

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
Маја Милановић, дипломирани фармацеут

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
1. Датум и орган који је именовео комисију 28.03.2016., Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду
2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: 1. др Љубица Докић , редовни професор, Прехрамбено инжењерство, 15.07.2013., Универзитет у Новом Саду, Технолошки факултет Нови Сад; 2. др Наташа Милић , ванредни професор, Фармација (фармацеутска хемија), 28.01.2014., Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет; 3. др Тамара Дапчевић Хаднађев , научни сарадник, Биотехничке науке-прехрамбено инжењерство, 30.04.2014., Универзитет у Новом Саду, Научни институт за прехрамбене технологије у Новом Саду.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
1. Име, име једног родитеља, презиме: МАЈА (Љубиша) МИЛАНОВИЋ
2. Датум рођења, општина, држава: 27.01.1984. Ћуприја, Р. Србија
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Фармација, дипломирани фармацеут
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2009., Докторске академске студије клиничке медицине
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Утицај анјонског и нејонског тензида на физичко-хемијске особине водених раствора макромолекула
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Докторска дисертација дипл. фарм. Маје Милановић садржи 7. поглавља: 1. Увод (стр. 1-3); 2. Преглед литературе (стр. 4-23); 3. Циљ рада са теоријским поставкама (стр. 24-25);

4. Материјал и методе (стр. 26-31)
5. Резултати и дискусија (стр. 32-117);
6. Закључак (стр. 118-119);
7. Литература (стр. 120-136).

Дисертација је написана на 136 страна, А4 формата, садржи 77 слика, 13 табела и 167 литературна навода. На почетку је дата кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Увод указује на значај и улогу површински активних материја (тензида) и макромолекула (полимера) као састојака различитих фармацеутских и козметичких производа, који се често користе заједно у циљу повећања стабилности препарата или су носиоци формулације. Такође, истиче се да постојање међудејства полимер-површински активна материја у системима може узроковати значајне промене особина система као што су нпр. капацитет солубилизације активне супстанце и степен пенетрације лека. Стога, аутор указује да је познавање физичко-хемијских карактеристика система макромолекула – површински активна материја неопходно јер формирану комплекси утичу на особине финалног производа. Испитивање постојања интеракција у системима полиакрилна киселина односно ксантан гума -површински активна материја је од великог научног интереса и доприноси проналажењу адекватних формулација за апликацију хидрофобних лекова коришћењем ниских концентрација површински активне материје. Генерално посматрано може се констатовати да је у Уводу јасно и концизно дефинисан циљ истраживања који не одступа од формулација датих у пријави докторске дисертације.

Поглавље **Преглед литературе** приказује релевантна научна сазнања у испитиваној области и састоји се из седам целина. Прва целина описује особине површински активних материја. Дата је подела површински активних материја, понашање у воденим растворима, као и фактори који утичу на стварање мицела у раствору. Посебно су истакнути начини одеђивања критичне мицеларне концентрације и способности солубилизације неполарних једињења. Вредности ових параметара веома су значајни у одабиру површински активних материја за примену у фармацеутској и прехранбеној индустрији. У другој целини представљени су макромолекули који стабилишуће дејство најчешће остварују повећањем вискозитета система. При томе истакнуте су особине водених раствора макромолекула. Интеракције у систему макромолекул-површински активна материја описане су у трећој целини поглавља Преглед литературе. У следеће преостале четири целине дат је преглед структуре и употребе тензида полиоксиетилен (20) сорбитан моноолеата (полисорбат 80) и натријум лаурил сулфата (SDS), као и полимера карбомер 940 и ксантан гума.

Основни задатак истраживања у оквиру докторске дисертације проистекао на основу прегледа релевантне литературе, изложен је у поглављу **Циљ рада са теоријским поставкама**. Имајући у виду различиту природу и широку употребу карбомера 940 и ксантан гуме у фармацеутској, козметичкој и прехранбеној индустрији, испитивање међудејства и проналажење оптималног односа између ових макромолекула и површински активних материја, је од великог научног интереса. Стога је циљ рада формулисан као утицај анјонског и нејонског тензида на физичко-хемијске особине водених раствора макромолекула. У складу са тим Комисија је мишљења да су циљеви истраживања и хипотезе јасно и прецизно формулисани.

У поглављу **Материјал и методе** дат је план рада и детаљан опис материјала и метода испитивања примењених у експерименталном раду. На почетку је дат приказ коришћених

материјала: комерцијалних макромолекула (карбомер 940 и ксантан гума) и површински активних материја (полисорбат 80 и SDS), и поступак припреме основних раствора као и њихових смеша. Детаљно су описане методе коришћене за анализу структуре испитиваних супстанци (ATR-FTIR спектрофотометрија), као и физичко-хемијских особина водених раствора макромолекула (капиларна вискозиметрија, кондуктометрија, тензиометрија, спектрофлуориметрија, спектрофотометрија) и микроструктуре испитиваних система (применом скенирајуће електронске микроскопије-СЕМ). Наведене су и описане све примењене методе коришћене за статистичку обраду експерименталних резултата, савремени софтверски програми и хеометријске методе – кластер анализа, метода одзивних површина и метода вишеструке линеарне регресије. Изабране методе су адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних научних резултата.

Поглавље **Резултати и дискусија** подељено је у пет целина, садржи 13 табела и 68 слика. Приказ и тумачење резултата дато је на веома прегледан и методолошки разумљив начин. На почетку овог поглавља дата је анализа карактеристичних пикова спектра полимера и тензида, добијених применом ATR-FTIR спектрофотометрије. Потом су у две одвојене целине приказани резултати испитивања физичко-хемијских особина водених раствора полимера (карбомера 940 односно ксантан гуме) и површински активних материја SDS/полисорбат 80, применом различитих техника: вискозиметрије, кондуктометрије, тензиометрије, спектроскопије, спектрофлуориметрије и скенирајуће електронске микроскопије. Резултати потврђују хипотезу о постојању полимер-тензид интеракција у системима. Представљене су и интерпретиране вредности интеракционих параметара, критичне агрегационе концентрације и тачке zasiћења полимера сурфактантом. На крају обе целине приказане су СЕМ микрографије које су на микроскопском нивоу потврдиле промене структуре полимера у оба система индуковане присуством анјонског односно нејонског тензида. Четврта целина приказује резултате испитивања карактеристика тернарних система ксантан гума-карбомер 940-SDS и ксантан гума-карбомер 940-полисорбат 80, добијене применом истих техника. Резултати физичко-хемијских својстава водених раствора испитиваних макромолекула и тензида, приказани и анализирани у претходним целинама, обрађени су хеометријским класификационим (кластер анализа) и регресионим методама (метода одзивних површина и метода вишеструке линеарне регресије) и представљени у петој (последњој) целини поглавља. Приказани су дефинисани математички модели добијени применом методе одзивних површина и вишеструке линеарне регресије.

У поглављу **Закључак**, на основу добијених резултата и дискусије закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим и научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак 167 референци цитираних на уобичајен и правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Истраживања која су урађена у оквиру докторске дисертације, верификована су у следећим публикацијама:

Рад објављен у истакнутом међународном часопису - M22

*Milanović M, Krstonošić V, Dokić Lj, Hadnađev M, Dapčević Hadnađev T. Insight into the interaction between Carbopol® 940 and ionic/nonionic Surfactant. *Journal of Surfactants and Detergents* 2015; 18(3): 505-516.*

Саопштење са међународног скупа штампано у целини - М33

Milanović M, Krstonošić V, Dokić Lj, Đapčević Hadnađev T, Hadnađev M. Interactions between polyacrylic acid (Carbopol® 940) and nonionic surfactant (Tween 80) and ionic surfactant (SDS) in aqueous solution. Proceedings of the 9th Symposium „Emulsification: Modeling, Technologies and Applications”; 19-21. Nov 2012; Lyon, France. Proceedings on USB No.4.12; 2012. p1-3.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу - М34

Milanović M, Krstonošić V, Dokić Lj, Nikolić I. Interaction between sodium dodecyl sulfate or cetrimonium chloride and xanthan gum in aqueous solution. The 3rd EPNOE International Polysaccharide Conference, Polysaccharides and polysaccharide-derived products, from basic science to applications; 21-24. Oct 2013; Nice, France. Book of Abstracts; 2013. p260.

Krstonošić V, Milanović M, Dokić Lj, Ćirin D. Interaction of Polyacrylic acid (carbopol 940) Microgels with Sodium dodecylsulfate. The 25th ECIS, European Colloid and Interface Society; 4-9. Sep 2011, Berlin, Germany. Abstract Book on CD; 2011.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу - М64

Milanović M, Krstonošić V, Dokić Lj, Đapčević Hadnađev T, Hadnađev M, Ćirin D. Interpolymer complexes of Carbopol® 940 and different types of surfactants as materials for pharmaceutical applications. 2nd Congress of Pharmacists of Montenegro with international participation; Farmaceutska komora Crne Gore, Bečići, Crna Gora, 28-31. maj, 2015; Zbornik sažetaka, p. 150-151. ISBN 978-9940-9314-3-8

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Применом шест различитих метода дефинисане су физичко-хемијске карактеристике водених раствора карбомера 940 након додатка две врсте тензида, натријум лаурил сулфата (SDS) и полисорбата 80. Резултати релативног и редукованог вискозитета воденог раствора карбомера 940 у присуству SDS-а указују на формирање мешовитих мицела посредством хидрофобних интеракција. И поред слабог међудејства између полимера и нејонског тензида, утицај полисорбата 80 на смањене вискозитета био је изражен при нижим концентрацијама карбомера 940. Осим тога, за разлику од релативно бистрих раствора карбомера 940 и SDS-а, присуство интеракција у систему карбомер 940 - полисорбат 80 резултирао је прогресивним порастом замућености раствора. Одређена је критична мицеларна концентрација (CMC), анјонске (SDS) и нејонске (полисорбат 80) површински активне материје и примењене технике пружају упоредиве резултате. Вредности интеракционих параметара, критичне агрегационе концентрације (CAC) и тачке засићења полимера тензидом (PSP), утврђене применом различитих техника потврђују хипотезу о постојању међудејства између карбомера 940 и испитиваних тензида. CAC у ситему карбомер 940 - SDS не зависи од концентрације полимера у раствору. Насупрот томе, кондуктометријским мерењима је утврђено да PSP експоненцијално расте са повећањем концентрације карбомера 940. Такође, потврђено је да PSP вредности полисорбата 80 расту са повећањем садржаја карбомера 940. СЕМ микрографије на микроскопском нивоу потврдили су конформационе промене карбомера 940 у воденом раствору условљене тензидом.

Испитивањем физичко-хемијских својстава водених раствора ксантан гуме након додатка SDS-а односно полисорбата 80 потврђена је хипотеза о постојању полимер-тензид интеракција комбинацијом различитих техника. Утврђено је да додаток SDS-а узрокује пад релативног и редукованог вискозитета водених раствора ксантан гуме. Повећањем концентрације анјонског тензида, изнад CMC, промене редукованог вискозитета су незнатне и нису зависиле од удела ксантан гуме у раствору (0,001-0,005%). На основу добијених вредности интеракционих параметара закључује се да повећање концентрације ксантан гуме у раствору условљава пораст вредности PSP и доводи до ширења опсега интеракције ксантан гуме и SDS-а, односно полисорбата 80. Тензиометријским мерењима потврђено је различито понашање нејонског тензида

у присуству ксантан гуме у односу на ањонску ПАМ. Пораст површинског напона нејонског тензида у присуству ксантан гуме резултат је хидрофобног везивања полимер-ПАМ. Спектрофлуориметријским мерењима додатно је потврђено да су интеракције у раствору ксантан гуме и нејонске ПАМ знатно слабијег интензитета у поређењу са системом који садрже исти макромолекул али наелектрисан ПАМ. СЕМ микрографијама потврђене су структурне модификације ксантан гуме индуковане присуством нејонског и ањонског тензида.

На основу испитивања карактеристика тернарних система ксантан гума – карбомер 940 – SDS и ксантан гума – карбомер 940 – полисорбат 80 комбинацијом вискозиметрије, кондуктометрије, тензиометрије, спектрофлуориметрије и спектрофотометрије закључено је да ефекат концентрације карбомера 940 преовлађује. Одступање вискозитета смеше од адитивног правила резултат је присуства међудејства у систему. Експериментално одређене вредности интеракционих параметара потврђују хипотезу о постојању интеракција у тернарном систему, при чему присуство још једног полимера фаворизује међудејство између тензида и полимера. Поред тога, присуство ксантан гуме не само да фаворизује асоцијацију хидрофобних региона, већ утиче на стварање компактних мицела непропустљивих за воду. Нејонски тензид у концентрацији изнад 0,05 mM условљава прогресиван пад трансмисије тернарних система.

На основу резултата хемометријских класификационих (кластер анализа) и регресионих метода (метода одзивних површина и метода вишеструке линеарне регресије) оптимизоване су физичко-хемијске карактеристике водених раствора испитиваних макромолекула и тензида. Методом одзивних површина и вишеструком линеарном регресионом анализом постављени су валидни математички модели. На основу садржаја полимера и тензида могу се предвидети испитиване физичко-хемијске особине водених раствора.

Сумирајући добијене резултате може се истаћи да утврђено постојање интеракција у воденим растворима карбомера 940 и ксантан гуме са ањонским односно нејонским тензидом уз развијене валидне математичке моделе представља основу за добијање фармацеутских и прехранбених производа унапређених особина, уз примену оптималних концентрација помоћних супстанци.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидат Маја Милановић, дипл. фарм., успешно је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави докторске дисертације. Добијени резултати истраживања проистекли су из оригинално постављених лабораторијских експеримената у циљу утврђивања постојања међудејства у систему тензид-макромолекул. Добијени резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, логичним редоследом. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области и метода одређивања физичко-хемијских својстава система тензид-макромолекул. Интерпретирани резултати и тумачења су у складу са релевантним литературним наводима, повезани су у целину са теоријским поставкама рада, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада неопходне за разумевање обрађене теме и добијених резултата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер је комбинацијом експерименталних метода утврђено постојање међудејства у испитиваним системима тензид-макромолекул, утицај испитиваних тензида на физичко-хемијска својства макромолекула и

<p>промене на микроструктуралном нивоу које настају као последица постојања интеракција. Добијене вредности интеракционих параметара за испитиване смеше представљају значајно физичко-хемијско својство испитиваних система, чије је познавање изузетно важно при развоју фармацеутских формулација. Имајући у виду да се тензиди и макромолекули често налазе заједно у циљу повећања стабилности препарата или представљају носиоце формулације, дефинисани математички модели, применом савремених хеометријских техника, који су засновани на реализованим комплексним експерименталним истраживањима омогућавају предвиђање физичко-хемијских особина система које садрже испитиване компоненте. Познавање физичко-хемијских особина и знање о присуству међудејства у испитиваним системима тензид-макромолекул, поред научног аспекта има и практични значај због могућности примене у фармацији и медицини, као и у осталим гранама науке, где се испитиване компоненте налазе заједно, јер доприносе добијању стабилнијих фармацеутских, козметичких и прехранбених производа унапређених особина, уз примену оптималних концентрација помоћних компонената. Потврда оригиналности докторске дисертације је и публикавање резултата истраживања у научном раду у међународном часопису са СЦИ листе.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Недостаци дисертације нису уочени.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже:</p>
<p>Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Маје Милановић, дипломираног фармацеута, под називом <i>Утицај анјонског и нејонског тензида на физичко-хемијске особине водених раствора макромолекула</i> и предлаже да се ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ прихвати, а кандидату одобри одбрана рада.</p>

датум: 24.05.2016.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

др Љубица Докић, редовни професор
Технолошки факултет Нови Сад
Универзитет у Новом Саду
председник

др Наташа Милић, ванредни професор
Медицински факултет
Универзитет у Новом Саду
члан

др Тамара Дапчевић Хаднађев, научни сарадник
Научни институт за прехранбене технологије у Новом Саду
Универзитет у Новом Саду
члан