

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/392

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

19.01.2021.

(Датум)

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

Петар (Момчило)Батинић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Мастер студије, Мастер инжењер технологије-мастер инжењер биотехнологије

3. Година завршетка претходног нивоа студија: 2016.

4. Година уписа на докторске студије: 2016.

5. Назив студијског програма докторских студија:

Хемијско инжењерство

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: др Бранко Бугарски

Звање: Редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Đorđević, V., Balanč, B., Belščak-Cvitanović, A., Lević, S., Trifković, K., Kalušević, A., Kostić, I., Komes, D., **Bugarški, B.**, Nedović, V. Trends in encapsulation technologies for delivery of food bioactive compounds. *Food Engineering Reviews* **7**, 452–490 (2015), ISSN: 1866-7910, IF (2015) = 4,375 <https://doi.org/10.1007/s12393-014-9106-7>.
2. Balanč, B., Trifković, K., Đorđević, V., Marković, S., Pjanović, R., Nedović, V., **Bugarški, B.** Novel resveratrol delivery systems based on alginate-sucrose and alginate-chitosan microbeads containing liposomes. *Food Hydrocolloids, Volume 61*, 832-842, ISSN: 0268-005X, IF (2016) = 4.747 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.07.005>.
3. Pjanović, R., Bošković-Vragolović, N., Veljković-Giga, J., Garić-Grulović, R., Pejanović, S., **Bugarški, B.** Diffusion of drugs from hydrogels and liposomes as drug carriers. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **85**: 693-698 (2010), ISSN 0268-2575, IF (2010) = 1,818. <https://doi.org/10.1002/jctb.2357>.
4. Talón, E., Trifković, K., Nedović, V., **Bugarški, B.**, Vargas, M., Chiralt, A., González-Martínez, C. Antioxidant edible films based on chitosan and starch containing polyphenols from thyme extracts. *Carbohydrate Polymers, Volume 157*, 1153-1161 (2017), ISSN 0144-8617, IF (2017) = 5,158. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.080>.
5. Stojanović, R., Belščak-Cvitanović, A., Manojlović, V., Komes, D., Nedović, V., **Bugarški, B.** Encapsulation of thyme (*Thymus sepyllum* L.) aqueous extract in calcium alginate beads. *Journal of the Science of Food and Agriculture, Volume 92*, 685-696 (2012), ISSN: 0022-5142, IF (2012) = 1.759. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4632>.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 2:

Име и презиме ментора: др Душан Мијин

Звање: Редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Mladenović, A., Jadranin, M., Pavlović, A., Petrović, S., Drmanić, S., Avramov Ivić, M., **Mijin, D.** Liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry analysis of donepezil degradation products, *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly* 21 (3), 447-455 (2015), ISSN 2217-7434, IF (2015) = 0,617. <https://doi.org/10.2298/ciceq141023047m>.
2. Jakovetić, S., Jugović, B., Gvozdenović, M., Bezbradica, D., Antov, M., **Mijin, D.**, Knežević-Jugović, Z. Synthesis of aliphatic esters of cinnamic acid as potential lipophilic antioxidants catalyzed by lipase B from *Candida antarctica*. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 170 (7), 1560-1573 (2013), ISSN 0273-2289, IF (2012) = 1,893. <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0294-z>.
3. Vučijak, N., Petrović, S., Bezbradica, D., Knežević-Jugović, Z., **Mijin, D.** Sythesis of B6 vitamin, *Hemijska industrija, Volume 63, Issue 4.*, 353-360 (2009), ISSN 0367-598X, IF (2009) = 0,117. <https://doi.org/10.2298/HEMIND0904353V>.
4. Ušćumlić, S., Zreigh, M., **Mijin, D.** Investigation of the interfacial bonding in composite propellants. 1, 3, 5-Trisubstituted isocyanurates as universal bonding agents, *Journal of Serbian Chemical Society, Volume 71*, 445-458 (2006), ISSN 0352-5139, IF (2006) = 0,423. <https://doi.org/10.2298/JSC0605445U>.
5. Prlainović, N., Bezbradica, D., Knežević-Jugović, Z., Veličković, D., **Mijin, D.** Enzymatic synthesis of vitamin B6 precursor, *Journal of Serbian Chemical Society, Volume 78*, 1491-1501 (2013), ISSN 0352-5139, IF (2013) = 0,884. <https://doi.org/10.2298/JSC130322050P>.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковћ

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

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. 43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 24.12.2020. 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 **Петра Батинића**, број индекса 4004/2016, под називом: **„Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“**.

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

За менторе се одређује др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду и др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

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

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

Универзитет у Београду,
Технолошко-металуршки факултет, Београд,
Наставно-научном већу факултета

Предмет: Подобност теме и кандидата, Петра Батинића, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације.

Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, бр. 35/312 од 5. 11. 2020. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме под називом: **„Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“**.

На основу материјала приложеног уз захтев кандидата, Комисија подноси следећи

Извештај

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Петар Батинић, мастер инжењер технологије, студент докторских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, Одсек за хемијско инжењерство, рођен је 8. новембра 1992. године у Смедеревској Паланци, Република Србија. Матурирао је у Паланачкој гимназији, у Смедеревској Паланци, у јуну 2011. године. Основне академске студије уписао је на Пољопривредном факултету Универзитета у Београду, на Одсеку за прехранбену технологију, модул Технологија анималних производа, а завршио их је у септембру 2015. године, са просечном оценом 8,31/10. Мастер академске студије уписао је на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, Одсек за биохемијско инжењерство и биотехнологију, модул Прехрамбена биотехнологија, које је успешно окончао у септембру 2016. године, са просечном оценом 9,11/10. Докторске академске студије уписао је у октобру 2016. године, на Одсеку за Хемијско инжењерство, под руководством др Бранка Бугарског, редовног професора на Катедри за хемијско инжењерство Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Душана Мијина, редовног професора на Катедри за органску хемију Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду. Кандидат је положио све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија, са просечном оценом 9,55/10 и одбранио Завршни испит на

докторским академским студијама под називом: „Инкапсулација комплекса витамин Е/фолна киселина у липозоме“, са оценом десет. Кандидат је запослен у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, од јула 2018. године, на позицији истраживача приправника. У периоду, 9. јул 2018. – 31. децембар 2019. године, кандидат је био ангажован на пројекту интегралних и интердисциплинарних истраживања (III46010) под називом: „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“. Преласком на систем институционалног финансирања, кандидат је остао у истраживачком звању, а свој научно-истраживачки рад спроводи у оквиру научно-истраживачких активности које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (уговор бр. 451-03-68/2020-14/200135 и уговор бр. 451-03-68/2020-14/200287).

Такође, кандидат Петар Батинић, промовисао је значај науке и њену важност у свакодневном животу, кроз програме презентација Пољопривредног факултета Универзитета у Београду и Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, у оквиру осмог и тринаестог Фестивала науке, који су одржани у Београду, у просторијама Студентског културног центра, Београд и халама Београдског сајма, у децембру 2014. године, односно у децембру, 2019. године. Кандидат је успешно савладао Програм сталног усавршавања „ТРАИН“ (Training and Research for Academic Newcomers), организованог у оквиру пројекта који се реализује уз подршку Фондације белгијског Краља Бодуена (програм је усвојен од стране Сената Универзитета у Београду), а који се одржавао у службеним просторијама Ректората Универзитета у Београду, у току академске 2018/19., одн. 2019/20. године.

1.2. Стечено научно-истраживачко искуство

Кандидат Петар Батинић, мастер инжењер технологије, истраживач приправник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и студент докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, положио је све испите, предвиђене наставним планом и програмом докторских академских студија, са просечном оценом - 9,55/10. У табели 1., која следи у наставку, приказан је преглед положених испита на докторским академским студијама са оценама и стеченим ЕСПБ бодовима, реализованим на Одсеку за хемијско инжењерство, Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, у току академске 2016/17. и у току академске 2017/18. године.

Табела 1. Преглед положених испита докторанта Петра Батинића

Редни број	Акроним	Назив	ЕСПБ	Оцена
1.	ДЗМ1	Одабрана поглавља математичке анализе (О)	5	10
2.	Д150	Одабрана поглавља инструменталне методе анализе (И)	7	10
3.	Д1022	Одабрана поглавља биохемије (О)	5	10
4.	Д151	Одабрана поглавља пројектовања процеса у биохемијском инжењерству (И)	5	10
5.	14Д155	Органске боје и пигменти (И)	5	10
6.	14Д019	Технологија припреме воде (И)	5	10
7.	14Д006	Колоидна хемија (О)	5	9
8.	14Д160	Полимерни биоматеријали (И)	5	9
9.	ДТ1	Виши курс термодинамике (О)	5	9
10.	ДФП1	Аналогије феномена преноса (О)	5	8
11.	ДЗИ	Завршни испит (О)	30	10
12.	ДСЕНГ	Енглески језик (допунски испит)	Не носи ЕСПБ бодове	Положен
			Укупно	Просек
			82	9,55
О – предмет из обавезне групе предмета; И – предмет из изборне групе предмета				

Петар Батинић, мастер инжењер технологије, докторанд Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, истраживач приправник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, бави се инкапсулацијом и контролисаним отпуштањем фолне киселине из липозома – липидних наночестица. Такође, истраживачки рад Петра Батинића везан је карактеризацију добијених система, коришћењем савремених аналитичких и инструменталних техника. Кандидат је до сада објавио један научни рад у истакнутом међународном часопису.

Рад у истакнутом међународном часопису – M22

Batinić, P., Đorđević, V., Stevanović, S., Balanč, B., Marković, S., Luković, N., Mijin, D., Bugarski, B. 'Formulation and characterization of novel liposomes containing histidine for encapsulation of a poorly soluble vitamin', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 59., 2020 (101920; IF₂₀₁₉=2,734; ISSN: 1773-2247) <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101920>

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу приказаних резултата у досадашњем бављењу научно-истраживачким радом, као и резултата остварених на докторским студијама, Петар Батинић, мастер инжењер технологије, показао је мотивацију и способност за бављење научно-истраживачком делатношћу. Из области хемијског инжењерства кандидат је публикувао један научни рад у истакнутом међународном часопису. Сходно овоме, Комисија сматра да кандидат Петар Батинић испуњава услов за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Фолна киселина припада комплексу витамина групе Б. Улога овог витамина у одржавању стабилног метаболизма веома је важна. Различито биље, храна биљног и животињског порекла представља велики извор фолне киселине. Овај витамин је важан за правилан рад кардио-васкуларног и ендокриног система човека. Веома је важан за синтезу ДНК молекула. Са хемијског становишта, фолна киселина је донор/акцептор монокарбонских јединица (C_1 остатака): метил-, хидрокси-метил, формил- и карбоксилне групе. Најактивнији облик овог витамина је N^5 -формил-тетрахидрофолна киселина редукује се до метил- и хидрокси-метил групе, а оне се даље користе за синтезу холина, пуринских и пиримидинских база. [1], [2]

Недостатак фолне киселине везује за појаву ауто-имуних болести као што су мегалобластна и пернициозна анемија, поремећај рада срца и јетре, као и дегенеративне промене на плаценти код трудница. Повећан број новорођене деце са дефектима, попут „зечије усне“, директно је последица недовољног уноса фолне киселине у току трудноће. [1], [2]

У новије време, недостатак фолне киселине се повезује са појавом акутних и хроничних, дегенеративних обољења коже, као што су: екцем, акутни дерматитис и псоријаза. Такође, одговор организма на инламаторне реакције на кожи, последично настале као резултат штетног ултраљубичастог деловања, манифестују се појавом црвенила и перутања коже, као и хиперпигментацијом ткива. [3] Ове промене дубоко задиру у саму структуру коже, у један од слојева епидермиса, који се назива: *Stratum corneum*. Орални унос фолне киселине успешно превенира лакша обољења кардио-васкуларног и ендокриног система човека, али не и нежељене промене, и хиперинфламацију на површини коже.

У научној литератури приказан је делотворан утицај ослобађања фолне киселине из липидних наноносача на кожу, топикалним, односно трансдермалним путем. Наиме, чврсти липидни наноносачи и липозоми користе се за циљану испоруку, односно ослобађање фолне киселине на површини коже. На тај начин фолна киселина може дифундовати са површине коже у њене дубље слојеве, где ће се интегрисати у системску, крвну

циркулацију. Тиме се омогућава ефикасност у процесима трансметиловања, а касније и синтезе ДНК молекула, што директно утиче на регенерацију *Stratum corneum* и репарацију оштећеног епидермалног ткива, као и ишчезавање инфламације са површине коже, која се манифестовала црвенилом, перутањем и хиперпигментацијом самога ткива.^{[3], [4]}

Предмет истраживања докторске дисертације је израда липидних наноночестица – липозома, са инкапсулираном фолном киселином и облагањем хидрогелом од карбоксиметил-целулозе. Временом, сушењем хидрогела, настаје компактни филм – који се може даље карактерисати и на крају, користити у предклиничким испитивањима у функцији активног материјала, тј. фармацеутског препарата за продужено отпуштање фолне киселине. Добијени систем липозом-карбоксиметил-целулоза треба карактерисати са становишта стабилности, механичко-реолошких својстава и могућности циљаног ослобађања активне компоненте у системима који симулирају услове на кожи.^[5]

Циљ истраживања је постизање високог степена инкапсулације у липидне наночестице, а затим и ефикасно дисперговање наночестица у хидрогелове. Такође, циљ је да сушењем хидрогела добијемо компактни биополимерни филм који се може успешно карактерисати и који може утицати на ефикасност отпуштања у *in vitro* условима. На тај начин, систем липозоми-карбоксиметил-целулоза се, додатно, штити од светлости, при чему у обзир узимамо чињеницу да су липиди, који су основа липозома, подложни оксидацији, а да је фолна киселина подложна фотодеградацији.

3. Полазне хипотезе

У циљу спречавања нежељеног дејства УВ зрачења на кожу, које изазива инфламације и, врло често, акутну реакцију организма на стрес, потребно је израдити и коришћењем прецизне аналитике испитати функционалност липидних наночестица – липозома, ка ослобађању „заробљене“ (инкапсулиране) активне компоненте.

У зависности од растворљивости активног молекула ка различитим медијумима, било киселим, било базним, зависиће и ефикасност инкапсулације и као и ефикасност контролисаног, циљаног отпуштања активног молекула.

Због веома ниске растворљивости фолне киселине у води и физиолошком медијуму, потребно је систем модификовати у циљу повећавања растворљивости, а самим тим и расположивости активног молекула. У ту сврху користиће се водени раствор базне аминокиселине, L-хистидина.

Због тежње липозома да деградирају када су изложени светлости, као и због потенцијалне контаминације, потребно их је обложити биоразградивим и нетоксичним биоматеријалима, као што је карбоксиметил-целулоза.

4. Научне методе истраживања

За реализацију планираних истраживања прво ће се извршити припрема липозома, коришћењем пролипозомне методе.^[6-8] Фолна киселина раствориће се у воденом раствору базне аминокиселине - хистидина,^[9] који се користи као хидратациони медијум у делу методе у којој је предвиђено хидрирати пролипозомну смешу. Након припреме липозома, испитиће се њихова величина и стабилност коришћењем уређаја чији рад се заснива на динамичком расејавању светлости (Нано-Зета сајзер), а након тога узорци се подвргавају микроскопији атомских сила (АФМ) у циљу добијања додатних информација везаних за облик липозома, одн. њихова додатна морфолошка својства.^[10] За утврђивање функционалних група активних молекула који су присутни у систему, носача и интермедијера (површински активне материје) користиће се Фуријеова трансформациона инфрацрвена спектрофотометрија (АТР-ИР).^{[11], [12]} У циљу испитивања термичких својстава и потенцијалних интеракција између активних молекула и носача, при загревању на вишим температурама, користиће се дифракциона скенирајућа калориметрија (ДСЦ).^[13-17] Добијени филмови карбоксиметил-целулозе, који садрже липозоме са инкапсулираном фолном киселином, подвргавају се механичким испитивањима (напон при истезању, кидање смицањем) на уређају за испитивање механичких својстава материјала („АГ X+ уређај“). Испитивања површине филмова извршиће се коришћењем скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ анализа).

5. Списак релевантне литературе

- [1] Nikolić, B. (1977): „Osnovi fiziologije čoveka“ – treće prerađeno izdanje, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb.
- [2] Šiler Marinković, S. (2009): „Vitamini“, Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd.
- [3] Ammar, H.O., Ghorab M.M., Mostafa, D.M., Ibrahim, E.S. (2016). Folic acid loaded lipid nanocarriers with promoted skin antiaging and antioxidant efficacy. *Journal Drug Delivery Science Technology*, Vol. 31, pp. 72-82., ISSN 1773-2247 (IF₂₀₁₆=1,194); <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.11.007>
- [4] Jiao, Z., Wang, X., Yin, Y., Xia, J., Mei, Y. (2018). Preparation and evaluation of a chitosan-coated antioxidant liposome containing vitamin C and folic acid. *Journal of Microencapsulation, Micro and Nano Carriers*, Vol. 35, pp. 272-280., ISSN 0265-2048 (IF₂₀₁₈=2,040); <https://doi.org/10.1080/02652048.2018.1467509>
- [5] Varma, D., Gold, G., Taub, P., Nicoll, S. (2014). Injectable carboxy-methyl cellulose hydrogels for soft tissue filler applications. *Acta Biomaterialia*, Vol.

- 10, pp. 4996-5004; ISSN 1742-7061 (IF₂₀₁₄=6,025)
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.08.013>
- [6] Chen, C., & Alli, D. (1987). Use of fluidized bed in proliposome manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 76 (5), pp. 419-419., ISSN 0022-3549 (IF₁₉₈₇=1,171). <https://doi.org/10.1002/jps.2600760517>
 - [7] Turanek, J., Zaluska, D., Neča, J. (1997). Linkup of a fast protein liquid chromatography system with a stirred thermostated cell for sterile preparation of liposomes by the proliposome-liposome method: Application to encapsulation of antibiotics, synthetic peptide, immunomodulators and a Photosenzitizer. *Analytical Biochemistry*, Vol. 249, pp. 131-139., ISSN 0003-2697 (IF₁₉₉₇=/). <https://doi.org/10.1006/abio.1997.2146>
 - [8] Wagner, A. & Vorauer-Uhl, K. (2011). Liposome technology for industrial purposes – Review article, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, 9p, ISSN 2090-3014 (IF₂₀₁₁=/). <https://doi.org/10.1155/2011/591325>
 - [9] Penalva, R., Esperza, I., Agueros, M., Gonazalez-Navarro, J. C., Gonzalez-Ferrero, C., Irache, M. J. (2014). Casein nanoparticles as carriers for the oral delivery of folic acid. *Food Hydrocolloids*, vol. 44, pp. 399-406., ISSN 0268-005X (IF₂₀₁₄=4,090). <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.10.004>
 - [10] Liang, X., Mao, G., Simon Ng, K. Y. (2004). Mechanical properties and stability measurement of cholesterol-containing liposome on mica by atomic force microscopy. *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 278, pp. 53-62., ISSN 0021-9797 (IF₂₀₀₄=1,784). <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.05.042>
 - [11] Arsov, Z., Quaroni L. (2007). Direct interaction between cholesterol and phosphatidylcholines in hydrated membranes revealed by ATR-FTIR spectroscopy. *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 150, pp. 35-48., ISSN 0009-3084 (IF₂₀₀₇=2,396). <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2007.06.215>
 - [12] Cieslik-Boczula, K., Szwed, J., Jaszczyszyn, A., Gasiorowski, K., Koll, A. (2009). Interaction of dihydrochloride fluphenazine with DPPC liposomes: ATR-IR and ³¹P NMR studies. *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 13., pp. 15495-15502, ISSN 1520-5207 (IF₂₀₀₉=2,899). <https://doi.org/10.1021/jp904805t>
 - [13] Gazzali, AM., Lobry, M., Colombeau, L., Acherar, S., Azais, H., Mordon, S., Arnoux, P., Boros, F., Vanderesse, R., Frochot, C. (2016). Stability of folic acid under several parameters. *Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, vol. 93, pp. 419-430., ISSN 0928-0987 (IF₂₀₁₆=3,616). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.045>
 - [14] Khurana, R., Kumar Bansal, A., Sarwar, B., Burrow, A. J., Prakash, O., Singh, K., Singh, B. (2016). Enhancing biopharmaceutical attributes of phospholipid complex loaded nanostructured lipidic carriers of mangiferin: Systematic development characterization and evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 518, pp. 289-306., ISSN 0378-5173 (IF₂₀₁₆=3,649). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.044>
 - [15] Neacsu, A., Gheorghe, D., Contineanu, I., Sofronia, A. M., Teodorescu, F., Perisanu, S. (2018). Enthalpies of combustion and formation of histidine

- stereoisomers. *Journal of Chemistry*, vol. 18, pp. 1-6., ISSN 2090-9071 (IF₂₀₁₈=1,790). <https://doi.org/10.1155/2018/7801381>
- [16] Vora, A., Riga, A., Dollimore, D., Kenneth, S. A. (2002). Thermal stability of folic acid. *Thermochimica Acta*, pp. 392-393; 209-220., ISSN 0040-6031 (IF₂₀₀₂=0,974). [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(02\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(02)00103-X)
- [17] Gabrijelčič, V., Šentjerc, M. (1995). Influence of hydrogels on liposome stability and on the transport of liposome entrapped substances into the skin. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 118., pp. 207-212., ISSN 0378-5173 (IF₁₉₉₅=0,870). [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00362-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00362-9)

6. Очекивани научни допринос

Истраживања реализована кроз процес израде ове докторске дисертације треба да доведу до:

- дефинисање јасне процедуре растварања фолне киселине у воденом раствору хистидина и развијање јасних, и прецизних аналитичких техника, одн. метода детекције;
- дефинисање јасне вредности масене концентрације фолне киселине растворне у воденом раствору хистидина, при којој је обезбеђена ефикасна инкапсулација фолне киселине у липозоме и њена детекција коришћењем течне хроматографије под високим притиском;
- добијања прецизних података везаних за пречник наноносача, њихов облик, површинско наелектрисање и стабилност током процеса складиштења, у периоду до шездесет дана;
- добијање прецизних података о интеракцијама између наноносача и активног молекула, при повишеним температурама (ДСЦ анализа);
- утврђивање присуства активних молекула у систему (фолна киселина и хистидин), молекула који чине носач (фосфатидил-холин као најдоминантнија компонента) и сурфактаната (холестерол и полисорбат 20 – СПАН 20) на основу карактеристичних адсорпционих трака који се појављују услед присуства одређених функционалних група активних молекула (АТР-ИР техника);
- добијање информација о растворљивости фолне киселине у киселој и неутралној средини, као и њеној дифузији из носача, кроз синтетску мембрану у медијум који симулира услове на кожи и у гастро-интестинуму (*in vitro*) – експерименти праћења кинетике дифузије активног молекула употребом Францове дифузионе ћелије;
- добијање информација о механичким својствима система липозоми-карбоксиметил-целулоза;
- испитивање кинетике дифузије фолне киселине из система липозоми-карбоксиметил-целулоза у киселој и неутралној средини, употребом Францове дифузионе ћелије.

7. План истраживања и структура рада

Предмет истраживања ове докторске дисертације је израда компактних филмова на бази карбоксиметил-целулозе који у свом саставу садрже липозоме са инкапсулираном фолном киселином. Истраживање ће бити спроведено у неколико фаза експерименталног рада, које обухватају израду липозома, њихову карактеризацију са становишта величине молекула, стабилности, површинског (зета) наелектрисања, морфологије површине и морфологије наночестица (СЕМ; АФМ), термичке стабилности (ДСЦ), физичких интеракција између молекула који улазе у састав носача и активних молекула (фолна киселина и хистидин) – АТР-ИР, праћења кинетике отпуштања у медијумима који симулирају услове на кожи и у гастро-интестинуму, као и карактеризацију филмова са становишта механичких својстава („АГ X+ уређај).

Предвиђено је да се докторска дисертација састоји од следећих поглавља: Увод, Теоријски део, Циљ истраживања, Материјал и методе рада, Резултати истраживања и дискусија, Закључак и Литература.

У **Уводу** ће кратко описати суштина докторске дисертације и мотиви за њену израду.

У **Теоријском делу** биће изложен преглед литературе и достигнућа у науци која се односе на следеће области:

- фолна киселина (откриће, извори у природи, физичка и хемијска својства, биохемијско дејство, физиолошка активност, значај и примена);
- хистидин (откриће, извори у природи, физичка и хемијска својства, биохемијско дејство, физиолошка активност, значај и примена);
- липозоми (откриће и развој, физичка својства, пролипозомна техника за припрему липозома, значај и примена);
- карбоксиметил-целулоза (начини добијања, физичка и хемијска својства, значај и примена);
- инкапсулација (основни термини, подела и технике инкапсулације, значај и примена);
- контролисано отпуштање (основни термини, дифузија, технике отпуштања, значај и примена);
- трансдермални фластери (основни термини, улога, физиолошки ефекти и нежељена дејства, примена и значај у медицинским истраживањима).

У **Експерименталном делу** биће описани експериментални поступци током израде докторске дисертације, а то су:

- експериментални поступак одређивања степена инкапсулације фолне киселине у липозоме;

- експериментални поступак одређивања стабилности и величине честица коришћењем уређаја чији рад се заснива на динамичком расејавању светлости (Нано-Зета сајзер);
- процедура праћења кинетике фолне киселине из липозома у медијум који симулира услове на кожи и у гастро-интестинуму, употребом Францове дифузионе ћелије;
- експериментални поступак праћења морфологије липозома коришћење технике - микроскопија атомских сила (АФМ);
- експериментални поступак одређивања термичких својстава наноносача, активних молекула и сурфактаната, у испитиваном систему (ДСЦ анализа);
- процедура припреме узорка и карактеризација коришћењем Фуријеове инфрацрвене трансформационе спектrophотометрије (АТР-ИР);
- експериментални поступак израде хидрогелова и филмова на бази карбоксиметил-целулозе која садрже дисперговане липозоме са инкапсулираном фолном киселином у свом саставу.
- експериментални поступак сушења хидрогелова у циљу добијања компактних филмова;
- експериментална припрема добијених филмова за СЕМ анализу и њихова карактеризација употребом ове инструменталне технике;
- експериментална процедура одређивања кинетике отпуштања фолне киселине из система липозоми-карбоксиметил-целулоза у медијуму који симулира услове на кожи и у гастро-интестинуму, употребом Францове дифузионе ћелије;
- експериментални поступак одређивања механичких својстава филмова употребом „АГ X+ уређаја“.

У поглављу **Резултати истраживања и дискусија** биће дискутовани резултати добијени истраживањем. У том смислу, ово поглавље садржаће:

- резултате карактеризације липозома са инкапсулираном фолном киселином на уређају чији рад се заснива на динамичком расејавању светлости (Нано-Зета сајзер).
- приказ вредности степена инкапсулације фолне киселине у липозоме;
- резултате праћења кинетике фолне киселине из липозома, реализованим у дифузионим експериментима, употребом Францове дифузионе ћелије;
- резултате карактеризације система (липозоми – фолна киселина) коришћењем АФМ технике;
- резултате карактеризације система (липозоми – фолна киселина) коришћењем АТР-ИР технике;
- резултате карактеризације система (липозоми – фолна киселина) коришћењем ДСЦ технике;
- резултате карактеризације система (липозоми-карбоксиметил-целулоза) коришћењем СЕМ технике;
- У поглављу **Закључак** биће представљен кратак и свеобухватан преглед добијених резултата, биће истакнута основна сазнања до којих

се дошло током израде докторске дисертације и биће наведени најважнији закључци уз образложење иновативности добијеног система, као и могућности његове примене у хемијском инжењерству и у медицинским истраживањима.

- У поглављу **Литература**, биће приказан списак свих литературних навода који су цитирани у тексту докторске дисертације, укључујући и објављене радове кандидата.

8. Закључак и предлог

На основу изнетих података о досадашњем научно-истраживачком раду кандидата, Комисија констатује да кандидат Петар Батинић испуњава све неопходне услове за израду докторске дисертације, на предложеној тему. На основу испитаног предмета, полазних хипозета и очекиваног научног доприноса предложене теме докторске дисертације, под насловом: **„Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“**, Комисија је извела закључак да је предложена тема научно утемељена и да ће резултати овог рада представљати допринос области Хемијско инжењерство, над којом Технолошко-металуршки факултет поседује матичност. Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да кандидату, Петру Батинићу, одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За менторе кандидата предлажу се др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Београд, 16. 11. 2020. год.

Комисија

Др инж. Бранко Бугарски, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд

Др инж. Душан Мијин, редовни професор,
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд

Др инж. Зорица Кнежевић Југовић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд

Др инж. Виктор Недовић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Пољопривредни факултет, Београд

Др инж. Верица Ђорђевић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд
