

Факултет Технолошко-металуршки

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/196

(Број захтева)

04.09.2023.

(Датум)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

## ЗАХТЕВ

## за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ Петар (Момчило) Батинић

(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму : **Хемијско инжењерство**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

**Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм**Технолошко инжењерство

из научне области:

Универзитет је дана 28.01.2021. својим актом под бр. 61206-255/2-21 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм

Име и презиме ментора: др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршког факултета

Име и презиме ментора 2: др Душан Мијин, редовни професор, Универзитета у Београду, Технолошко-металуршког факултета

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 29.06.2023. одлуком факултета под бр. 35/157, у саставу:

|    | Име и презиме члана комисије | звање                | научна област                            | Установа у којој је запослен                       |
|----|------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1. | Др Зорица Кнежевић-Југовић   | редовни професор     | Биохемијско инжењерство и биотехнологија | ТМФ                                                |
| 2. | Др Виктор Недовић            | редовни професор     | Наука о врењу                            | Пољопривредни факултет                             |
| 3. | Др Верица Ђорђевић           | научни саветник      | Хемијско инжењерство                     | ТМФ                                                |
| 4. | Др Милан Миливојевић         | ванредни професор    | Хемијско инжењерство                     | ТМФ                                                |
| 5. | Др Бојана Баланч             | виши научни сарадник | Биотехнологија                           | Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета |

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности **14.07.2023.**

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној дана **24.08.2023.**

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној **24.08.2023.**

одлуком факултета под бр. 35/192, у саставу:

|    | Име и презиме члана<br>комисије | звање                | научна област                               | Установа у којој<br>је запослен                        |
|----|---------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1. | Др Зорица Кнежевић-Југовић      | редовни професор     | Биохемијско инжењерство<br>и биотехнологија | ТМФ                                                    |
| 2. | Др Виктор Недовић               | редовни професор     | Наука о врењу                               | Пољопривредни факултет                                 |
| 3. | Др Верица Ђорђевић              | научни саветник      | Хемијско инжењерство                        | ТМФ                                                    |
| 4. | Др Милан Миливојевић            | ванредни професор    | Хемијско инжењерство                        | ТМФ                                                    |
| 4. | Др Бојана Баланч                | виши научни сарадник | Биотехнологија                              | Иновациони центар Технолошко-<br>металуршког факултета |

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Студент је уписан на докторске студије школске 2016/2017. године.

На захтев студента, у складу са Статутом Универзитета у Београду и Статутом Факултета, декан је донео Решење бр. 20/191 од 28.11.2022. године о продужењу рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2025/2026. године.

---

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА  
др Петар Ускоковић, редовни професор

- Прилози:
1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
  2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
  3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

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



Република Србија  
Универзитет у Београду  
Технолошко-металуршки факултет

20/191  
28.11.2022.

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета у Београду бр. 201/2018") и члана 76. Статута Технолошко-металуршког факултета у Београду, као и захтева студента за продужење рока за завршетак студија Декан доноси

## РЕШЕЊЕ

о продужењу рока за завршетак студија

Студенту **Петар Батинић**, број индекса 2016/4004, уписан у прву годину докторских академских студија школске 2016/2017 године продужава се рок за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма, односно до краја школске 2025/2026 године.

Декан  
Проф. др Петар Ускоковић

ДІВа

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. 52. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 24.08.2023. године, донета је

## О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Виктор Недовић, редовни професор Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет, др Верица Ђорђевић, научни саветник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Милан Миливојевић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Бојана Баланч, виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „**Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм**“ коју је поднео **Петар Батинић**, мастер инжењер 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 Петра Батинића, под називом „**Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм**“ Одлуком број: 61206-255/2-21 од 28.01.2021. године.

Верификација научних доприноса:

### Категорија M22:

**1. Petar M. Batinić**, Verica B. Đorđević, Sanja I. Stevanović, Bojana D. Balanč, Smilja B. Marković, Nevena D. Luković, Dušan Ž. Mijin, Branko M. Bugarski. Formulation and characterization of novel liposomes containing histidine for encapsulation of poorly soluble vitamin, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Volume 59, 2020 (101920; IF(2019)=2.734; ISSN: 1773-2247), <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101920>.

**2. Petar M. Batinić**, Verica B. Đorđević, Nataša S. Obradović, Aleksandar D. Krstić, Sanja I. Stevanović, Bojana D. Balanč, Smilja B. Marković, Rada V. Pjanović, Dušan Ž. Mijin, Branko M. Bugarski. Polymer-lipid matrice based on carboxymethyl cellulose/solagum and liposomes for controlled release of folic acid, European Journal of Lipid Science and Technology, volume 125, 2023 (220016; IF(2021)=3.196; ISSN: 1438-7697), <https://doi.org/10.1002/ejlt.202200169>.

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

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

ДV

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. 52. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 24.08.2023. године, донета је

### О Д Л У К А

о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације

Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације **Петра Батинића**, мастер инжењера технологије, са темом под називом „Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“, у саставу:

1. Др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
2. Др Виктор Недовић, редовни професор Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет,
3. Др Верица Ђорђевић, научни саветник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
4. Др Милан Миливојевић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет,
5. Др Бојана Баланч, виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета.

Одлуку доставити: Одлуку доставити: члановима Комисије, Универзитету у Београду, 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

Предмет: реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Одлуком број 35/157 од 29.06.2023. године именовани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Петра Батинића под насловом:

**„Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“.**

Након прегледа достављене докторске дисертације, неопходних пропратних докумената и разговора са кандидатом, Комисија је сачинила следећи

### РЕФЕРАТ

#### 1. УВОД

##### 1.1. Хронологија израде докторске дисертације

Академске 2016/17. године кандидат Петар Батинић, мастер инжењер технологије, уписао је докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијско изборно подручје - Хемијско инжењерство.

Дана 2. новембра 2020. године кандидат Петар Батинић, мастер инжењер технологије и студент докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду поднео је захтев за именовање Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације и научне заснованости теме под називом: „Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“.

Дана 5. новембра 2020. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је одлука (број 35/312) о именовању чланова 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“.

Дана 24. децембра 2020. године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, на редовно одржаној седници, прихватило је

извештај Комисије (одлука број 35/392) 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“. За менторе кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, за израду докторске дисертације именовани су др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Дана 28. јануара 2021. године, на електронски одржаној седници, Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду, на захтев Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду од 19. јануара 2021. године, донело је одлуку (број 61206-255/2-21) у којој се саглашава са одлуком (број 35/392, од 24.12.2020) Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду о прихватању теме докторске дисертације кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, под називом: „Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“ и именовању проф. др Бранка Бугарског и проф. др Душана Мијина за менторе.

Решењем број 20/191 од 28. новембра 2022. године кандидату је одобрено продужење рока за завршетак докторских академских студија до краја академске 2024/25. године.

Дана 29. јуна 2023. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, донета је одлука (број 35/157) о образовању Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, под насловом „Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“, у саставу који чине:

1. Др инж. Зорица Кнежевић Југовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд, Катедра за биохемијско инжењерство и биотехнологију (ужа научна област: Биохемијско инжењерство и биотехнологија), председник Комисије;
2. Др инж. Виктор Недовић, редовни професор Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет, Београд, Катедра за хемију и биохемију (ужа научна област: Наука о врењу), члан Комисије;
3. Др инж. Верица Ђорђевић, научни саветник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд, Катедра за хемијско инжењерство (ужа научна област: Хемијско инжењерство), члан Комисије;
4. Др инж. Милан Миливојевић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд, Катедра за хемијско инжењерство (ужа научна област: Хемијско инжењерство), члан Комисије;
5. Др инж. Бојана Баланч, виши научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду (ужа научна област: Биотехнологија), члан Комисије.

### 1.2. Научна област докторске дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство и ужој научној области Хемијско инжењерство, над којима Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду поседује матичност. Ментори, др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет су на основу дугогодишњег учешћа у наставно-научном процесу, као и на основу остварених научних и стручних публикација у потпуности компетентни да руководе израдом докторске дисертације кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије и студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

### 1.3. Биографски подаци о кандидату

Петар (Момчило) Батинић рођен је 8. новембра 1992. године у Смедеревској Паланци. Основну школу „Радомир Лазић“ завршио је у Азањи, док је средње образовање стекао у Смедеревској Паланци, матуриравши у „Паланачкој гимназији“, у јуну 2011. године. Основне академске студије завршио је у септембру 2015. године на Пољопривредном факултету Универзитета у Београду, студијско изборно подручје - Прехрамбена технологија, са просечном оценом оствареном у току студија 8,31/10. Завршни рад под насловом: „Анализа састава кајмака по слојевима“ одбранио је на Катедри за технологију анималних производа под руководством проф. др Предрага Пуђе са оценом 10. Дипломске академске (мастер) студије завршио је на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија, у септембру 2016. године, са просечном оценом оствареном у току студија 9,11/10. Завршни мастер рад под насловом: „Антиоксидативна активност биофилмова са екстрактами отпадног дувана и кафе“ одбранио је на Катедри за биохемијско инжењерство и биотехнологију под руководством проф. др Славице Шилер Маринковић са оценом 10. Докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету уписао је у октобру 2016. године, студијско изборно подручје – Хемијско инжењерство, под руководством др инж. Бранка Бугарског, редовног професора на Катедри за хемијско инжењерство и др инж. Душана Мијина, редовног професора на Катедри за органску хемију. Кандидат, Петар Батинић, са успехом је положио све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија са просечном оценом 9,55/10 и одбранио завршни испит под називом: „Инкапсулација комплекса витамин Е/фолна киселина у липозоме“, пред Комисијом у саставу: проф. др Бранко Бугарски, проф. др Душан Мијин и проф. др Зорица Кнежевић Југовић. Од јула 2018. године до марта 2021. године кандидат је био запослен у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, на позицији истраживача приправника. Од априла 2021. године, кандидат је запослен у Институту за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“ у Београду, у Сектору науке, Одсеку за пољопривредна истраживања и развој, на позицији истраживача сарадника. Кандидат је учествовао у програму презентације Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду у оквиру XIII Фестивала

науке, одржаног у халама Београдског сајма, у децембру 2019. године. Поред тога, кандидат је похађао и са успехом завршио програм сталног усавршавања „TRAIN“ („Training and Research for Academic Newcomers“) организованог од стране Универзитета у Београду и Фондације белгијског краља Бодуена у току академске 2018/19. године. Члан је студентског тима Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду који се пласирао у финале такмичења за најбољу технолошку иновацију у току 2021. године, одржаног под покровитељством Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Кандидат је у току академске 2020/21 и 2021/22. године, у својству хонорарног сарадника, био укључен у наставни процес на Пољопривредном факултету Универзитета у Београду. Током септембра 2021. године кандидат је учествовао у организацији међународне конференције „UNIFOOD 2021“ која је бројала 22. земље учеснице. Као аутор и коаутор објавио је два рада у категорији М22, четири рада у категорији М24 и неколико саопштења са националних и међународних конгреса штампаних у целини (М33) или у изводу (М34).

## **2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ**

### **2.1. Садржај докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије и студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду под називом: „Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“ написана је на 117 страна и садржи 42 слике (5 слика у прилогу), 5 табела и 172 библиографске јединице. Такође, докторска дисертација садржи следећа поглавља: увод, теоријски део, експериментални део, резултате и дискусију, закључак и пет прилога. Поред тога, докторска дисертација садржи изјаве захвалности, резиме на српском и енглеском језику, садржај, списак слика и табела које се прожимају у раду, и листу скраћеница коришћених у тексту. На крају докторске дисертације приложена је биографија кандидата, листа објављених радова, изјава о ауторству, изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторске дисертације, изјава о коришћењу и оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације. Сходно својој садржини, обиму и формату, докторска дисертација кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије и студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду задовољава све неопходне стандарде и принципе Универзитета у Београду и Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду за овакав тип научног дела.

### **2.2. Кратки осврт на структуру докторске дисертације**

У уводном поглављу приказан је темељан и свеобухватан преглед основа из теорије на чијим принципима се заснива докторска дисертација. У неколико реченица приказан је предмет, методологија рада и сврха докторске дисертације, уз осврт на тренутне актуелности и научне проблеме везане за област истраживања којој предложено академско штиво припада. Такође, наведене су методе одређивања физичко-хемијских и

структурних својства система који се испитује, као и технике којима се изводе тестови контролисаног отпуштања и анализира кинетика ослобођеног активног молекула.

Теоријски део докторске дисертације подељен је у четири тематске целине: фолна киселина, инкапсулација, сложени систем липозом-биополимер и контролисано отпуштање. У првој тематској целини приказан је преглед основних физичких, хемијских, биохемијских и физиолошких својстава фолне киселине и хистидина, као и објашњење феномена на који аминокиселина, у својству солубилизационог агенса, утиче на растворљивост витамина. Објашњено је на који начин фолна киселина превенира нежељене патофизиолошке реакције на кожи и на који начин утиче на регенерацију оштећеног епитела. У другој тематској целини, инкапсулација, објашњена је структура/грађа липозома као система за инкапсулацију активних супстанци, технике припреме и представљена је општа класификација липозома. Подпоглавља насловљена са карбоксиметил-целулоза, солагам, ксантан гума и гума арабика су општег карактера и у кратким ставкама описују структуру и физичко-хемијска својства споменутих представника хомо- и хетерополисахарида, и указују на њихову важност са аспекта примене у биотехнолошким и медицинским истраживањима. Тематска целина сложени систем липозоми-биополимер указује на могућност заштите наночестица биополимерним материјалом, у тиму филма, и упућује на све предности и недостатке таквог „склопа“ када се он примењује у трансдермалној испоруци активних супстанци. Контролисано отпуштање, као тематска целина, акцентује најважнија својства оваквих модела система за ослобађање лекова, и разјашњава основну терминологију у овој области, попут појмова активационо-модулисани системи, системи са механизмом повратне спреге, терапеутска концентрација лека и слично. Пренос масе, целина која се надовезује на целину контролисаног отпуштања обрађује теоријске поставке феномена дифузије уз егзактну математичку интерпретацију. Целина отпуштање активних супстанци и дифузија лекова кроз кожу разматра проблеме који се појављају у реалним истраживањима везаним за феноменологију транспорта лека кроз кожу, уз осврт на грађу и структуру органа, тј. њена анатомско-хистофизиолошка својства. Последња тематска целина у теоријском делу (трансдермални системи за контролисано отпуштање активних супстанци) приказује савремена достигнућа трансдермалне медицине и употребе трансдермалних система за отпуштање витамина у предклиничким и клиничким истраживањима.

У поглављу експериментални део приказан је списак коришћених аналитичких стандарда и реагенса, и описи метода припреме липозома и система липозом-биополимерни филм. До детаља је објашњена техника припреме липозома пролипозомном методом (*proliposome method*, енг.) и метода припреме система липозом-биополимерни филм техником изливања из раствора (*film casting technique*, енг.). Добијени системи су анализирани са становишта физичко-хемијских, структурних, морфолошких, реолошких, механичких и дифузионих својстава, употребом следећих техника:

- ултраљубичаста спектрофотометрија и течна хроматографија високих перформанси (одређивање степена инкапсулације и студија контролисаног отпуштања употребом Францове дифузионе ћелије);
- фотон корелациона спектроскопија (анализа стабилности и величине честица);
- инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (анализа потенцијалних интеракција између активног молекула и носача);
- микроскопија атомских сила (структура површине честица липозома, засебно и након процеса инкорпорације у биополимерни филм);
- скенирајућа електронска микроскопија (грађа, облик и очуваност структуре липозома након инкорпорације у биополимерни филм);
- диференцијална скенирајућа калориметрија (анализа термичке стабилности липозома, система липозом-биополимерни филм и саставних конституената када су они изложени деловању високих температура);
- реолошка својства, односно понашање полимерног система када се он изложи дејству силе смицања у унапред дефинисаном временском интервалу;
- механичка својства, тј. понашање биополимерних филмова када су они изложени дејству силе истезања која проузрокује издужење на граници еластичности;
- анализа кинетике отпуштања фолне киселине из липозома, односно из система липозом-биополимерни филм и израчунавање ефективних коефицијената дифузије у циљу добијања потпуних и поузданих информација о понашању система у условима који симулирају људску кожу и гастроинтестинални тракт.

Поглавље резултати и дискусија подељени су у две тематске целине: карактеризација липозома са инкапсулираном фолном киселином и карактеризација система липозом-биополимерни филм са инкапсулираном фолном киселином. У првом делу, након припреме липозома, следе методе карактеризације које су за циљ имале утврђивање ефикасности инкапсулације фолне киселине у одабраном носачу, као и утврђивање стабилности наночестица у току периода складиштења од тридесет дана. Применом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом утврђено је да постоје интеракције између молекула фолне киселине и хистидина, са једне стране, односно фолне киселине и молекула фосфолипида (фосфолипид 90 G) са друге. Такође, резултати добијени овом анализом утврдили су присуство површински активних молекула (SPAN-а 20 и холестерола) у структури фосфолипидног двослоја и помогли да се прецизније утврди просторна геометрија молекула витамина и молекула аминокиселине унутар носача. Анализом морфологије липозома микроскопијом атомских сила утврђено је да ови наночестични системи, у нативном стању, поседују структуру глобуле, док након процеса инкапсулације фолне киселине долази до процеса деформације, те такве наночестице попримају неправилан сферан или ваљкаст облик. Резултати добијени анализом термичких својстава носача и инкапсуланата, добијени уз помоћ диференцијалне скенирајуће калориметрије, указују да на вишим температурама долази до ступњевите деградације фолне киселине, као и до промене агрегатне структуре. Исто тако, деловањем виших температура интензивирају се интеракције између молекула

витамина и молекула фосфолипида. Анализирајући кинетику отпуштања фолне киселине из липозома утврђено је да се сам механизам преноса одвија у складу са принципима молекулске дифузије, као и да је стопа отпуштања у већој мери условљена растворљивошћу молекула витамина у средини у којој се отпуштање прати (pH 5,5 и 7). Друга тематска целина поглавља резултати и дискусија имала је за циљ да утврди, најпре, физичка (густину и површнски напон) и реолошка својства (вискозност) полимерних раствора из којих се, након сушења, образују биополимерни филмови. Након ових испитивања, уследила детаљна анализа кинетике адсорпционо-десорпционих процеса (сушење и бубрење биополимерних филмова). Даље, изведена је серија испитивања механичких својстава биополимерних филмова уз употребу уређаја који одређује понашање материјала изложеног истезању услед дејства силе издужења на граници еластичности. Том приликом одређени су параметри, попут затезне чврстоће, силе лома и елонгације (издужења). Структурна својства система липозом-биополимерни филм анализирана су употребом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом при чему је доказано да су амид траке I и II у опсегу таласних бројева од 1593 до 1630  $\text{cm}^{-1}$  резултат интеракција између полимера и липозома. Такође, смањен интензитет пика на 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) показао је да су липозоми инкорпорирани у структуру биополимерног матрикса. Резултати добијени микроскопијом атомских сила и скенирајућом електронском микроскопијом указују на то да је структура липозома након инкорпорације у биополимерни филм, који у основи садржи карбоксиметил-целулозу, делимично нарушена, док се њиховом инкорпорацијом у полимерни систем који садржи и мешавину карбоксиметил-целулозе и солагама, њихова основна структура значајно мења, те саме наночестице показују тенденцију ка формирању агрегата. Анализом термичких својстава система липозом-биополимерни филм помоћу диференцијалне скенирајуће калориметрије доказано је да на нижим температурама загревања може доћи до сакупљања ланаца молекула полимера и до промена у кристалној структури тих молекула. Доказано је да се молекул фолне киселине у већој мери деградира на температурама преко 150 °C, док је хистидин на високим температурама у аморфном стању. Резултати добијени анализом кинетике отпуштања показали су да када је pH вредност средине виша од pH вредности константне дисоцијације карбоксилних група полимера (карбоксиметил-целулозе, превасходно), да ће бубрење филма бити интензивније и пратеће га интензивније отпуштање активног молекула из матрице.

У поглављу закључак, таксативно, наведени су важни закључци произашли из истраживања.

Након закључка наведен је списак библиографских јединица (литература) коришћених у рукопису, који садржи објављене радове кандидата и који је у потпуности релевантан спроведеном истраживању. Након литературе, приложени су слике (прилози 1-5) које се односе реолошка својства испитиваног система липозом-биополимерни филм, профиле сушења и бубрења, као и на кинетику отпуштања фолне киселине из липозома, односно система липозом-биополимерни филм. Докторска дисертација садржи биографију кандидата, листу објављених радова, изјаву о ауторству, изјаву о истоветности штампане

и електронске верзије, изјаву о коришћењу и оцену извештаја о провери оригиналности докторске дисертације.

### 3. ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

#### 3.1. Савременост и оригиналност докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, за тематику истраживања има инкапсулацију фолне киселине у липозоме и у систем липозом-биополимерни филм. У савременој научној и стручној литератури недостатак фолне киселине везује се за појаву акутних и хроничних обољења коже, попут екцема, иритантног или алергијског дерматитиса и псоријазе. С тим у вези, одговор људског организма на инфламаторне реакције које се појављују на кожи, последично настале као резултат штетног зрачења ниске фреквенције које долази са Сунца, манифестује се појавом црвенила, осипа и хиперпигментације. Наиме, научно је потврђен делотворан утицај ослобађања фолне киселине из липозома топикалним или трансдермалним путем. Тако, фолна киселина може дифундовати са површине коже кроз унутрашње слојеве органа, након чега се апсорбује у системској циркулацији. Тиме се омогућава ефикасност у процесима трансметиловања, синтезе дезоксирибонуклеинске киселине и обнова оштећеног епитела (регенерација *Stratum corneum*-а). Инкапсулација је техника која се користи да би се активна супстанца заштитила од дејства спољашњих и унутрашњих фактора деградације (ултраљубичасто зрачење, микроорганизми, ензими и слично). Инкапсулацијом се може повећати биорасположивост активне супстанце и остварити ефекти контролисаног и продуженог ослобађања на циљаном месту (органу). За припрему липозома често се користе метода танког филма и пролипозомна метода. Липозоми се припремају од природних органских једињења која укључују фосфатидилхолин и деривате, стероле и липосолубилне витамине. Када је реч о примени липозома у фармацеутске и прехранбене сврхе, законске регулативе се без потешкоћа превазилазе будући да су липозоми нетоксични и биоразградиви, и не ремете нормалне метаболичке процесе у организму. Лимитирајући фактор, као што је претходно наглашено, могу бити површинска микрофлора на кожи или ензими у гастроинтестиналном тракту, који их могу деградирати. С тим у вези, једно од могућих решења за превазилажење оваквих потешкоћа је инкорпорирање липозома у биополимерне филмове и омотаче, који у основи садрже природна органска једињења, попут целулозе, скроба, алгината, инулина, хитозана, пектина, колагена (желатина), казеина и друго. Овакве формулације у литератури познате су под називом инјектабилни депо системи или системи за трансдермалну апликацију. Сложени системи липозом-биополимерни филм комбинују предности липозома и биополимерних филмова, уз истовремено превазилажење одређених недостатака. Стога, у докторској дисертацији описана је техника на којој би се могло темељити решење за развој нових модела липозома и система липозом-биополимерни филм за инкапсулацију и контролисано отпуштање фолне киселине. Резултати произашли из ове докторске дисертације научној и стручној јавности дају предлог о могућностима примене липозома и система липозом-

биополимерни филм у фармацеутским и медицинским истраживањима. На основу свега наведеног, може се констатовати да је обрађена проблематика актуелна у односу на истраживања у овој области која се спроводе на глобалном нивоу.

### 3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији Петра Батинића, мастер инжењера технологије, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, наведене су 172 библиографске јединице које су, у већој мери, релевантне теми истраживања и указују на значај испитиване проблематике. У оквиру литературних навода налазе се, углавном, референце новијег датума. Такође, може се уочити и присуство референци старијег датума у којима се налазе основе поставке из теорије на којима се истраживање заснива. Сходно овоме, може се извести закључак да су истраживања која су приказана у наведеним референцама била од користи приликом израде методологије експерименталног рада, анализе и дискусије добијених резултата.

### 3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Резултати добијени у докторској дисертацији кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, изведени су коришћењем савремених аналитичких метода и поступака, уз извесне модификације, прилагођене природи и сврси експеримента. За припрему липозома коришћена је пролипозомна метода, која је до детаља објашњена у научној литератури. Добијени липозоми су, првобитно, окарактерисани са становишта величине честица и површинске стабилности, уз помоћ уређаја чији се рад заснива на динамичком расејавању светлости (фотон корелациона спектроскопија). Затим, уследила је анализа површинске морфологије нановезикула употребом микроскопије атомских сила. Хемијска структура испитиваних узорака анализирана је Фуријеовом трансформационом инфрацрвеном спектроскопијом, док су термичка својства испитана уз помоћ диференцијалне скенирајуће калориметрије.

За одређивање концентрације фолне киселине у узорцима (за израчунавање степена инкапсулације и одређивање кинетике отпуштања) коришћене су спектрофотометрија у ултраљубичастој области и течна хроматографија високих перформанси опремљена диференцијалним рефрактометром.

Вискозност узорака (смеша липозома и воденог раствора полимера) испитана је уз помоћ реометра, док су вредности површинског напона и густине одређене помоћу тензиометра. Кинетика отпуштања фолне киселине из липозома изведена је употребом Францове статичке дифузионе ћелије. Сложени систем липозом-биополимерни филм припремљен је методом изливања из раствора. Морфологија површине узорака биополимерних филмова који у свом саставу садрже липозоме са инкапсулираном фолном киселином испитана је помоћу микроскопије атомских сила и скенирајуће електронске микроскопије. Структурна својства материјала анализирана су инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом, док је понашање узорка при загревању одређено уз помоћ диференцијалне скенирајуће калориметрије. Губитак влаге током

процеса сушења у контролисаним условима и удео бубрења одређени су гравиметријском методом анализе. Понашање узорка биополимерног филма при истезању изазваном дејством силе издужења на граници еластичности испитано је помоћу уређаја који се користи за тестирање механичких својстава материјала, уз коришћење методе која је наменски прилагођена оваквом типу узорка. Одређивање кинетике отпуштања фолне киселине из система липозом-биополимерни филм реализована је употребом Францове статичке дифузионе ћелије (квантитативна анализа спроведена је употребом течне хроматографије ултра-перформанси – Ultra-high liquid chromatography, енг.).

#### 3.4. Применљивост остварених научних резултата

Поређењем резултата добијених у истраживању са резултатима доступним у научним базама података може се извести закључак да докторска дисертација, кандидата Петра Батинића, мастер инжењера технологије и студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, у значајном делу доприноси развоју нових модела система за инкапсулацију и контролисано отпуштање фолне киселине из липозома и из система липозом-биополимерни филм. Комплексни системи анализирани у овом научном делу имају могућност примене у различитим дисциплинама, попут хемије и хемијске технологије, биотехнологије, фармације и фармацеутске технологије, козметологије, хумане и ветеринарске медицине и слично. Такође, на основу добијених резултата, може се извести предлог да се узорак липозом-биополимерног филма може користити као основа за израду савременог модела терапеутског система који ће фолну киселину ослобађати трансдермално, контролисаним механизмом.

#### 3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самосталан научно-истраживачки рад

У свом досадашњем научно-истраживачком раду, кандидат Петар Батинић, мастер инжењер технологије и студент докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, показао је самосталност у претраживању научне и стручне литературе, и посвећеност током планирања и израде експерименталних анализа. Такође, кандидат је показао извешан удео креативности приликом обраде експерименталних података добијених у истраживањима. Сходно наведеним чињеницама, стручно мишљење Комисије је да кандидат задовољава већину услова неопходних за самосталан научно-истраживачки рад.

## 4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

### 4.1. Приказ остварених научних доприноса

Научни допринос докторске дисертације кандидата Петра Батинића огледа се у:

- указивању на ефикасности пролипозомне и методе изливања из раствора за припрему липозома, односно система липозом-биополимерни филм коришћењем природних, биоразградивих, нетоксичних, економски прихватљивих и комерцијално доступних производа;
- добијању прецизних података везаних за облик и величину честице, површинско наелектрисање и стабилност у току времена складиштења од тридесет дана, уз додатак модификатора фосфолипидне мембране;
- добијању егзактних информација везаних за структурна и термичка својства, и потенцијалне интеракције између носача и активне супстанце;
- добијању поузданих информација везаних за морфологију површине липозома, односно система липозом-биополимерни филм;
- одређивању кинетике отпуштања фолне киселине из липозома односно система липозом-биополимерни филм;
- доприносу у формулисању и физичко-хемијској карактеризацији комплексног система липозом-биополимерни филм, који је, као такав, погодан за примену у фармацеутској технологији и биотехнологији, а који може обезбедити ефекат контролисаног и продуженог отпуштања фолне киселине.

### 4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања изведена у докторској дисертацији кандидата Петра Батинића осмишљена су на основу претходно дефинисаних циљева и темељне анализе података добијених прегледом доступне научне и стручне литературе из области инкапсулације витамина у различите типове честичних и филм-честичних система. Такође, увидом у доступну литературу која одговара области коју докторска дисертација обрађује, може се констатовати да приказано истраживање представља унапређење постојећих научних знања. У докторској дисертацији утврђено је да пролипозомна метода обезбеђује хомогену и монодисперзну суспензију липозома која има висок степен ефикасности инкапсулације фолне киселине. Такође, ова техника је погодна за примену у лабораторијским и полуиндустријским условима и не изискује високе финансијске издатке. Исто тако, утврђено је да је метода изливања из раствора у задовољавајућем уделу прикладна за инкорпорацију липозома унутар структуре сложених биополимерних једињења, попут карбоксиметил-целулозе и солагама. Изведена студија јединствена је по томе што користи базну аминокиселину, хистидин, за побољшање растворљивости активног молекула, тј. фолне киселине, што ће касније утицати на ефикасност инкапсулације и предодредити кинетику отпуштања из носача. Такође, истраживањима се дошло до закључка да фолна киселина, која се класификује као хидросолубилни витамин комплекса В, због своје структуре и физичко-хемијских својстава, приликом процеса инкапсулације у липозоме испољава понашање које одликује хидрофобне

органске молекуле. Резултати добијени структурном хемијском и термичком анализом наводе на закључак да је фолна киселина заробљена (инкапсулирана) у липозоме и да након инкапсулације интерагује са молекулима који се налазе у основи носача. Овим научним истраживањем утврђено је да постоји интеракција између молекула витамина и аминокиселине са једне стране, и органских молекула који чине фосфолипидни двослој, са друге. Резултати кинетике отпуштања упућују на то да је дифузија фолне киселине знатно спорија из система липозом-биополимерни филм у односу на липозоме, док се сам процес одвија на уобичајен начин (молекулском дифузијом). На основу тога, може се донети закључак да липозоми, односно систем липозом-биополимерни филм остварује ефекат контролисаног и продуженог отпуштања. Нарочито је важно нагласити да систем липозом-биополимерни филм омогућава продужено отпуштање фолне киселине у временском трајању од 24 часа, за разлику од самог биополимерног филма који обезбеђује задржавање молекула витамина у трајању од око 6,5 часова. Додатак солагама у систем доприноси повећању укупног отпора приликом ослобађања фолне киселине из биополимерног филма. Са друге стране, може се приметити да ниједна од формулација које су анализиране у истраживању не отпусти целокупну количину фолне киселине у току временског периода у којем се испитује. Микроскопија атомских сила утврдила је да липозоми инкорпорирани унутар структуре биополимерног филма, који у основи садржи карбоксиметил-целулозу, задржавају свој облик, док су након инкорпорације у биополимерни филм, који у основи садржи карбоксиметил-целулозу и солагам, променили облик и структуру. Научни допринос овог истраживања огледа се у дизајну јединственог мултикомпонентног система, базираног на природним производима, који може довољно ефикасно ослобађати фолну киселину у вишечасовном временском периоду. Даља истраживања о овој теми треба да буду усмерена на биолошку карактеризацију анализираних система, која укључује испитивање пенетрације лека кроз кожу, задржавање у кожи и потенцијалне иритације, односно инфламације, не би ли се на тај начин у потпуности потврдила применљивост филмова у *in vivo* и *ex vivo* системима.

#### 4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Петар Батинић, мастер инжењер технологије и студент докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду је резултате експерименталних испитивања добијене у току израде докторске дисертације потврдио објављивањем научних радова у часописима међународног значаја. С тим у вези, кандидат је у оквиру истраживања на докторској дисертацији објавио два рада у истакнутим међународним часописима (ознака групе часописа М20; врста резултата М22, два рада) и једног рада објављеног у зборнику научног скупа међународног значаја штампаног у целини (ознака групе М30; врста резултата М33, један рад).

Списак научних радова и саопштења који су произашли као резултат рада кандидата на докторској дисертацији:

**[М22]** - Истакнути међународни часопис – часопис који је према IF2 рангиран у JCR у својој области наука између 30% и 60% часописа.

**1. Petar M. Batinić**, Verica B. Đorđević, Sanja I. Stevanović, Bojana D. Balanč, Smilja B. Marković, Nevena D. Luković, Dušan Ž. Mijin, Branko M. Bugarski. Formulation and characterization of novel liposomes containing histidine for encapsulation of poorly soluble vitamin, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Volume 59, 2020 (101920; IF(2019)=2.734; ISSN: 1773-2247), <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101920>.

**2. Petar M. Batinić**, Verica B. Đorđević, Nataša S. Obradović, Aleksandar D. Krstić, Sanja I. Stevanović, Bojana D. Balanč, Smilja B. Marković, Rada V. Pjanović, Dušan Ž. Mijin, Branko M. Bugarski. Polymer-lipid matrice based on carboxymethyl cellulose/solagum and liposomes for controlled release of folic acid, European Journal of Lipid Science and Technology, volume 125, 2023 (220016; IF(2021)=3.196; ISSN: 1438-7697), <https://doi.org/10.1002/ejlt.202200169>.

**[M33]** – Саопштење са међународног скупа штампаног у целини.

**3. Petar Batinić**, Verica Đorđević, Bojana Balanč, Stefan Bošković, Branko Bugarski. Encapsulation of vitamin E and folic acid into liposomes – carrier stability and controlled release. Proceedings, VII International Congress of Engineering, Environment and Materials in Process Industry, EEM 2021, Poljice - Jahorina, March 17<sup>th</sup>-19<sup>th</sup>, 2021, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ISBN: 978-99955-81-40-4, <https://doi.org/10.7251/EEMEN2101227B>.

## 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу чињеница и резултата претходно наведених у тексту, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Петра Батинића представља допринос у области којој научно дело припада, што је потврђено кроз објављивање радова у часописима од међународне важности. Предмет и циљеви који су дефинисани у извештају за оцену научне заснованости теме су остварени. Стога, Комисија је мишљења да предметна докторска дисертација задовољава све неопходне критеријуме, као и да је кандидат током научно-истраживачког рада показао висок степен самосталности и креативности. Имајући у виду обим, сложеност и научни допринос постигнутих резултата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и да га заједно са поднетом докторском дисертацијом кандидата, Петра Батинића, под насловом: **„Контролисано отпуштање фолне киселине из система липозом-биополимерни филм“** изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, као и да након завршетка процедуре позове кандидата на усмену одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 10. јула 2023. године

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

---

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, научни саветник,  
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд

---

Др инж. Милан Миливојевић, ванредни професор,  
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд

---

Др инж. Бојана Баланч, виши научни сарадник,  
Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета, Београд

---