piazza, p.38, ISBN: 978-989-97478-5-2, Publisher: Universidade do Minho, Departamento de Engenharia Biológica Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal.

3.2.4. Balanč B., Djordjević V., Marković S., **Trifković K.**, Kostić I., Nedović V., Bugarski B. *Liposome-in-hydrogel systems for delivery of antioxidants*. II International Congress „Food Technology, Quality and Safety“, 28-30. October 2014, Novi Sad, Serbia. Book of Abstracts, Eds. Lević J., Brlek T., Pojić M., p83, ISBN 978-86-7994-041-4.

3.2.5. **Trifković K.**, Obradović N., Rakin M., Rakin M., Djordjević V., Nedović V., Bugarski B. *Mechanical properties of Ca-alginate beads with immobilized probiotic cells - influence of fermentation process*. II International Congress „Food Technology, Quality and Safety“, 28-30. October 2014, Novi Sad, Serbia. Book of Abstracts, Eds. Lević J., Brlek T., Pojić M., p113, ISBN 978-86-7994-041-4.

3.2.6. Talón E., **Trifković K.**, González-Martínez C., Vargas M., Chiralt A. *Physical properties of pea starch and pea starch:chitosan films as affected by tannic acid addition*. The International Conference on Food Innovation, FoodInnova 2014, 20-23 October 2014. Universidad Nacional de Entre Ríos (UNER) (Argentina), Book of Abstracts, Eds. Jorge Amando Gerard, Pedro Fito Maupoey, p279, ISBN 978-950-698-340-6.

3.2.7. Ćujić N., Šavikin K., **Trifković K.**, Bugarski B., Ibrić S., Pljevljakušić D. *Encapsulation of chokeberry (Aronia melanocarpa L.) extract in alginate and alginate/inulin system by electrostatic extrusion*. 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology CESPT 2014, 18-20th September 2014, Portoroz, Slovenia, Book of abstracts, 253:89-90.

3.2.8. Trifković K., Milašinović N., Kalagasidis Krušić M., Djordjević V., Knežević-Jugović Z., Nedović V., Bugarski B. *Encapsulation of Thymus serpyllum L. aqueous extract in chitosan microbeads*, International COST conference, Action FA1001, 15-16 October 2012, Lunteren, The Netherlands.

4. Зборници скупова националног значаја– M60

4.1. Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини M63

4.1.1. Isailović B., Kostić I., **Trifković K.**, Stojanović R., Zarić M., Đorđević V., Bugarski B., *Difuzija resveratrola iz lipidnih mikročestica dobijenih različitim tehnikama. Prva konferencija mladih hemičara Srbije*, Zbornik radova, pp. 115-119, .Klub mladih hemičara Srbije, Srpsko hemijsko društvo, Beograd 19. – 20. oktobar, 2012, urednici, I. Opsenica, A. Dekanski, ISBN 978-86-7132-051-1.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу досадашњег рада и показаних резултата током после-дипломских студија и у оквиру научно-истраживачког рада на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, ИИИ 46010 (2011-2015), Ката Трифковић, дипл. инж. технологије, показала је склоност и изразиту способност за бављење научно-истраживачким радом. Такође, тема докторске дисертације припада области из које је дипл. инж. Ката Трифковић до сада публиковала 2 научна рада штампана у врхунским међународним часописима и 4 саопштења на међународним скуповима на којима је она први аутор, што указује на то да већ поседује квалитетне научне резултате и показује високу компетентност за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Основни циљ предложених истраживања јесте формулација система за контролисано отпуштање природних антиоксиданаса. С обзиром на растућу свест потрошача о утицају хране на здравље људи, јавља се све већа потреба за употребом природних биоактивних компонената као функционалних састојака хране, који повећавају нутритивну вредност хране и/или представљају замену за вештачке прехранбене адитиве. Стога, природни антиоксиданси, као што су полифеноли изоловани из биљног материјала, представљају атрактивну област у научним истраживањима. Врсте рода *Thymus* (Lamiaceae) се у кулинарству широм света користе као зачини, а познато је да полифенолна једињења присутна у њима испољавају читав низ биолошких ефеката: антимикуробни [1], антифунгицидни [2], антибактеријски [3], као и антиоксидативни ефекат [4,5]. Конкретно, у предложеним истраживањима користиће се екстракт мајчине душице (*Thymus serpyllum* L.), која се традиционално користи на нашим просторима. Досадашња истраживања показала су да водени екстракт мајчине душице поседује изражено антиоксидативно дејство и способност неутралисања слободних радикала, као и антихипертензивни ефекат у пацовима са спонтаном хипертензијом [6]. Уобичајан начин конзумирања природних полифенола подразумева припрему воденог екстракта, тј. чаја. У току овог процеса често долази до деградације активних компонената услед присуства кисеоника, влаге, или услед неадекватних услова складиштења [7]. Додатни проблем који се јавља приликом конзумације полифенолних једињења јесте њихов непријатан укус (углавном је то горак укус који се приписује полифенолима) што доводи до тога да се полифеноли користе у људској исхрани у минималним количинама.

Инкапсулација полифенола представља један од начина превазилажења наведених проблема. Наиме, инкапсулацијом се постиже конверзија активних једињења из течне у чврсту форму, чиме се повећава њихова стабилност, биорасположивост и олакшава руковање. Да би се одржао ефективан ниво полифенола у организму, неопходно је често и у великим количинама уносити храну богату полифенолима; инкапсулацијом се овај проблем превазилази, обзиром да се уношењем инкапсулираних полифенола адекватне дозе лакше достижу. Такође, оптимизацијом процеса инкапсулације могуће је пројектовати отпуштање активних компоненти на тачно дефинисаном месту у гастро-интестиналном тракту. Постоји велики број полимерних материјала који се користе у инкапсулационе сврхе [8]. Међу њима, хитозан због својих карактеристика привлачи све више пажње. Наиме, показано је да је хитозан погодан за контролисано отпуштање различитих биоактивних једињења у гастро-интестиналном тракту, што га чини атрактивним носачем када је реч о примени инкапсулата у прехранбеној индустрији, али исто тако се често користи и за примену у пољопривредној или фармацеутској индустрији [9]. Хитозан поседује јединствене карактеристике, као што су биодеградабилност и биокоматибилност, адхезивност ка мукозним мембранама, нетоксичност за људе и животиње, као и способност да формира економски исплативе системе за доставу активних компоненти са израженим биолошким карактеристикама [10]. У досадашњим истраживањима хитозан је коришћен за инкапсулацију пробиотика и пребиотика [11], ароматичних једињења [12], ензима [13] и антиоксиданаса [14,15]. Како систем хитозан-полифеноли представља функционални адитив храни са великим потенцијалном (комбинујући особине муко-адхезивности и антимикробних својстава носача - хитозана и антиоксидативних својстава активне компоненте - полифенола), предмет предложеног истраживања биће формулација и карактерисање ових система.

У раду ће бити испитано неколико система за инкапсулацију полифенола мајчине душице, за чије добијање ће се примењивати различите технике. Најпре, комбинација два полисахаридна полимера- алгината и хитозана ће се користити за добијање микрочестица са инкапсулираним полифенолима. Алгинат је природни линеарни полисахарид, који спада у групу хетерогених полимера и његов водени раствор формира хидрогел при интеракцији са двовалентним јонима, као што су јони калцијума. Међутим, познато је да сам алгинат нема могућност формирања система са контролисаним отпуштањем активне компоненте, па се стога у систем уводе други полимери, као што је хитозан [14]. За добијање ових микрочестица биће примењена метода електростатичке екструзије као метода за добијање униформних честица малог пречника [16]. Даље, циљ предложених истраживања јесте да се испита систем за инкапсулацију полифенола на бази хитозана умреженог глутералдехидом. За добијање ових микрочестица користиће се метода емулзионе полимеризације, која се до сада није користила за инкапсулацију полифенола у хитозанске микрочестице [17]. У следећем ступњу предложених истраживања, микрочестице хитозана ће се добити техником спреј-сушења [18,19], где ће се као умреживачи користити „food-grade“ умреживачи (натријум-триполифосфат, генипин). На крају, хидрогелови на бази хитозана и других природних полимера (желатин, ксантан гума) умрежени кафеинском киселином и добијени упаравањем растварача, биће анализирани као потенцијални носачи за полифеноле мајчине душице.

Циљ рада јесте да се сви добијени системи анализирају са аспекта степена инкапсулације, контролисаног отпуштања полифенола, површинске морфологије добијених система и њихових механичких карактеристика, затим да се дефинише како инкапсулација полифенола утиче на сам носач, тј. да ли долази до формирања интеракција полифеноли-носач и какав је њихов утицај на финалне карактеристике добијених система са инкапсулираним полифенолима. Такође, испитаће се и утицај додатка умреживача на структуру самог хитозана, као и на морфологију добијених система. Посебан акценат ће бити на дифузионим карактеристикама хидрогел система, тј. на бубрењу и контролисаном отпуштању активне компоненте из њих. Наиме, профили бубрења и отпуштања активне компоненте ће бити анализирани у различитим условима температуре и pH (тј. у

симулираним условима гастроинтестиналног тракта), а затим ће се добијени експериментални резултати упоредити са низом теоријских, полу-емпиријских и емпиријских математичких модела познатих у литератури. Такође, антиоксидативност добијених микрочестица ће бити предмет истраживања, тј. одређивање процента задржаног антиоксидативног капацитета након инкапсулације у поређењу са антиоксидативним капацитетом свежег екстракта. Идеја је да се након свих анализа, одабере оптималан систем на бази хитозана за инкапсулацију полифенола мајчине душице, који ће бити погодан за примену у прехранбеној индустрији као функционални адитив. Поред тога што ће дати увид у инкапсулацију полифенола мајчине душице, резултати ових испитивања уједно претпостављају утицај и понашање других водо-растворних антиоксиданаса мале молекулске масе при инкапсулацији у хидрогелове на бази хитозана.

- [1] Hazzit M., Baaliouamer A., Verissimo A.R., Faleiro M.L., Miguel M.G. (2009) *Chemical composition and biological activities of Algerian Thymus oils*, Food Chemistry, 116, 714–721.
- [2] Giordani R., Hadeif Y., Kaloustian J. (2008) *Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants*, Fitoterapia, 79, 199–203.
- [3] Essawi T., Srour M. (2000) *Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity*, Journal of Ethnopharmacology, 70, 343–349.
- [4] Mkaddem MG., Romdhane M., Ibrahim H., Ennajar M., Lebrihi A., Mathieu F., Bouajila L. (2011) *Essential oil of Thymus capitatus Hoff. et Link. from Matmata Tunisia: Gas chromatography–mass spectrometry analysis and antimicrobial and antioxidant activities*, Journal of Medicinal Food, 13, 1500–1504.
- [5] Safaei-Ghomi JH., Ebrahimabad A., Djafari-Bidgoli Z., Batooli H. (2009) *GC/MS analysis and in vitro antioxidant activity of essential oil and methanol extracts of Thymus caramanicus Jalas and its main constituent carvacrol*, Food Chemistry, 115, 1524–1528.
- [6] Mihailovic-Stanojevic N., Belcak-Cvitanovic A., Grujic-Milanovic J., Ivanov M., Jovovic D., Bugarski D., Miloradovic Z. (2013) *Antioxidant and antihypertensive activity of extract from Thymus serpyllum L. in experimental hypertension*, Plant Foods for Human Nutrition, 68, 235–240.
- [7] Fang Z., Bhandari B. (2010) *Encapsulation of polyphenols – A review*, Trends in Food Science & Technology, 21, 510–523.
- [8] Dordevic V., Balanc B., Belcak-Cvitanovic A., Levic S., Trifkovic K., Kalusevic A., Kostic I., Komes D., Bugarski B., Nedovic V. (2014) *Trends in encapsulation technologies for delivery of food bioactive compounds*. Food Engineering Reviews, DOI: 10.1007/s12393-014-9106-7.
- [9] Shukla SK., Mishra AK., Arotiba OA., Mamba BB. (2013) *Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review*, International Journal of Biological Macromolecules, 59, 46–58.
- [10] Knežević-Jugović Z., Smelcerović A., Petronijević Ž. *Chitin and Chitosan from Microorganisms*. In: Se Kwon-Kim (ed) Chitin, Chitosan, Oligosaccharides and Their Derivatives, Biological Activities and Applications. Routledge Taylor & Francis Group, 2010, pp. 25–36.
- [11] Chavarri M., Maranon I., Ares R., Ibanez F.C., Marzo F., Vilaran M.C. (2010) *Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions*, International Journal of Food Microbiology, 142, 185–189.
- [12] Higuera-Ciapara I., Felix-Valenzuela L., Goycoolea F.M., Arguelles-Monal W. (2003) *Microencapsulation of astaxanthin in a chitosan matrix*, Carbohydrate Polymers, 56, 41–45.
- [13] Žuža MG., Obradović BM., Knezević-Jugović ZD. (2011) *Hydrolysis of penicillin G by penicillin G acylase immobilized on chitosan microbeads in different reactor systems*, Chemical Engineering and Technology, 34, 1706–1714.
- [14] Belcak-Cvitanovic A., Stojanovic R., Manojlovic V., Komes D., Juranovic Cindric I., Nedovic V., Bugarski B. (2011). *Encapsulation of polyphenolic antioxidants from medicinal plant*

extracts in alginate-chitosan system enhanced with ascorbic acid by electrostatic extrusion, Food Research International, 44, 1094–1101.

[15] Goncalves da Rosa C., Dellinghausen Borges C., Zambiasi RC., Ramos Nunes M., Benvenuti EV., Rickes da Luz S., Farias D'Avila R., Kuhn Rutz J. (2013). *Microencapsulation of gallic acid in chitosan, -cyclodextrin and xanthan*. Industrial Crops and Products, 46, 138–146.

[16] Kostić I., Isailović B., Đorđević V., Lević S., Nedović V., Bugarski B. (2012) *Elektrostatička ekstruzija kao disperziona tehnika za inkapsulaciju ćelija i biološki aktivnih supstanci*, Hemijska Industrija, 66, 505–517.

[17] Trifković KT., Milašinović NZ., Djordjević VB., Kalagasidis Krušić MT., Knežević-Jugović ZD., Nedović VA., Bugarski BM. (2014) *Chitosan microbeads for encapsulation of thyme (Thymus serpyllum L.) polyphenols*, Carbohydrate Polymers, 111, 901–907.

[18] Desai KGH., Park HJ. (2005) *Preparation and Characterization of Drug-Loaded Chitosan-Tripolyphosphate Microspheres by Spray Drying*, Drug Development Research 64, 114–128.

[19] Harris R., Lecumberri E., Heras A. (2010) *Chitosan-Genipin Microspheres for the Controlled Release of Drugs: Clarithromycin, Tramadol and Heparin*, Marine Drugs, 8, 1750–1762.

3. Полазне хипотезе

Како је у литератури већ показано, хитозан представља адекватан носач за инкапсулацију различитих врста антиоксиданаса. Полифеноли мајчине душице имају изражена антиоксидативна својства и њихова позитивна дејства на здравље људи су већ доказана. Проблем се јавља услед њихове деградације и оксидације под дејством спољних надражаја; како би се то избегло, приступа се њиховој инкапсулацији. Стога, предложена истраживања у оквиру ове докторске дисертације полазе од хипотезе да инкапсулација полифенола у хидрогелове на бази хитозана доводи до очувања њихове активности и омогућава њихову лакшу имплементацију у прехранбене производе, услед конверзије из течног у чврсто стање. Такође, омогућено је и продужено/контролисано отпуштање полифенола у околни медијум. При томе се полази од следећих претпоставки:

- Хитозан представља погодан носач за инкапсулацију биоактивних компоненти, као и за постизање контролисаног отпуштања у гастро-интестиналном тракту.
- Хитозан поседује антимикробна својства, па је пожељан у системима који се користе у прехранбеној индустрији.
- Предложене методе за инкапсулацију (емулзиона полимеризација, спреј-сушење, упаравање растварача) представљају ефикасне методе за инкапсулацију полифенола, могу се користити и у индустријским размерама, при чему не долази до деградације полифенола приликом инкапсулације.
- Одабиром адекватног односа хитозан-умреживач могуће је утицати на финалне карактеристике добијених честица, у смислу њихове величине, морфологије и продуженог/контролисаног отпуштања.
- Полифеноли и матрикс поседују различите функционалне групе преко којих се стварају интеракције полифеноли-носач.
- Хидрогелови на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима испољавају антиоксидативно дејство.

4. Научне методе истраживања

У поступку реализације научних резултата, односно предмета и циља истраживања, као и у циљу потврде полазних хипотеза, биће коришћене различите методе.

Карактеризација полазног свежег екстракта мајчине душице биће урађена методом хроматографије високих перформанци (HPLC), док ће се укупан садржај полифенола одређивати спектрофотометријском методом (коришћењем тзв. „Folin-Ciocalteu’s“ реагенса) на 765 nm. Спектрофотометријска метода ће се такође користити приликом одређивања антиоксидативне активности екстракта мајчине душице - одређивање активности слободног радикала 2,2-азинобис-(3-етилбензтиазолин-6-сулфонске киселине (ABTS•) на 734 nm. За добијање хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима користиће се неколико метода– електростатичка екструзија, емулзиона полимеризација, спреј-сушење, метода упаравања растварача. Праћење бубрења хидрогелова на бази хитозана ће се радити гравиметријском методом, при чему ће се као медијум за бубрење користити вода и пуферски раствори који симулирају рН услове гастро-интестиналног тракта. Горе наведене спектрофотометријске методе ће се користити и за праћење отпуштања полифенола из добијених хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима, као и њихове антиоксидативности, при чему ће се као медијуми за отпуштање користити вода и пуферски раствори који симулирају рН услове гастро-интестиналног тракта. Такође, метода хроматографије високих перформанци (HPLC) ће се користити за праћење отпуштања инкапсулираних полифенола. Величина и расподела величина добијених микрочестица, са и без инкапсулиране активне супстанце биће одређене методом дифракције ласерских зрака кроз суспензију микрочестица. Површинска морфологија и сферичност система ће бити анализирана коришћењем скенирајуће електронске микроскопије, док ће се порозност испитивати одређивањем адсорпционо-десорпционих изотерми азота. Присуство веза хитозан- умреживач- полифеноли ће се анализирати инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовим трансформацијама (FTIR). Кристаличност добијених микрочестица, као и утицај умреживача и инкапсулације полифенола на кристаличност самог хитозана ће се одређивати методом дифракције x-зрака (XRD). Одређивање механичких карактеристика ће се обављати динамичко-механичком анализом (DMA), као и коришћењем уређаја AG-X plus Universal Testing Machine, Shimadzu, Japan опремљеног мерном јединицом од 100 N.

5. Очекивани научни допринос

По завршетку предложених истраживања може се очекивати следећи научни допринос:

- Оптимизација методе за инкапсулацију полифенола - емулзионе полимеризације уз коришћење умреживача, која се до сада није често коришћена за инкапсулацију антиоксиданаса.
- Оптимизација других метода (спреј-сушење, упаравање растварача) којима се могу добити хидрогелови на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима, у смислу коришћења нових умреживача који су дозвољени за употребу у прехранбеним производима, као и варирања процесних параметара.
- Избор оптималне методе за добијање хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима мајчине душице, узимајући у обзир следеће: ефикасност поступка инкапсулације, величину и остале карактеристике добијених хидрогелова, једноставност поступка и могућност његовог извођења у индустријским условима.
- Нова сазнања о интеракцијама хитозан-умреживач-полифеноли, и о утицају ових интеракција на механизам бубрења и отпуштања полифенола.
- Поређење и одабир математичких модела који најбоље описују кинетику отпуштања полифенола у различитих медијумима.
- Могућност постизања контролисаног отпуштања полифенола у гастро-интестиналном тракту; на овај начин се постиже повећање био-доступности полифенола унешених у организам, кроз њихово отпуштање и абсорпцију на правом месту у организму.

- Развој метода за карактеризацију хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима.
- Сагледавање потенцијала хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима као функционалних адитива у прехранбеној индустрији.

6. План истраживања и структура рада

Предложена дисертација ће бити сачињена из четири целине: прва целина обухвата припрему микро-честица алгинат/хитозан са инкапсулираним полифенолима применом методе електростатичке екструзије; друга целина подразумева оптимизацију методе емулзионе полимеризације за добијање микрочестица на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима; у трећој целини испитаће се могућности технике спреј-сушења уз коришћење различитих умреживача за инкапсулацију полифенола мајчине душице, док ће се четврта целина фокусирати на добијање хидрогелова на бази хитозана методом упаравања растварача.

Предвиђено је да докторска дисертација има следећа поглавља: *Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература.*

Поглавље *Увод* обухватиће актуелност проблематике, предмет и циљ истраживања и очекивани допринос дисертације.

Теоријски део обухватиће преглед литературе у оквиру досадашњих истраживања на тему коришћења хитозана за инкапсулацију активних компоненти, првенствено природних антиоксиданаса, као и она истраживања која се односе на употребу различитих метода инкапсулације полифенола. Такође, посебан осврт ће бити дат на теоријски приказ познатих механизма бубрења микрочестица и отпуштања активних компоненти из полимерних хидрогелова.

Експериментални део обухватиће:

- Матријал и опрему коришћену током рада;
- Методе карактеризације свежег екстракта – квантитативан и квалитативан састав екстракта, антиоксидативни капацитет;
- Детаљан приказ метода (електростатичка екструзија, емулзиона полимеризација, спреј-сушење, упаравање растварача) за припрему хидрогелова на бази хитозана;
- Инкапсулацију активних компоненти-полифенола („*in-situ*“ и „*post-loading*“ инкапсулација);
- Опис метода за карактеризацију хидрогелова: бубрење, величина и расподела величина, површинска морфологија и порозност, кристаличност;
- Одређивање интеракција хитозан-умреживач-полифеноли;
- Одређивање ефикасности инкапсулације и антиоксидативног капацитета добијених хидрогелова са инкапсулираним полифенолима;
- Кинетику отпуштања полифенола из хидрогелова и одређивање механизма отпуштања;

У поглављу *Резултати и дискусија* биће приказана анализа резултата добијених спроведеним експериментима, као и дискусија добијених резултата. Детаљно ће бити упоређени резултати добијени припремом хидрогелова на бази хитозана различитим методама. Добијени системи ће се даље карактерисати, а све у циљу селекције оптималне методе, тј. хидрогела на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима. Резултати предложеног истраживања ће се поредити са релевантним резултатима доступним у научној литератури. У складу са тим донеће се закључци о потенцијалној примени хидрогелова на бази хитозана са инкапсулираним полифенолима у производњи функционалних прехранбених производа и дијететских суплемената.

У поглављу *Закључак* на основу извршених експеримената биће сумирани сви добијени резултати.

Поглавље *Литература* ће обухватити наводе цитиране у дисертацији, као и радове проистекле у току рада на докторској дисертацији.

7. Закључак и предлог

На основу изнетих података Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације дипл. инж. **Кате Трифковић „Хидрогелови на бази хитозана за контролисано отпуштање полифенола“** научно заснована и предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, да је прихвати и одобри израду ове дисертације. За ментора се предлаже проф. др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду. Истраживања у оквиру ове дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду, матична установа.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Проф. др Бранко Бугарски,
Универзитета у Београду, Технолошко- металуршки факултет

.....
Проф. др Виктор Недовић,
Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет

.....
Проф. др Зорица Кнежевић-Југовић,
Универзитета у Београду, Технолошко- металуршки факултет

.....
Др Верица Ђорђевић,
Виши научни сарадник Универзитета у Београду,
Технолошко- металуршки факултет

.....
Доцент др Никола Милашиновић,
Криминалистичко-полицијска академија у Београду