

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета” број 131/06),
дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата

РАДОСЛАВЕ (Новица) ПРАВИЛОВИЋ, дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

КАНДИДАТ: **РАДОСЛАВА (Новица) ПРАВИЛОВИЋ, дипл. инж.,**
пријавила је докторску дисертацију под називом:

**„Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим
техникама инкапсулације“**

Из научне области: **ХЕМИЈА И ХЕМИЈСКА ТЕХНОЛОГИЈА**

Универзитет је дана **09.06.2014.** године, својим актом **02 број: 61206-1809/2014** дао сагласност
на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

**„Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим
техникама инкапсулације“**

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

РАДОСЛАВЕ (Новица) ПРАВИЛОВИЋ, дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

образована је на седници одржаној **03.03.2016.** године Одлуком Факултета под бр. **35/87,** у
саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Бранко Бугарски	Редовни професор	Хемијско инжењерство
2. Др Невенка Бошковић Враголовић	Ванредни професор	Хемијско инжењерство
3. Др Рада Пјановић	Доцент	Хемијско инжењерство
4. Др Верица Ђорђевић	Виши научни сарадник	Хемија и хемијска технологија
5. Др Виктор Недовић	Редовни професор	Биотехничке науке

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске
дисертације на седници одржаној дана **14.04.2016.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

На основу чл. 123. став 4. Закона о високом образовању и чл. 128. став 3. Статута ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 14.04.2016. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Невенка Бошковић-Враголовић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Рада Пјановић, доцент Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Верица Ђорђевић, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Виктор Недовић, редовни професор Универзитета у Београду Пољопривредни факултет, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“ коју је поднела **Радослава Правилковић, дипл. инж. технологије** и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Радославе Правилковић под називом „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“ Одлуком 02 број: 61206-1809/2014 на седници од 09.06.2014. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија 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*, 92(3), 685-696, 2012 (**IF=1.36**) (ISSN: 1097-0010).
2. Belscak-Cvitanovic, A., **Stojanovic R.**, Manojlovic, V., Komes, D., Juranovic-Cindric, I., Nedovic, 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*, 44(4), 1094-1101, 2011 (**IF=2.416**) (ISSN: 0963-9969).

Категорија M23:

1. **Pravilović, R.**, Radunović, V., Bošković-Vragolović, N., Bugarski, B., Pjanović, R.: The influence of membrane composition on the release of polyphenols from liposomes, *Hemijska Industrija*, 69(4), 347–353, 2015 (**IF=0.364**) (ISSN: 0367-598X).

Докторска дисертација и Реферат о оцени докторске дисертације достављају се на увид јавности, а по истеку рока од 30 дана, на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета, докторанду, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата **Радославе Н. Правиловић (рођ. Стојановић)**, дипл. инг.

Одлуком бр. 35/87 од 03.03.2016. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Радославе Н. Правиловић (рођ. Стојановић)**, дипл. инг. под насловом

„Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“.

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

01.02.2014. – Кандидат Радослава Н. Правиловић дипл. инг., предложила је тему докторске дисертације под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“.

27.02.2014. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета у Београду донета је одлука о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата Радославе Н. Правиловић, дипл. инг. за израду докторске дисертације под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“.

03.04.2014. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета у Београду донета је одлука о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобравању израде докторске дисертације Радославе Н. Правиловић, дипл. инг., под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“, а за менторе ове докторске дисертације је именован др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

09.06.2014. – На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Радославе Н. Правиловић, дипл. инг., под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“.

03.03.2016. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета у Београду донета је Одлука бр. 35/87 о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Радославе Н. Правиловић, дипл. инг., под називом: „Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације“

Кандидат Радослава Н. Правилковић, уписала је докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, смер Биохемијско инжењерство и биотехнологија, школске 2006/2007. године.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемија и хемијска технологија, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет, Универзитета у Београду. За ментора ове докторске дисертације именован је др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду

Ментор др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду из ове области публиковао је шест радова у часописима који су на СЦИ листи. Руководио је израдом седам одбрањених докторских дисертација, што говори о компетентности ментора да руководи израдом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Кандидат **Радослава (Новица) Правилковић (рођ. Стојановић)**, дипломирани инжењер технологије, рођена је 17.03.1982. године у Смедереву, Република Србија, где је стекла основно и средње образовање (Гимназија, природно–математички смер). Уписала је Технолошко–металуршки факултет Универзитета у Београду 2001. године, а дипломирала је 2006. године на смеру Хемијско инжењерство са просечном оценом 9.22. Дипломски рад на тему „Одређивање отпора преносу масе при дифузији лидокаин-хидрохлорида из микрочестица“ одбранила је са оценом 10.00. Докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, смер Биохемијско инжењерство, уписала је школске 2006/2007. године. У јануару 2014. одбранила је завршни испит под називом „Инкапсулација полифенола у алгинатне и фосфолипидне честице“ са оценом 10. У оквиру докторских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом, са просечном оценом 10.00.

Од јануара 2007. до фебруара 2011. године била је стипендиста Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије у оквиру пројекта основних истраживања под називом „Интеракција имобилисаних ћелија, ткива и биолошки активних молекула у биореакторским системима“ (број пројекта 142075). Од фебруара 2011. године запослена је на Технолошко-металуршком факултету као истраживач-приправник, а од 2012. прелази у звање истраживач-сарадник. Ангажована је на пројекту 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 ИИИ 46010). Поред овога учествовала је и на два међународна Еурека пројекта са Републиком Словенијом (број пројекта Е!4486 и Е!6750).

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Радославе Н. Правилковић, дипл. инг., садржи 161 страну (од којих је 149 нумерисано) у оквиру којих се налази 7 поглавља, са укупно 73 слике, 17 табела и 134 литературних навода. Докторска дисертација садржи: Увод, Теоријске основе, Циљеве рада, Експериментална испитивања, Резултате и дискусију, Закључке и Литературу. На почетку дисертације дати су изводи на српском и енглеском језику. Кандидаткиња је уз текст дисертације приложила и биографију и додатке прописане правилима Универзитета о подношењу докторских теза на одобравање. По својој форми и садржају, поднети рад задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У Уводу су образложени предмет и циљеви истраживања и наведене су предности контролисаног отпуштања активних компоненти у прехранбеној и фармацеутској индустрији. У оквиру Теоријског дела (1. поглавље) дисертације дат је литературни преглед предметне области. Дат је увид у важност природних антиоксиданаса уз нарочит осврт на полифеноле, њихове особине, предности и недостатке. Даље су описани системи за инкапсулацију биолошки активних компоненти где су истакнути системи који су до сада познати у литератури за инкапсулацију полифенолних једињења. Нарочито су обрађени системи на бази хидрогелова (алгинат и хитозан), као и системи на бази фосфолипида (липозоми), уз преглед њихових основних карактеристика и метода за припрему који се примењују у овој тези. У посебном делу су описани основни принципи процеса контролисаног отпуштања и значај ових система у савременој фармацеутској и прехранбеној индустрији и њихова предност у односу на конвенционалне системе. Један део теоријског дела рада посвећен је преносу масе молекулском дифузијом која је у основи свих система за контролисано отпуштање. Наведени су основни закони дифузије и њихова решења за стационарне и нестационарне услове преноса масе. У овом делу су представљени и системи за експериментално одређивање коефицијента дифузије.

Циљеви рада изложени су у засебном поглављу (2. поглавље). Основни циљ рада је да се проучавањем дифузије из микрочестица, као система за постизање продуженог и контролисаног дејства активних компоненти, допринесе бољем разумевању преноса масе у овим системима и да се проуче могућности контролисања брзине дифузије, а самим тим и контролисање брзине ослобађања активне компоненте.

У Експерименталном делу (3. поглавље) дисертације описани су материјали и методе, према редоследу експерименталног истраживачког рада. Описана је метода за добијање полифенолних једињења из воденог екстракта, а затим су детаљно приказане методе за одређивање садржаја полифенолних једињења и антиоксидативне активност. Дате су технике добијања алгинатних и модификованих алгинатних честица, као и методе за карактеризацију овако добијених честица, као што су одређивање величине честица, скенирајућа електронска микроскопија, микроскопија атомских сила, различити антиоксидативни тестови, термичка анализа честица, као и одређивање степена инкапсулације полифенолних једињења у честице. Такође је описан и протокол дифузионих експеримента изведених у стакленом суду и стандардној Franz-овој дифузионој ћелији. Наведена је и метода за квантитативно одређивање коефицијента дифузије полифенола као и отпора који дају различите врсте алгинатних честица. Процедура припреме конвенционалних липозома и липозома модификованих

полисорбатима пролипозомном методом је детаљно описана, као и све методе за карактеризацију ових система где спадају: величина и расподела величина добијених честица и скенирајућа електронска микроскопија. Метода за праћење кинетике отпуштања полифенола у стандардној Franz-овој дифузионој ћелији, као и метода за одређивање коефицијента дифузије полифенола и отпора које пружа липозомна мембрана наведене су у овом делу рада.

Резултати истраживања са дискусијом су приказани у 4. поглављу. У првом делу тезе испитане су карактеристике честица на бази хидрогела. Утврђено је да је величина алгинатних и модификованих алгинатних честица износила око 730 μm . Степен инкапсулације за све врсте алгинатних честица је био висок, преко 90%, што доводи до закључка да је ова врста честица изузетно погодна за инкапсулацију полифенолних једињења из екстракта чаја. Одсуство хемијских интеракција између екстракта чаја и алгината је доказано FTIR анализом. Приказани су и резултати антиоксидативне активности полифенолних једињења одређени различитим методама и анализа је показала да поступак инкапсулације није деградирао полифенолна једињења. Након праћења отпуштања полифенола из алгинатних честица у суд са дестилованом водом, може се закључити да се највећи део полифенола отпусти у првих пола сата од потапања честица. Ово је и очекиван резултат због великог градијента концентрација који се јавља између алгинатних честица и околног медијума у коме се врши отпуштање. Испитана је и кинетика дифузије полифенола из алгинатних и модификованих алгинатних честица коришћењем Franz-ове дифузионе ћелије. Максимална концентрација полифенолних једињења у акцепторском делу дифузионе ћелије достиже се након 150 min за алгинатне честице, док је за екстракт чаја то време 60 min. За честице алгинат-хитозан и алгинат-инулин ово време износи 240 min, односно 150 min, па се може закључити да се облагањем ових честица додатним слојем отпуштање полифенола додатно успорава у односу на отпуштање из чистих алгинатних честица. У другом делу тезе испитани су системи на бази фосфолипида. Конвенционални липозоми, као и липозоми модификовани сурфактантима добијени су пролипозомном методом, која је једноставна и брза, па самим тим и погодна за примену у прехранбеној и фармацеутској индустрији. Добијени липозоми су били у опсегу величина од 350 до 900 nm. Праћењем отпуштања полифенола из ових честица, постигнуто је продужено ослобађање. Конвенционални липозоми успоравају дифузију полифенола у великој мери, јер мембрана липозома пружа додатни отпор дифузији полифенола. Дифузија је 3.8 пута спорија у односу на дифузију полифенола из чајног екстракта. Дифузија је најбржа у току прва 2 сата, а затим долази до успостављања стационарног стања. Модификација мембране липозома полисорбатима утиче на додатно смањење брзине дифузије. Микрочестице модификоване *Span*-ом 20 показују 5.9 пута спорију дифузију у односу на дифузију полифенола из екстракта чаја, док је вредност отпора који пружа модификована мембрана дифузији полифенола значајно већа од отпора конвенционалних липозома. Коефицијент дифузије из микрочестица модификованих *Span*-ом 40 близак је коефицијенту дифузије из класичних липозома. Ефекат успоравања дифузије из микрочестица модификованих *Tween*-ом 20 је 1.3 пута већи у поређењу са конвенционалним липозомима, док липозоми модификовани *Tween*-ом 60 испољавају специфично понашање, које захтева додатне анализе.

У поглављу 5 таксативно су приказани најважнији закључци, изведени на основу испитивања изложених у претходним поглављима. Након поглавља 5 наведене су референце коришћене током израде докторске дисертације.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Докторска дисертација Радославе Н. Правилковић за предмет има савремену тему истраживања која се односи на микрочестице на бази хидрогелова и фосфолипида за контролисано отпуштање полифенолних једињења. Полифеноли су природни антиоксиданси који имају низ позитивних ефеката на људско здравље, те је све већа потреба за природним изворима антиоксиданаса. Налазе се у чоколади, вину, пиву, воћу, али се у организам уносе највише конзумацијом чаја. Међутим, полифеноли су једињења осетљива на дејство кисеоника, светлости и повишене температуре, па су подложна пребрзом ослобађању из хране, а пожељно је да остану у производу током термичке обраде хране и да се ослободе тек при њеној конзумацији. Такође, полифеноли имају непријатан, горак укус, те се кроз храну и пиће не уносе у довољним количинама. Један од начина за превазилажење проблема је процес инкапсулације. Инкапсулацијом се маскира укус полифенола и истовремено се они превode из течних у чврсте формулације, које се онда могу користити у прехранбеној индустрији. Генерално, инкапсулација представља процес обавијања неке супстанце заштитним омотачем или њено смештање унутар структуре одређеног носача. Инкапсулација, такође, смањује количину полифенола која се додаје по јединици производа како би се остварио исти антиоксидативни ефекат у односу на неинкапсулирани облик дозирања. Од посебног су интереса формулације које садрже смеше полифенола управо таквог састава каквог су биљни екстракти, јер се одређени позитивни ефекти на људско здравље могу постићи само синергистичким дејством полифенолних једињења. Осим тога, за примену полифенола као лековитих супстанци у фармацеутској индустрији, потребне су формулације које ће омогућити контролисано отпуштање у гастроинтестиналном тракту. Наиме, слободни полифеноли након оралне употребе имају кратко време боравка у гастро тракту, бивају слабо апсорбовани и брзо деградирани дејством киселина и ензима у стомаку.

Прегледом актуелне научне литературе установљено је да се још увек трага за адекватним носачем који би омогућио продужено и контролисано отпуштање полифенола. У овој докторској дисертацији се као један од носача полифенолних једињења користи алгинат. Алгинат је природни полисахарид, чија је примена дозвољена у исхрани. Одабран је због својих позитивних особина, као што су: биокомпатибилност, биодеградибилност и токсичност. Као и сви системи, тако и алгинатни хидрогелови имају своје недостатке, може лако доћи до губитка активне компоненте током припреме или до наглог отпуштања активне компоненте. Узрок ових недостатака је величина пора код алгинатних гелова. Као могуће решење је примена неког пуниоца или додатног слоја полимера. У овом раду је испитан утицај инулина, као пуниоца, и хитозана, као додатног омотача око алгинатне честице, на брзину дифузије полифенола. Још једна врста носача која може да омогући превазилажење недостатака које имају полифеноли су липозоми. Липозоми могу да се припреме употребом природних компоненти, па је зато њихова примена у прехранбеној и фармацеутској индустрији знатно олакшана. Састављени су од воденог језгра и једног или више липидних двослојева, тако да су погодни за инкапсулацију и хидрофилних и хидрофобних супстанци. За добијање липозома је коришћена пролипозомна метода, која је једноставна и брза, те посебно погодна за примену у прехранбеној и фармацеутској технологији. Иако се сматрају за изузетно погодне и флексибилне системе за инкапсулацију, липозоми понекад могу да буду нестабилни. Овај недостатак је довео до напредовања технологије припреме липозома од конвенционалних везикула

на „другу генерације липозома“, у којима је мембрана модификована површински активним молекулима (сурфактанти). Конвенционални липозоми су везикуле које се састоје од фосфолипида и/или холестерола, док су сурфактанти неопходни као средства приликом изоловања, пречишћавања и модификације мембране. У овој докторској дисертацији су коришћени нејонски полисорбати (Tween и Span сурфактанти).

За пројектовање процеса инкапсулације потребно је познавати феномене преноса масе полифенола код ових система. Такође, треба нагласити да је акценат великог броја досадашњих испитивања квалитативна анализа добијених кривих отпуштања, а не и квантификација у смислу дефинисања вредности коефицијената дифузије, а тиме и брзине отпуштања. У овом раду су одређени коефицијенти дифузије, отпори дифузији, као и услови преноса масе, па се пружа могућност пројектовања система за контролисано отпуштање који обезбеђују константан флуks активне компоненте. Резултати ове докторске дисертације дају увид како научној јавности тако и индустријском сектору о потенцијалу за примену липозома са инкапсулираним полифенолима, са идејом шире примене ових система као суплемената који могу да допринесу квалитету и нутритивној вредности већ постојећих производа. На основу опсежног прегледа литературе, може се закључити да се истраживања у оквиру ове докторске дисертације уклапају у светске трендове и указују на значај и актуелност проучавање проблематике.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У оквиру докторске дисертације кандидата Радославе Н. Правиловић, цитирано је 134 литературна навода који су омогућили да се прикаже стање у испитиваној области, као и актуелност проблематике. Највећи број цитираних радова чине радови из међународних часописа са тематиком значајном за израду докторске дисертације. Савремена истраживања објављена у наведеним научним радовима су описана, анализирана и дискутована и изведени су закључци који су омогућили добар увид у потенцијал за примену алгината и липозома како у козметичкој тако и у прехранбеној индустрији. На основу пажљиве анализе резултата приказаних у научној литератури изложене су основне смернице за истраживања која су извршена у овој докторској дисертацији. Из образложења предложене теме докторске дисертације и објављених радова у пријави, коју је кандидат поднео, као и из наведене литературе која је коришћена у истраживању, уочава се изузетно велико познавање предметне области истраживања, као и познавање актуелног стања истраживања у овој области у свету.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Сви резултати у оквиру ове дисертације су доказани одговарајућим експериментима, као и савременим аналитичким инструменталним мерењима према оригиналним или модификованим методама из литературе. За одређивање концентрације и праћење ослобођених полифенола коришћена је UV/VIS спектрометрија и *Folin-Ciocalteu* (FC) метода. За детекцију рузмаринске киселине, као једног од најзаступљенијих састојака полифенолних једињења, коришћена је течна хроматографија високих перформанси (HPLC) помоћу аналитичке C-18 колоне, а као мобилна фаза је коришћена смеша метанол/вода. У циљу одређивања антиоксидативне активности полифенолних једињења примењене су две методе: ABTS метода, која је заснована на способности једињења да редукује стабилан ABTS радикал (2,2'-azinobis (3-ethylbenzotiazolin-6-sulfonske kiseline)), и FRAP метода, која се заснива на редукцији безбојног комплекса гвожђе(III)-трипиридилтриазина (Fe^{3+} -TPTZ) у феро форму (Fe^{2+})

интензивне плаве боје. Приликом добијања и карактеризације инкапсулираних алгинатних честица коришћене су FTIR спектроскопска анализа и електронска микроскопија. Површинска морфологија микрочестица је испитана коришћењем скенирајућег електронског микроскопа (SEM), а FTIR спектроскопија је коришћена у циљу идентификације функционалних група и карактерисања веза између матрикса алгинатног гела и компоненти чајног екстракта. Испитивање термичког понашања инкапсулираних честица је извршено симултаном диференцијално скенирајућом колориметријом и термогравиметријском анализом (DSC/TGA). Карактеризација добијених липозома са инкапсулираним полифенолима изведена је методом ласерске дифракције (величина липозома, индекс полидисперзије и површинско наелектрисање). Кинетика отпуштања полифенола праћена је у Franz-овој дифузионој ћелији.

3.4. Применљивост остварених резултата

Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације имају изузетан допринос у области феномена преноса масе полифенолних једињења из различитих носача и доприносе развоју микрочестичних система са продуженим ослобађањем активне компоненте. Системи описани у овој тези имају велики потенцијал примене, од примене у фармацеутским и козметичким производима (најчешће топикална примена) до примене у функционалним прехранбеним производима са додатом вредношћу. Поред тога, на основу резултата тезе пролипозомна метода се може предложити као један од начина припреме липозома који је једноставан и погодан за веће размере, док употреба комерцијалних липидних смеша смањује трошкове производње липозома.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Спровodeћи иновативна истраживања током израде докторске дисертације, кандидат Радослава Н. Правилковић, дипл. инг. испољила је изузетну стручност у реализацији експеримената кроз модификацију и оптимизацију примењених техника и метода, као и кроз анализу и начин приказивања резултата. Током својих истраживања, спроведених врло одговорно и зрело, испољила је како самосталност у раду, систематичност и креативност, тако и критичност. Током докторских студија, Радослава Правилковић се истицала способношћу да на прави начин представи и у потпуности објасни све аспекте бројних експерименталних резултата до којих је долазила како у самосталном тако и у тимском раду. Стручном и аналитичном приступу у постављању и спровођењу експеримента и истраживања посебно је допринео изразито развијен инжењерски приступ који Радослава Правилковић константно показује у свом раду. На основу постигнутих резултата и изузетног залагања, те доприноса развоју науке, Комисија је мишљења да кандидат Радослава Н. Правилковић, дипл. инг. поседује све неопходне квалитете за самостални научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Резултати до којих се дошло у оквиру ове дисертације дају значајан научни допринос у области феномена преноса масе полифенолних једињења из различитих носача и доприносе развоју микрочестичних система са продуженим ослобађањем полифенола. Такође, резултати овог рада у целини дају научни допринос испитивању феномена инкапсулације полифенола у микрочестице, као што су механизам настајања честица, интеракција између носача и активних компонената, међучестичне интеракције, као и друге феномене који утичу на ефикасност инкапсулације и активност инкапсулираних полифенола. Специфични научни доприноси резултата истраживања остварених у оквиру ове докторске дисертације се огледају у:

- Оптимизацији процеса инкапсулације полифенолних једињења електростатичком екструзијом у хидрогел честице;
- Утврђивању утицаја молекулских интеракција или хемијских интеракција на антиоксидативна својства полифенолних једињења инкапсулираних у хидрогел честице;
- Утврђивању утицаја састава мембране липозома на брзину ослобађања инкапсулираних полифенола;
- Утврђивању утицаја површински активних материја на молекулску организацију фосфолипидних ланаца у липозомној мембрани са становишта ослобађања полифенолних једињења инкапсулираних у липозоме;
- Утврђивању кинетике отпуштања полифенолних једињења и деградација честица узрокована порастом температуре;
- Утврђивању кинетике отпуштања полифенолних једињења у води из хидрогел честица и липозома коришћењем Franz-ове дифузионе ћелије;
- Одређивању отпора дифузији за различите врсте носача активне компоненте.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања која су изведена у овој докторској дисертацији конципирана су на основу претходно дефинисаних циљева и детаљне анализе литературе из области инкапсулације полифенолних једињења, као природних антиоксиданаса, у микрочестице. Хидрогел микрочестице су добијене методом електростатичке екструзије, која омогућује контролисану производњу микрочестица жељених димензија. За добијање липозома је коришћена пролипозомна метода, која је једноставна и брза, те посебно погодна за примену у прехранбеној и фармацеутској технологији. За припрему липозома је коришћена комерцијална липидна смеша. Употребом комерцијалне липидне смеше и методе која је погоднија за увећање размера, указује се на потенцијал који поседују ови системи са инкапсулираним полифенолима за ширу примену.

Резултат антиоксидативне активности полифенолних једињења одређен различитим методама (ABTS и FRAP) је показао да поступак инкапсулације није деградирао полифенолна једињења. Степен инкапсулације за све врсте алгинатних честица је био висок, преко 90%, што доводи до закључка да је ова врста честица

изузетно погодна за инкапсулацију полифенолних једињења из екстракта чаја. Одсуство хемијских интеракција између екстракта чаја и алгината је доказано FTIR анализом. Резултати кинетике отпуштања указују да је дифузија полифенола из алгинатних честица у суд са дестилованом водом брз процес и да се највећи део полифенола отпусти у првих пола сата од потапања честица. Испитана је и кинетика дифузије полифенола из алгинатних и модификованих алгинатних честица коришћењем Franz-ове дифузионе ћелије. Максимална концентрација полифенолних једињења у акцепторском делу дифузионе ћелије достиже се након 150 min за алгинатне честице, док је за екстракт чаја то време 60 min. За честице алгинат-хитозан и алгинат-инулин ово време износи 240 min, односно 150 min, па се може закључити да се облагањем додатним слојем ових честица отпуштање полифенола додатно успорава у односу на отпуштање из чистих алгинатних честица, док додавање пуниоца не утиче значајно на брзину дифузије полифенола.

Резултати отпуштања полифенола из фосфолипидних честица показују да је постигнуто продужено ослобађање. Конвенционални липозоми успоравају дифузију полифенола у великој мери, јер мембрана липозома пружа додатни отпор дифузији полифенола. Дифузија је 3,8 пута спорија у односу на дифузију полифенола из чајног екстракта. Модификација мембране липозома полисорбатима утиче на додатно смањење брзине дифузије. Микрочестице модификоване *Span*-ом 20 показују 5,9 пута спорију дифузију у односу на дифузију полифенола из екстракта чаја, док је вредност отпора који пружа модификована мембрана дифузији полифенола значајно већи и од отпора конвенционалних липозома. Коефицијент дифузије из микрочестица модификованих *Span*-ом 40 близак је коефицијенту дифузије из конвенционалних липозома. Ефекат успоравања дифузије из микрочестица модификованих *Tween*-ом 20 је 1.3 пута већи у поређењу са конвенционалним липозомима, док липозоми модификовани *Tween*-ом 60 испољавају специфично понашање.

Увидом у доступну литературу и поређењем са оствареним резултатима добијених применом адекватних савремених метода истраживања и анализе није тешко констатовати да су резултати дисертације значајни не само са научног, већ и са практичног аспекта. Ово истраживање је отворило нове правце за даља истраживања у смислу дизајнирања „интелигентних“ система за инкапсулацију полифенола, ради постизања још бољег контролисаног отпуштања ове компоненте, а са циљем добијања јединственог система који би био погодан за примену код већег броја како прехранбених тако и фармацеутских производа.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Радослава Н. Правиловић је резултате свог истраживања током израде ове дисертације потврдила објављивањем радова у часописима међународног и националног значаја и саопштавањем радова на међународним и националним скуповима. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада кандидата у овој области приказани су у 3 (три) рада објављена у научним часописима међународног значаја (ознака групе М20: врста резултата М21, 2 рада, врста резултата М23, 1 рад), 6 (шест) радова објављених у зборницима скупова међународног значаја штампана у целини и изводу (ознака групе М30: врста резултата М33, 5 радова, М34 1 рад), 1 (један) рад објављена у зборнику скупа домаћег значаја штампаног у изводу (ознака групе М60: врста резултата М64, 1 рад).

Списак радова који су резултат истраживања у оквиру докторске дисертације

Категорија 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*, 92(3), 685-696, 2012 (**IF=1.36**) (ISSN: 1097-0010).
2. Belscak-Cvitanovic, A., **Stojanovic R.**, Manojlovic, V., Komes, D., Juranovic-Cindric, I., Nedovic, 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*, 44(4), 1094-1101, 2011 (**IF=2.416**) (ISSN: 0963-9969).

Категорија M23:

1. **Pravilović, R.**, Radunović, V., Bošković-Vragolović, N., Bugarski, B., Pjanović, R.: The influence of membrane composition on the release of polyphenols from liposomes, *Hemijska Industrija*, 69(4), 347–353, 2015 (**IF=0.364**) (ISSN: 0367-598X).

Категорија M33:

1. Jovanović, A., Zdunić, G., Šavikin K., **Pravilović, R.**, Đorđević, V., Isailović, B., Bugarski, B.: Effects of solvent and degree of fragmentation on total polyphenols and antioxidant activity of thymus serpyllum extracts, *IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, Proceedings*, pp. 453-458, 04.-06. March, 2015, Jahorina, Bosnia and Herzegovina, (DOI: 10.7251/EEMSR1501453J) (ISBN 978-99955-81-18-3).
2. 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. In: *Book of Full Papers of the 6th Central European Congress on Food*, 23rd-26th of May, Novi Sad, Serbia, pp. 1040-1045, 2012. The Organizers: CeFood, University of Novi Sad, Institute of Food Technology, Novi Sad, Serbia, (ISBN: 978-86-7994-027-8).
3. 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*, 20th-23rd of September, Opatija, Croatia, pp. 100-105, 2011 (ISBN: 978-953-99725-4-5).
4. Manojlovic, V., **Stojanovic, R.**, Belscak-Cvitanovic, A., Komes, D., Nedovic, V., Bugarski, B.: Encapsulation of thyme (*Thymus serpyllum* L.) aqueous extract in Ca-alginate microbeads. *Proceedings of the XVIII International Conference on Bioencapsulation*, 1st-2nd of October, 2010. Porto, Portugal. The Organizers: Bioencapsulation Research Group.

5. 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. In: *Book of Full Papers of the 5th Central European Congress on Food*, 19th-22nd of May, 2010. Bratislava, Slovakia, pp. 7-13. The Organizers: CeFood, VÚP Food Research Institute Bratislava, Slovakia, <http://cefood2010.eu/rs/subory/1275914374-book-of-full-papers-pdf.pdf> (ISBN 978-80-89088-89).

Категорија M34:

1. Belščak-Cvitanović, A., Nedović, V., Đorđević, V., **Pravilović, R.**, Karlović, S., Komes, D., Bugarski, B.: Comparative evaluation of different natural biopolymers and proteins for encapsulation of green tea (*Camellia sinensis* L.) bioactive compounds. *1st Congress on Food Structure Design*, 15-17th October 2014, Porto, Portugal. *Book of Abstracts*, Eds: Vicente, A.A., Silva C.L.M., Piazza L., pp. 53, 2014. (ISBN: 978-989-97478-5-2).

Категорија M64:

1. 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, 14. i 15. jun 2012, pp. 51 (ISBN: 978-86-7132-048-1).

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу свега наведеног Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Радослава Н. Правилковић (рођ. Стојановић), дипл. инг.,** под насловом **„Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације,,** представља значајан и оригиналан научни допринос у датој области, што је и потврђено кроз објављивање радова у часописима међународног и домаћег значаја. Предмет и циљеви који су постављени су јасно наведени и у потпуности остварени. Комисија је мишљења да докторска дисертација под називом **„Дифузија полифенолних једињења из микрочестица добијених различитим техникама инкапсулације,,** у потпуности испуњава све захтеване критеријуме као и да је кандидат током израде дисертације показао изузетну научно истраживачку способност у свим фазама израде ове дисертације.

Имајући у виду квалитет, обим и научни допринос постигнутих и приказаних резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати овај Реферат, пружи на увид јавности поднету докторску дисертацију кандидата **Радославе Н. Правилковић (рођ. Стојановић), дипл. инг.** у законом предвиђеном року, као и да Реферат упути Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду и да након завршетка процедуре позове кандидата на усмену одбрану дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 31.03.2016. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Проф. др Невенка Бошковић Враголовић, ванредни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Проф. др Рада Пјановић, доцент
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

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

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