

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 31. и 32 Правилника о докторским студијама ТМФ-а, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 11.04.2019. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Маји Марковић**, мастер инжењеру технологије, под називом: „**Кинетика ослобађања слабо водорастворних активних супстанци из носача на бази поли(метакрилне киселине), казеина и липозома**“.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За менторе се одређују др Рада Пјановић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и Весна Панић, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: Маја Марковић

Име и презиме ментора: Рада Пјановић

Звање: Ванредни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Rada Pjanović, Nevenka Bošković-Vragolović, Jelena Veljković-Giga, Radmila Garić-Grulović, Srđan Pejanović and Branko Bugarski, Diffusion of drugs from hydrogels and liposomes as drug carriers, J.Chem.Technol.Biotechnol, 85 (5), 2010, pp. 693–698., ISSN: 0268-2575, IF 2010= 1.818
2. S. J. Veličković, M. T. Kalagasidis – Krušić, R.V. Pjanović, N. M. Bošković – Vragolović, P.C. Griffiths, I.G. Popović, The Diffusion of Water in Poly (Ditetrahydrofurfuryl Itaconate), Polymer, 46 (19), 2005, pp. 7982–7988., ISSN: 0032-3861, IF 2005 = 2.849
3. Bojana Balanč, Kata Trifković, Verica Đorđević, Smilja Marković, Rada Pjanović, Viktor Nedović, Branko Bugarski, Novel resveratrol delivery systems based on alginate-sucrose and alginate-chitosan microbeads containing liposomes, Food Hydrocolloids, Volume 61, December 2016, pp. 832-842., ISSN: 0268-005X, IF 2016 = 4.747
4. Radoslava N. Pravilović, Bojana D. Balanč, Kata T. Trifković, Verica B. Đorđević, Nevenka M. Bošković-Vragolović, Branko M. Bugarski and Rada V. Pjanović, Comparative Effects of Span 20 and Span 40 on Liposomes Release Properties, International Journal of Food Engineering, 13 (12), 2017., ISSN: 2194-5764, IF 2017 = 0.923
5. Spasojević, P., Stamenković, D., Pjanović, R., Bošković-Vragolović, N., Dolić, J., Grujić, S., Veličković, S., Diffusion and solubility of commercial poly(methyl methacrylate) denture base material modified with dimethyl itaconate and di-n-butyl itaconate during water absorption/desorption cycles, Polymer International, 61 (8), 2012, pp. 1272–1278., ISSN: 0959-8103, IF 2012 = 2.125

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односно дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 08.03.2019.

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата: Мају Марковић

Име и презиме ментора: Весна Панић

Звање: Научни сарадник

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Maja D. Markovic, Pavle M. Spasojevic, Sanja I. Seslija, Ivanka G. Popovic, Djordje N. Veljovic, Rada V. Pjanovic, **Vesna V. Panic**, Casein-poly(methacrylic acid) hybrid soft networks with easy tunable properties, (2019) European Polymer Journal, 113, pp. 276-288, DOI: [10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065)
IF(2017) = 3,741, ISSN 0014-3057
<https://ezproxy.nb.rs:2055/science/article/pii/S0014305718317907>
2. Spasojevic, P.M., **Panic, V.V.**, Jovic, M.D., Markovic, J., Van Roost, C., Popovic, I.G., Velickovic, S.J., Biomimic hybrid polymer networks based on casein and poly(methacrylic acid). Case study: Ni²⁺ removal, (2016) Journal of Materials Chemistry A, 4 (5), pp. 1680-1693. DOI: [10.1039/c5ta08424e](https://doi.org/10.1039/c5ta08424e)
IF(2016) = 8,867, ISSN 2050-7488
<https://ezproxy.nb.rs:2954/en/content/articlepdf/2016/ta/c5ta08424e>
3. **Panic, V.V.**, Spasojevic, P.M., Radoman, T.S., Dzunuzovic, E.S., Popovic, I.G., Velickovic, S.J. Methacrylic acid based polymer networks with a high content of unfunctionalized nanosilica: particle distribution, swelling, and rheological properties, (2015) Journal of Physical Chemistry C, 119 (1), pp. 610-622. DOI: [10.1021/jp5020548](https://doi.org/10.1021/jp5020548)
IF (2014) = 4,772, ISSN 1932-7447
<https://ezproxy.nb.rs:2147/doi/10.1021/jp5020548>
4. **Panic, V.V.**, Madzarevic, Z.P., Volkov-Husovic, T., Velickovic, S.J. Poly(methacrylic acid) based hydrogels as sorbents for removal of cationic dye basic yellow 28: Kinetics, equilibrium study and image analysis, (2013) Chemical Engineering Journal, 217, pp. 192-204. DOI: [10.1016/j.cej.2012.11.081](https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.11.081)
IF(2013) = 4,058, ISSN 1385-8947
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894712015756?via%3Dihub>
5. **Panic, V.V.**, Velickovic, S.J. Removal of model cationic dye by adsorption onto poly(methacrylic acid)/zeolite hydrogel composites: Kinetics, equilibrium study and image analysis, (2014) Separation and Purification Technology, 122, pp. 384-394. DOI: [10.1016/j.seppur.2013.11.025](https://doi.org/10.1016/j.seppur.2013.11.025)
IF(2014) = 3,091, ISSN 1383-5866
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586613006801?via%3Dihub>

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

Ⓐ) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: _____

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/147
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

12.04.2019.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Кинетика ослобађања слабо водорастворних активних супстанци из носача на бази поли(метакрилне киселине), казеина и липозома“
(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

МАЈА (Драгомир) МАРКОВИЋ, мастер инжењер технологије

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: **Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет.**

3. Година дипломирања: 2012.

4. Назив и седиште факултета на коме је стекао мастер образовање: **Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет.**

5. Година дипломирања: 2013.

Студент је уписан на докторске академске студије школске **2013/2014.** године.

Обавештавамо Вас да је **Наставно-научно веће**, на седници одржаној **11.04.2019. године** размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Podobnost teme i kandidata Maje D. Marković, master inženjera tehnologije, za izradu doktorske disertacije

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/87 od 7.03. 2019. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Maje D. Marković, master inženjera tehnologije, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom:

„Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma”

Na osnovu materijala priloženog uz zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

REFERAT

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Maja D. Marković, master inženjer tehnologije, rođena je 12.04.1989. godine u Kragujevcu, gde je završila osnovnu školu i Prvu kragujevačku gimnaziju, prirodno-matematički smer, kao nosilac Vukove diplome. Osnovne akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo, studijsko područje Farmaceutsko inženjerstvo, upisala je školske 2008/2009. godine, a završila je u julu 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,29. Završni rad pod nazivom „Difuzija polifenola iz modifikovanih fosfolipidnih mikročestica” odbranila je na Katedri za hemijsko inženjerstvo sa ocenom 10. Tokom osnovnih studija, bila je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja tokom četiri godine. Za postignut izuzetan uspeh tokom osnovnih studija dobila je nagradu Tehnološko-metalurškog fakulteta „Panta S. Tutundžić” (2010/2011), (2011/2012), kao i nagradu Srpskog-hemijskog društva za ukupan uspeh na osnovnim studijama. Master akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2012/2013. godine, a završila 2013. godine na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo sa prosečnom ocenom 9,75. Master rad pod nazivom „Kinetika oslobađanja polifenola iz hidrogelova metakrilne kiseline modifikovanih kazeinom” odbranila je 2013. godine sa ocenom 10 i stekla zvanje Master inženjer tehnologije-master hemijski inženjer. Školske 2013/2014. godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo pod mentorstvom prof. dr Rade Pjanović i dr Vesne Panić. Ispite doktorskih studija

predviđene planom i programom nastave, položila je sa ocenom 10. Član je Srpskog hemijskog društva.

Od aprila do novembra 2014. godine bila je na stručnoj praksi u firmi Herba svet d.o.o. Kumodraška 302, 11000 Beograd, koja se bavi proizvodnjom dijetetskih kapi na biljnoj bazi i kapsula. Od novembra 2014. godine do jula 2018. godine bila je i stalno zaposlena u istoj firmi, na poziciji tehnologa. Bavila se standardizacijom biljnih kapi i kontrolom procesnih parametara i procesa proizvodnje biljnih kapi i kapsula i kontrolom procesa proizvodnje u skladu sa ISO 9001:2008 standardom i HCCP sistemom. Privredna komora Srbije i SGS, dodelili su joj diplomu za pohađanje seminara GMP-Dobra proizvođačka praksa (april 2016) koji je pohađala u cilju primene stečenog znanja na unapređenje procesa proizvodnje u firmi Herba svet.

1.2. Stečeno naučno-istraživačko iskustvo

Od jula 2018. godine Maja Marković zaposlena je u Inovacionom centru Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, pod nazivom: „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenata hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti”-III 46010.

Maja Marković je položila sve ispite predviđene planom i programom doktorskih studija sa prosečnom ocenom 10.

Spisak predmeta položenih na doktorskim studijama

Redni br.	Naziv predmeta	ESPB	Ocena
1	Analogije fenomena prenosa	5	10
2	Odabrana poglavlja numeričke analize	5	10
3	Fizičko-hemijske osnove farmaceutskog inženjerstva	4	10
4	Odabrana poglavlja biohemije-vitamini	5	10
5	Viši kurs termodinamike	5	10
6	Odabrana poglavlja projektovanja procesa u biohemijskom inženjerstvu	5	10
7	Odabrana poglavlja instrumentalne analize	7	10
8	Bioaktivne materije u kozmetičkim proizvodima	4	10
9	Hemija fiziološki-aktivnih jedinjenja	5	10
10	Odabrana poglavlja projektovanja procesa u hemijskoj industriji	5	10
11	Engleski jezik		10
12	Završni ispit	30	10
Zbir bodova /Prosečna ocena		80	10,00

Spisak objavljenih naučnih radova i saopštenja:

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu M21

Maja D. Markovic, Pavle M. Spasojevic, Sanja I. Seslija, Ivanka G. Popovic, Djordje N. Veljovic, Rada V. Pjanovic, Vesna V. Panic, Casein-poly(methacrylic acid) hybrid soft networks with easy tunable properties, (2019) European Polymer Journal, 113, pp. 276-288, DOI: [10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065)

IF(2017) = 3,741, ISSN 0014-3057 (Polymer Science 12/87)

<https://ezproxy.nb.rs:2055/science/article/pii/S0014305718317907>

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Od oktobra 2015. godine Maja D. Marković je pored svog stalnog zaposlenja na poziciji tehnologa u firmi Herba svet d.o.o. bila uključena i u eksperimentalna istraživanja pod rukovodstvom dr Rade Pjanović, vanrednog profesora Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Vesne Panić, naučnog saradnika Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U dosadašnjem radu Maja Marković je pokazala izuzetnu zainteresovanost za produbljivanje, kao i primenu stečenih teorijskih znanja, za analizu i rešavanje problema u oblasti hemijskog inženjerstva. Takođe, pokazala je spretnost u eksperimentalnom radu uz visok stepen samostalnosti, kao i sposobnost za rad u timu. U celini Maja Marković je do sada pokazala sklonost i interesovanje za naučno-istraživački rad. Položila je sve ispite predviđene programom doktorskih studija, zaključno sa završnim ispitom na temu „Sistemi lipozomi-prirodni polimeri”. Tema doktorske disertacije vezana je za oblast iz koje je objavila rad u vrhunskom naučnom časopisu međunarodnog značaja (M21) kao prvi autor.

Na osnovu izloženog komisija smatra da je Maja Marković, master inženjer tehnologije, ispunila sve uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

Predmet naučnog istraživanja ove doktorske disertacije je dizajn sistema na bazi hidrofilnih hidrogelova poli(metakrilne kiseline) (PMAA) za kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci u humanom intestinalnom traktu, kao i analiza kinetike otpuštanja.

Sistemi za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci predstavljaju istraživačku oblast koja se intenzivno razvija već pet decenija. Niz prednosti koje ovi sistemi nude kao i velike mogućnosti za njihov razvoj, podešavanje funkcionalnosti i mesta dejstva, razlog su za veliko interesovanje i naučne i stručne zajednice. Otpuštanje aktivnih supstanci (lekovi, hormoni, proteini, genetski materijal) se postiže biodegradacijom nosača ili difuzijom kroz matriks ili membranu nosača. Osnovne prednosti ovih sistema u odnosu na tradicionalne sisteme su: produženo otpuštanje aktivne supstance i održavanje njene koncentracije u okviru terapijskih granica, smanjen broj unosa terapijskih doza u organizam, delovanje aktivne supstance na tačno određenom mestu u organizmu bez štetnog dejstva na okolna tkiva, mogućnost izbegavanja odgovora imunog sistema organizma itd.

Sistemi koji imaju veliki potencijal u primeni za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci su na bazi polimernih nosača u formi trodimenzionalnih mreža-hidrogelova. Ovi

materijali se odlikuju jedinstvenim svojstvom da mogu da prepoznaju stimulans iz spoljašnje sredine (promena pH vrednosti, temperature, jonske jačine, prisustvo nekog molekula i sl.) i na njega reaguju promenom nekog svog svojstva. Hidrogelovi na bazi poli(metakrilne kiseline) (PMAA) predstavljaju jednu od intenzivno ispitivanih pH-osetljivih grupa hidrogelova, dokazano su biokompatibilni i netoksični, sa velikim brojem jonogenih karboksilnih grupa. Interesantni su za primenu kod sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci, kod tretmana oštećenja kože, u inženjerstvu tkiva.

Poseban izazov u razvoju sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci predstavlja transport slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci. Iako su se hidrogelovi na bazi PMAA pokazali odličnim nosačima hidrofilnih aktivnih supstanci, ograničenje primene ovih materijala u sistemima za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci posledica je izrazito hidrofilne prirode PMAA. Kako bi se omogućilo vezivanje i transport hidrofobne aktivne supstance neophodno je prethodno izvršiti modifikaciju ovog materijala. U te svrhe pribegava se izmenama u strukturi samog hidrogela, pri čemu se najčešće dodaju amfifilne supstance, kao što su proteini ili fosfolipidne nanočestice.

Osnovni cilj ove doktorske disertacije odnosi se na dodavanje amfifilnih supstanci-kazeina i lipozoma u hidrofilne hidrogelove na bazi PMAA kako bi se obezbedilo kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance. Kao model aktivne supstance ovog tipa koristiće se kofein.

Kazein je biokompatibilan, biodegradabilan, netoksičan protein koji zbog svojih strukturnih karakteristika poseduje mogućnost vezivanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci. Pored toga upotrebnost bezbednost kazeina odobrena je od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA). Kazein takođe poseduje temperaturnu stabilnost i pH osetljivost što ga čini kako dobrim kandidatom za ciljano i kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci u intestinalnom traktu, tako i pogodnim reaktantom u formulacijama hibridnih hidrogelova na bazi PMAA.

Prilikom sinteze, u formulaciji hibridnih hidrogelova na bazi PMAA i kazeina biće dodavani i lipozomi, kako bi se dodatno usporilo otpuštanje aktivne komponente. Ove fosfolipidne nanočestice poseduju sposobnost istovremenog transporta i hidrofilnih i hidrofobnih aktivnih supstanci. Zbog svoje građe koja je slična građi ćelijske membrane, biokompatibilnosti i netoksičnosti lipozomi se veoma često mogu sresti kao komponente sistema za kontrolisano otpuštanje vakcina, genetskog materijala ili antitumornih agenasa, kao i aktivnih supstanci u preparatima za topikalnu primenu. Inkorporiranjem lipozoma u hidrogelove na bazi PMAA i kazeina istovremeno će se prevazići ograničenja vezana za liposome, kao što su sklonost ka oksidaciji, temperaturna osetljivost i sklonost ka formiranju agregata.

Kako bi se detaljno ispitao uticaj sastava ispitivanog nosača, kao i uticaj pH vrednosti sredine na kinetiku oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance, definisani su i sledeći pojedinačni ciljevi istraživanja koje će biti izvedeno u okviru navedene doktorske disertacije:

- Najpre će biti sintetisani hibridni hidrogelovi na bazi PMAA i kazeina - PMAC, sa i bez lipozoma. PMAC hidrogelovi biće karakterisani sa ciljem bližeg definisanja strukturnih karakteristika, kao i određivanja stepena inkapsulacije kofeina.

- Otpuštanja kofeina iz sintetisanih PMAC hidrogelova biće praćeno u dve sredine različitih pH vrednosti, kako bi se potvrdila pretpostavka da se dobijeni PMAC nosači mogu koristiti za ciljano otpuštanje u intestinalnom traktu.

- Biće sprovedena sveobuhvatna analiza uticaja udela pojedinačnih komponenti korišćenih za sintezu hibridnih hidrogelova (natrijum-hidroksida, umreživača, lipozoma, kofeina) na kinetiku otpuštanja kofeina.

- Kofein će biti inkapsuliran i u liposome koji će biti inkorporani u nosač u dva oblika: kao lipozomna disperzija i kao koncentrovani lipozomi dobijeni centrifugiranjem lipozomne disperzije, kako bi se ispitalo na koji način dodatak lipozoma utiče na morfologiju nosača i kinetiku otpuštanja kofeina.

- Sa ciljem ispitivanja mogućnosti povećanja početne koncentracije kofeina u PMAC hidrogelovima sa lipozomima, biće dodat i nikotin-amid koji poseduje mogućnost formiranja stabilnog kompleksa sa kofeinom i na taj način povećava rastvorljivost kofeina u vodi.

- Kinetički parametri otpuštanja kofeina biće analizirani upotrebom više različitih matematičkih modela u cilju analize kinetike oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance.

- Takođe će biti praćeno i bubrenje nosača kao proces koji prati proces otpuštanja kofeina u sredini određene pH vrednosti.

- Na osnovu svih dobijenih informacija biće izabran optimalan nosač iz koga će biti praćeno otpuštanje kofeina u tri sredine različitih pH vrednosti, koje će simulirati put nosača kroz gastrointestinalni trakt čoveka i proces otpuštanja kofeina na tom putu.

Relevantni bibliografski izvori povezani sa predmetom istraživanja ove doktorske disertacije, koji ujedno predstavljaju polaznu osnovu za dalji tok istraživanja su:

[1] M. Murata, K. Tahara, H. Takeuchi, Real-time in vivo imaging of surface-modified liposomes to evaluate their behavior after pulmonary administration, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 86(1) (2014) 115-119.

[2] N.A. Mazied, S.A. Ismail, M.F. Abou Taleb, Radiation synthesis of poly[(dimethylaminoethyl methacrylate)-co-(ethyleneglycol dimethacrylate)] hydrogels and its application as a carrier for anticancer delivery, *Radiation Physics and Chemistry* 78(11) (2009) 899-905.

[3] J. Liu, G. Yang, W. Zhu, Z. Dong, Y. Yang, Y. Chao, Z. Liu, Light-controlled drug release from singlet-oxygen sensitive nanoscale coordination polymers enabling cancer combination therapy, *Biomaterials* 146 (2017) 40-48.

[4] L. Wang, Y. Hu, Y. Hao, L. Li, C. Zheng, H. Zhao, M. Niu, Y. Yin, Z. Zhang, Y. Zhang, Tumor-targeting core-shell structured nanoparticles for drug procedural controlled release and cancer sonodynamic combined therapy, *Journal of Controlled Release* 286 (2018) 74-84.

[5] H. Xiao, T. Yang, Q. Lin, G.-Q. Liu, L. Zhang, F. Yu, Y. Chen, Acetylated starch nanocrystals: Preparation and antitumor drug delivery study, *International Journal of Biological Macromolecules* 89 (2016) 456-464.

[6] B. Bayón, V. Bucalá, G.R. Castro, Development of antimicrobial hybrid mesoporous silver phosphate-pectin microspheres for control release of levofloxacin, *Microporous and Mesoporous Materials* 226 (2016) 71-78.

- [7] P.A. Tarantili, H. Koumoulos, Sustained release of guaifenesin and ipriflavone from biodegradable coatings, *European Polymer Journal* 44(2) (2008) 444-452.
- [8] M. Gagliardi, A. Bertero, G. Bardi, A. Bifone, A poly(ether-ester) copolymer for the preparation of nanocarriers with improved degradation and drug delivery kinetics, *Materials Science and Engineering: C* 59 (2016) 488-499.
- [9] K. Hadinoto, A. Sundaresan, W.S. Cheow, Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: A review, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85(3, Part A) (2013) 427-443.
- [10] W. Lai, C. Chen, X. Ren, I.-S. Lee, G. Jiang, X. Kong, Hydrothermal fabrication of porous hollow hydroxyapatite microspheres for a drug delivery system, *Materials Science and Engineering: C* 62 (2016) 166-172.
- [11] T.S. Anirudhan, P.L. Divya, J. Nima, Synthesis and characterization of novel drug delivery system using modified chitosan based hydrogel grafted with cyclodextrin, *Chemical Engineering Journal* 284 (2016) 1259-1269.
- [12] S. Isabella, S. Mirunalini, Chemotherapeutic effect of 3, 3'-Diindolylmethane encapsulated chitosan nanoparticles on 7, 12-Dimethylbenz (a) anthracene induced mammary cancer – A dose dependent study, *New Horizons in Translational Medicine* 3(1) (2016) 1-8.
- [13] H.J. Jeong, S.J. Nam, J.Y. Song, S.N. Park, Synthesis and physicochemical properties of pH-sensitive hydrogel based on carboxymethyl chitosan/2-hydroxyethyl acrylate for transdermal delivery of nobiletin, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 51 (2019) 194-203.
- [14] R. Zhang, M. Tang, A. Bowyer, R. Eienthal, J. Hubble, A novel pH- and ionic-strength-sensitive carboxy methyl dextran hydrogel, *Biomaterials* 26(22) (2005) 4677-4683.
- [15] M. Constantin, S. Bucatariu, V. Harabagiu, I. Popescu, P. Ascenzi, G. Fundueanu, Poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) pH/thermo-responsive porous hydrogels as self-regulated drug delivery system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (2014) 86-95.
- [16] Y.-E. Moon, G. Jung, J. Yun, H.-I. Kim, Poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid)/TiO₂/graphene oxide nanocomposite hydrogels for pH-sensitive photocatalytic degradation of organic pollutants, *Materials Science and Engineering: B* 178(17) (2013) 1097-1103.
- [17] N. Milašinović, N. Milosavljević, J. Filipović, Z. Knežević-Jugović, M.K. Krušić, Synthesis, characterization and application of poly(N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid) hydrogels as supports for lipase immobilization, *Reactive and Functional Polymers* 70(10) (2010) 807-814.
- [18] T. Liu, H. Liu, Z. Wu, T. Chen, L. Zhou, Y. Liang, B. Ke, H. Huang, Z. Jiang, M. Xie, T. Wu, The use of poly(methacrylic acid) nanogel to control the release of amoxycillin with lower cytotoxicity, *Materials Science and Engineering: C* 43 (2014) 622-629.

- [19] M.R. Saboktakin, R.M. Tabatabaie, A. Maharramov, M.A. Ramazanov, Synthesis and rheological properties of poly(methyl methacrylate)/polymethacrylic acid nanocomposites as denture resins, *Composites Part B: Engineering* 42(4) (2011) 851-855.
- [20] Y. Zhang, W. Gu, J. Zhao, Z. Qin, A facile, efficient and “green” route to pH-responsive crosslinked poly(methacrylic acid) nanoparticles, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 531 (2017) 1-8.
- [21] S. Anjum, A. Gupta, D. Sharma, D. Gautam, S. Bhan, A. Sharma, A. Kapil, B. Gupta, Development of novel wound care systems based on nanosilver nanohydrogels of polymethacrylic acid with Aloe vera and curcumin, *Materials Science and Engineering: C* 64 (2016) 157-166.
- [22] A. Lumbreras-Aguayo, H.I. Meléndez-Ortiz, B. Puente-Urbina, C. Alvarado-Canché, A. Ledezma, J. Romero-García, R. Betancourt-Galindo, Poly(methacrylic acid)-modified medical cotton gauzes with antimicrobial and drug delivery properties for their use as wound dressings, *Carbohydrate Polymers* 205 (2019) 203-210.
- [23] Y. Shi, H. Lv, X. Lu, Y. Huang, Y. Zhang, W. Xue, Uniform molecularly imprinted poly(methacrylic acid) nanospheres prepared by precipitation polymerization: the control of particle features suitable for sustained release of gatifloxacin, *Journal of Materials Chemistry* 22(9) (2012) 3889-3898.
- [24] B. Xue, W. Wang, J.-J. Qin, B. Nijampatnam, S. Murugesan, V. Kozlovskaya, R. Zhang, S.E. Velu, E. Kharlampieva, Highly efficient delivery of potent anticancer iminoquinone derivative by multilayer hydrogel cubes, *Acta Biomaterialia* 58 (2017) 386-398.
- [25] E. Larrañeta, L. Barturen, M. Ervine, R.F. Donnelly, Hydrogels based on poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) and Tween 85 for sustained delivery of hydrophobic drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 538(1) (2018) 147-158.
- [26] M.F. Oliveira, D. Suarez, J.C.B. Rocha, A.V.N. de Carvalho Teixeira, M.E. Cortés, F.B. De Sousa, R.D. Sinisterra, Electrospun nanofibers of polyCD/PMAA polymers and their potential application as drug delivery system, *Materials Science and Engineering: C* 54 (2015) 252-261.
- [27] L. Liu, S. Bai, H. Yang, S. Li, J. Quan, L. Zhu, H. Nie, Controlled release from thermo-sensitive PNVCL-co-MAA electrospun nanofibers: The effects of hydrophilicity/hydrophobicity of a drug, *Materials Science and Engineering: C* 67 (2016) 581-589.
- [28] A.O. Elzoghby, W.S. Abo El-Fotoh, N.A. Elgindy, Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems, *Journal of Controlled Release* 153(3) (2011) 206-216.
- [29] H.D. Han, A. Lee, T. Hwang, C.K. Song, H. Seong, J. Hyun, B.C. Shin, Enhanced circulation time and antitumor activity of doxorubicin by comblike polymer-incorporated liposomes, *Journal of Controlled Release* 120(3) (2007) 161-168.

- [30] A. Gao, S. Dong, X. Wang, S. Li, Y. Chen, Preparation, characterization and calcium release evaluation in vitro of casein phosphopeptides-soluble dietary fibers copolymers as calcium delivery system, *Food Chemistry* 245 (2018) 262-269.
- [31] C.S. Ranadheera, W.S. Liyanaarachchi, J. Chandrapala, M. Dissanayake, T. Vasiljevic, Utilizing unique properties of caseins and the casein micelle for delivery of sensitive food ingredients and bioactives, *Trends in Food Science & Technology* 57 (2016) 178-187.
- [32] A. Sauer, C.I. Moraru, Heat stability of micellar casein concentrates as affected by temperature and pH, *Journal of Dairy Science* 95(11) (2012) 6339-6350.
- [33] J. Singh, S. Prakash, B. Bhandari, N. Bansal, Ultra high temperature (UHT) stability of casein-whey protein mixtures at high protein content: Heat induced protein interactions, *Food Research International* 116 (2019) 103-113.
- [34] E. Semo, E. Kesselman, D. Danino, Y.D. Livney, Casein micelle as a natural nano-capsular vehicle for nutraceuticals, *Food Hydrocolloids* 21(5) (2007) 936-942.
- [35] M. Bar-Zeev, D. Kelmansky, Y.G. Assaraf, Y.D. Livney, β -Casein micelles for oral delivery of SN-38 and elacridar to overcome BCRP-mediated multidrug resistance in gastric cancer, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 133 (2018) 240-249.
- [36] J. Huang, Q. Shu, L. Wang, H. Wu, A.Y. Wang, H. Mao, Layer-by-layer assembled milk protein coated magnetic nanoparticle enabled oral drug delivery with high stability in stomach and enzyme-responsive release in small intestine, *Biomaterials* 39 (2015) 105-113.
- [37] F. Song, L.-M. Zhang, C. Yang, L. Yan, Genipin-crosslinked casein hydrogels for controlled drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 373(1) (2009) 41-47.
- [38] Y. Wang, Y. Zhao, Y. Cui, Q. Zhao, Q. Zhang, S. Musetti, K.A. Kinghorn, S. Wang, Overcoming multiple gastrointestinal barriers by bilayer modified hollow mesoporous silica nanocarriers, *Acta Biomaterialia* 65 (2018) 405-416.
- [39] A.D. Bangham, R.W. Horne, Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope, *Journal of Molecular Biology* 8(5) (1964) 660-IN10.
- [40] A. Sauer, C.I. Moraru, Heat stability of micellar casein concentrates as affected by temperature and pH, *Journal of Dairy Science* 95(11) (2012) 6339-6350.
- [41] S. Joshi, M.T. Hussain, C.B. Rocas, G. Anderluzzi, E. Kastner, S. Salmaso, D.J. Kirby, Y. Perrie, Microfluidics based manufacture of liposomes simultaneously entrapping hydrophilic and lipophilic drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 514(1) (2016) 160-168.

- [42] Y. Liu, D. Gao, X. Zhang, Z. Liu, K. Dai, B. Ji, Q. Wang, L. Luo, Antitumor drug effect of betulinic acid mediated by polyethylene glycol modified liposomes, *Materials Science and Engineering: C* 64 (2016) 124-132.
- [43] X. Mu, Z. Zhong, Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)-stabilized liposomes, *International Journal of Pharmaceutics* 318(1) (2006) 55-61.
- [44] Y. Li, H. Zhao, L.-R. Duan, H. Li, Q. Yang, H.-H. Tu, W. Cao, S.-W. Wang, Preparation, characterization and evaluation of bufalin liposomes coated with citrus pectin, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 444 (2014) 54-62.
- [45] Y. Niu, D. Ke, Q. Yang, X. Wang, Z. Chen, X. An, W. Shen, Temperature-dependent stability and DPPH scavenging activity of liposomal curcumin at pH 7.0, *Food Chemistry* 135(3) (2012) 1377-1382.
- [46] P.L. Ritger, N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *Journal of Controlled Release* 5(1) (1987) 37-42.
- [47] M. Kopcha, K.J. Tojo, N.G. Lordi, Evaluation of Methodology for Assessing Release Characteristics of Thermosoftening Vehicles, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 42(11) (1990) 745-751.
- [48] B. Adnadjevic, J. Jovanovic, A comparative kinetics study of isothermal drug release from poly(acrylic acid) and poly(acrylic-co-methacrylic acid) hydrogels, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 69(1) (2009) 31-42.
- [49] A. Raval, J. Parikh, C. Engineer, Mechanism and in Vitro Release Kinetic Study of Sirolimus from a Biodegradable Polymeric Matrix Coated Cardiovascular Stent, 2011.
- [50] R. Samadarsi, D. Dutta, Design and characterization of mangiferin nanoparticles for oral delivery, *Journal of Food Engineering* 247 (2019) 80-94.

3. Polazne hipoteze

Predložena istraživanja u okviru ove doktorske disertacije polaze od hipoteze da se uvođenjem amfifilne supstance, kao što je kazein i lipozomi, može vezati slabo vodorastvorna aktivna supstanca za izrazito hidrofilnu polimernu mrežu i da će se iz tako dobijenog hibridnog nosača postići kontrolisano i ciljano otpuštanje te aktivne supstance. Takođe se pretpostavlja da će promenom udela pojedinačnih komponenti u sastavu nosača biti moguće postići kontrolu mehanizma i brzine otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance.

4. Naučne metode istraživanja

Karakterizacija PMAC hidrogelova biće izvršena primenom infracrvene spektroskopije sa Furijeovom transformacijom (FTIR) i skenirajućom elektronskom mikroskopijom (SEM).

Raspodela veličine čestica lipozoma sa inkapsuliranim kofeinom biće određena metodom dinamičkog rasipanja svetlosti (DLS), a metoda elektroforetskog rasipanja svetlosti (ELS) biće primenjena za određivanja zeta potencijala lipozomnih čestica. Primenom ultraljubičaste (UV) spektroskopije izvršiće se određivanje stepena inkapsulacije kofeina, kao i praćenje promene koncentracije kofeina tokom otpuštanja kofeina iz PMAC hidrogelova. Tečna hromatografija visokih performansi (HPLC) biće primenjena za praćenje promena u koncentraciji kofeina tokom otpuštanja iz PMAC hidrogelova kod kojih je kofein inkapsuliran sa nikotin-amidom.

5. Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos istraživanja u okviru ove doktorske disertacije ogleda se u sledećem:

- Razvoj jedinstvenog sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci u intestinalnom traktu, baziranog na modifikovanom hidrofilnom hidrogelu;
- Bližem razumevanju interakcija koje se uspostavljaju između nosača i inkapsulirane slabo vodorastvorne aktivne supstance;
- Detaljna analiza uticaja promene udela komponenti nosača na oslobađanje slabo vodorastvorne aktivne supstance;
- Analiza uticaja pH vrednosti sredine na kinetiku otpuštanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci;
- Ispitivanje mogućnosti inkapsulacije i kontrolisanog i ciljanog otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance u koncentraciji koja je viša od njene maksimalne rastvorljivosti;
- Analiza kinetike otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance primenom matematičkih modela;
- Doprinos razumevanju mehanizma oslobađanja slabo vodorastvorne supstance.

Dobijeni rezultati će biti verifikovani naučnim publikacijama u vodećim međunarodnim časopisima koji su relevantni za ovu oblast.

6. Plan i struktura rada

Plan istraživanja obuhvata:

- Pregled dosadašnjih istraživanja u oblasti dizajna nosača slabo vodorastvorne aktivne supstance na bazi pH osetljivih hidrogelova, kontrolisanog i ciljanog otpuštanja i kinetike otpuštanja ovih aktivnih supstanci.
- Sinteza serije nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma sa inkapsuliranom slabo vodorastvornom aktivnom supstancom – kofeinom.

- Karakterizacija dobijenih nosača i analiza uspostavljenih veza između nosača i kofeina.
- Određivanje stepena inkapsulacije kofeina.
- Praćenje otpuštanja kofeina kao i bubrenja nosača u dve sredine različitih pH vrednosti koje će simulirati sredinu u gastrointestinalnom traktu čoveka.
- Analiza uticaja udela pojedinačnih komponenti korišćenih za sintezu nosača na kinetiku otpuštanja kofeina.
- Analiza kinetike oslobađanja kofeina različitim matematičkim modelima.
- Izbor optimalnog nosača iz koga će biti praćeno otpuštanje kofeina u tri sredine različitih pH vrednosti koje će simulirati put nosača kroz gastrointestinalni trakt čoveka i otpuštanje kofeina na tom putu.

U skladu sa pretpostavljenim planom u doktorskoj disertaciji biće obrađena sledeća poglavlja: Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i Diskusija, Zaključak i Literatura. U Uvodu će biti naveden kratak osvrt na oblast istraživanja, definisani osnovni ciljevi disertacije i predmet istraživanja. Teorijski deo obuhvatiće detaljan pregled dosadašnjih istraživanja u ovoj oblasti kroz analizu dostupne literature. Eksperimentalni deo će obuhvatiti detaljan opis postupka sinteze nosača slabo vodorastvorne aktivne supstance, njihovu karakterizaciju i određivanje stepena inkapsulacije kofeina. Detaljno će biti opisano i praćenje otpuštanja kofeina iz sintetisanih nosača, kao i sve korišćene analitičke metode. U poglavlju Rezultati i diskusija, svi rezultati do kojih se bude došlo biće adekvatno sumirani, detaljno analizirani i prodiskutovani. Biće prikazani profili bubrenja ispitivanih nosača i profili otpuštanja kofeina. Rezultati dobijeni praćenjem kinetike otpuštanja kofeina biće analizirani primenom odabranih matematičkih modela, kako bi se što preciznije opisali dati procesi i predložio njihov mehanizam. Posebna pažnja biće poklonjena uspostavljanju veze između sastava nosača, njegovih karakteristika i kinetike otpuštanja kofeina. U poglavlju Zaključak biće prikazani najvažniji zaključci do kojih je kandidat došao u toku izrade ove doktorske disertacije, uz osvrt na njihovu inovativnost, važnost i potencijalnu primenu. U poglavlju Literatura biće prikazani svi radovi citirani u disertaciji, kao i radovi proistekli tokom izrade ove doktorske disertacije.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu iznetih podataka Komisija smatra da je tema predložene doktorske disertacije kandidata Maje D. Marković, master inženjera tehnologije, „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma” naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta da je prihvati. Predložena tema pripada naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, odnosno užoj naučnoj oblasti Hemijsko inženjerstvo za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matičan. Za mentore se predlažu dr Rada Pjanović, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Vesna Panić, naučni saradnik Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 08.03.2019.

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Rada Pjanović, mentor, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Vesna Panić, mentor, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu, Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta

Dr Nevenka Bošković-Vragolović, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Pavle Spasojević, vanredni profesor Univerziteta u Kragujevcu, Fakulteta tehničkih nauka u Čačku