

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата магистра фармације Јелене Ђоковић

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 16.5.2024. године, Одлуком број 1135/2 именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата маг. фарм. Јелена Ђоковић, под насловом:

„Наноемулзије куркумина за парентералну примену: утицај ПЕГированих фосфолипида на физичкохемијске карактеристике, дугорочну стабилност и *in vitro/in vivo* перформансе“

Комисија у саставу:

1. Др Ивана Пантелић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. Др Мирослав Савић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
3. Др Бојан Марковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
4. Др Данијела Ранђеловић, научни саветник
Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију
Институт од националног значаја за Републику Србију
5. Др Санела Савић, научни сарадник
DCP Nemigal – Сектор за истраживање и развој, Лесковац

прегледала је приложену докторску дисертацију и подноси Наставно – научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата маг. фарм. Јелене Ђоковић под називом: „Наноемулзије куркумина за парентералну примену: утицај ПЕГированих фосфолипида на физичкохемијске карактеристике, дугорочну стабилност и *in vitro/in vivo* перформансе“, написана је на 109 страна стандардног формата (проред 1; фонт *Times New Roman* - 12) и подељена је у следећих пет целина: 1. Увод (22 стране), 2. Циљ рада (2 стране), 3. Експериментални део (14 страна), 4. Резултати и дискусија (54 стране) 5. Закључак (5 страна) и 6. Литература (12 страна), након чега је наведена Биографија кандидата и Изјаве. Докторска дисертација укључује сажетак на српском и

енглеском језику, садржај докторског рада, биографију кандидата, као и потписане изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и садржи 45 слика, 22 табеле и 165 литературних навода.

Увод докторске дисертације у првом делу садржи преглед историјске примене нанотехнологије у медицини, као и процену тренутног стања и будућности њене употребе. Други део је посвећен описивању различитих начина за постизање циљне испоруке лекова у мозак, при чему је посебна пажња посвећена одабиру пута примене и одговарајућег (нано)носача. Издвојена је парентерална испорука лекова којом се може постићи брз почетак деловања, висока ефикасност, репродукцибилна фармакокинетика и апсолутна биолошка расположивост, али и истакнута потреба за развојем нових терапијских система како би се постигло контролисано ослобађање активне супстанце. Описане су предности липидних наноносача код испоруке лекова у мозак, а међу њима су посебно издвојени липосоми, чврсте липидне наночестице и наноемулзије. У трећем делу су описане наноемулзије за парентералну примену, њихове основне физичкохемијске карактеристике, најчешће коришћени састојци за припрему, методе добијања и примери регистрованих формулација са активним супстанцама на тржишту. Кроз четврти део је описано коришћење деривата полиетиленгликола (ПЕГ) у модификацији биолошке судбине лековитих супстанци и њихових носача, а посебна пажња је посвећена ПЕГилованим фосфолипидима. У овом делу је такође обрађена и тема безбедности примене ових лиганата и појаве могућих нежељених реакција и имунских одговора на ПЕГиловане системе, који могу бити убрзани коришћењем високе концентрације ПЕГилованих деривата. С тим у вези, детаљно су анализиране методе за процену ефикасности ПЕГиловања, односно одређивања степена заштите коју ланци ПЕГ пружају површини честица/капи. Пети део је посвећен карактеристикама куркумина као моделу активне супстанце, пре свега његовим физичкохемијским карактеристикама, биолошкој расположивости, као и коришћеним начинима за превазилажење изазова везаних за слабу апсорпцију и ниску растворљивост у води.

Циљ је дефинисан у виду општег и специфичних циљева. Општи циљ је био развој и карактеризација ПЕГилованих наноемулзија као система за парентералну испоруку куркумина, ради повећања биолошке расположивости и проспективне испоруке у мозак. Први специфични циљ је био одабир адекватне комбинације фактора формулације и параметара процеса хомогенизације под високим притиском који дају оптималне ПЕГиловане наноемулзије са куркумином, коришћењем методологије експерименталног дизајна. Други специфичан циљ је била процена утицаја масне фазе на физичкохемијске карактеристике, дугорочну стабилност, структуру стабилизационог слоја, инјектабилност и антиоксидативне перформансе оптимизованих наноемулзија. Трећи циљ је била процена ефикасности ПЕГиловања развијених формулација кроз структурне анализе и процену интеракције наноемулзионих капи са протеинима. Четврти циљ је анализа утицаја ПЕГиловања на *in vitro* и *in vivo* перформансе наноемулзија са куркумином.

Експериментални део је обухватио навођење коришћених материјала, али и метода које су детаљно описане кроз 24 потпоглавља. Најпре је наведена метода за одређивање растворљивости куркумина у различитим медијумима, као што су уља и њихове смеше, са или без додатног солубилизатора. Наведен је и детаљан састав формулација коришћених у различитим фазама истраживања, као и поступак за њихову припрему. За анализу величине капи коришћене су методе динамичког расипања светлости и ласерске дифракције. Физичкохемијска карактеризација

развијених носача је обухватила и одређивање зета потенцијала, рН вредности, проводљивости и осмолалности. Детаљно је описана и метода за одређивање вискозитета и инјектабилности припремљених наноемулзија. Методологија експерименталног дизајна је коришћена у две фазе рада. У првој фази је примењена ради процене утицаја различитих комбинација фактора формулације (врсте и концентрације ПЕГИлованих фосфолипида) и процесних параметара (притиска и броја циклуса хомогенизације под високим притиском) на величину и расподелу величине капи. У другој фази ова методологија је примењена како би се проценио утицај избора масне фазе (сојиног или рибљег уља) на величину и расподелу величине капи ПЕГИлованих наноемулзија са и без куркумина. Поларизациона, скенирајућа електронска и микроскопија атомским силама су коришћене за добијање додатних информација о величини, облику и морфологији капи, као и ради детекције присуства кристала куркумина. Одређиван је и садржај куркумина у формулацијама, као и ефикасност његове инкапсулације у капима наноемулзија методом течне хроматографије са масеним детектором (*LC-MS/MS*). Антиоксидантни потенцијал формулација је одређен помоћу два комплементарна есеја – *DPPH* и *FRAP*. Стабилност припремљених наноемулзија је процењена мерењем величине и расподеле величине капи, зета потенцијала, рН вредности, проводљивости, садржаја куркумина и антиоксидантног потенцијала након две године чувања узорака на собној температури. Ослобађање куркумина из наноемулзија је анализирано техником дијализних врећица, и то реверзном у првој, а директном у другој фази експерименталног рада. Поред развијених наноемулзија, анализиран је и раствор куркумина како би се проценио ограничавајући утицај мембране врећица на пролазак супстанце. Електрон парамагнетна резонантна (*EPR*) спектроскопија је коришћена ради карактеризације стабилизационог слоја наноемулзија у циљу процене утицаја избора масне фазе на локализацију куркумина. У овој анализи су коришћена три деривата доксистеаринске киселине (*DSA*) који су у положајима 5, 12 и 16 алифатичног ланца имали неспарене спин електроне који дају информације о различитим нивоима међуфазе, па *5-DSA* пружа податке о делу стабилизационог слоја који је најближи воденој, а *16-DSA* о делу ближе унутрашњој, масној фази. Утицај избора масне фазе и присуства куркумина је одређен на основу вредности параметара израчунатих из снимљених *EPR* спектра. Диференцијална скенирајућа калориметрија је коришћена ради процене физичког стања куркумина у формулацијама, али и за иницијално добијање информација о ефикасности ПЕГИловања. Инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (*FTIR*) је коришћена за утврђивање интеракција између куркумина, одабраног ПЕГИлованог фосфолипида (ПЕГ2000-ДСПЕ) и осталих компонената наноемулзије. Кроз студију интеракција не-ПЕГИловане наноемулзије и њених ПЕГИлованих деривата са протеинима добијен је додатни увид у ефикасност ПЕГИловања. Ове интеракције су анализирани методом динамичког расипања светлости, *UV-VIS* спектроскопије, микроскопије атомским силама и ослобађања куркумина из наноемулзија инкубираних у медијуму богатом протеинима. Нешкодљивост формулација је процењена одређивањем хемолитичког потенцијала, на основу поређења количине ослобођеног хемоглобина у односу на контролу која даје 100 % хемолитизе (раствор натријум-додецил сулфата) или је уопште не узоркује (физиолошки раствор). Нешкодљивост је процењена и анализом цитотоксичности формулација *MTT* тестом на нормалним ћелијама хуманих фибробласта плућа (*MRC5*), док је њихова ефикасност одређена на основу анализе ефекта на ћелије хуманог карцинома дебелог црева (*LS-174*). Тестиране су и различите методе за обраду биолошког материјала са куркумином – чврсто течна екстракција и таложење протеина ацетонитрилом. На крају је спроведена и пилот студија фармакокинетице како би се

видео утицај ПЕГиловања на концентрацију куркумина у крви, мозгу, јетри и бубрезима. Студију је одобрила Управа за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде (решење број 323-07-13806/2020-05 од 31.12.2020), на основу позитивног мишљења Етичке комисије за рад са огледним животињама Фармацеутског факултета Универзитета у Београду. На крају је описана метода за статистичку обраду добијених резултата.

Резултати и дискусија су подељени у четири целине и садрже 35 слика и 16 табела, кроз које су представљени добијени резултати. Дискусија је обухватила анализу и разматрање резултата, уз критички осврт на резултате сродних истраживања.

Закључак садржи закључке свих фаза експерименталног рада проистеклих из наведених циљева. На крају је наведен и општи закључак докторске дисертације.

Поглавље **Литература** садржи 165 референци, цитираних Харвардским стилем.

У поглављу **Биографија** је дата кратка биографија кандидата.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Како би се одредио оптимални састав формулација који омогућава инкорпорирање највеће количине куркумина, прво је одређена његова растворљивост у различитим уљима и њиховим смешама. Будући да је она била највећа у смеси сојиног уља и триглицерида средње дужине ланца (1:4, m/m), ова комбинација је изабрана за масну фазу наноемулзија. У формулације је додат и бензилалкохол као корастварач, ради постизања што већег садржаја куркумина. Као главни стабилизатор је коришћен лецитин соје, док су полисорбат 80 и натријум-олеат додати као костабиллизатори. Због проспективне парентералне примене у формулације је додат глицерол као средство за подешавање тоничности. Ради спречавања кристализације куркумина и остваривања што боље дугорочне стабилности, рН водене фазе је подешена на око 7 раствором хлороводоничне киселине. Утицај различитих параметара процеса и фактора формулације је процењен помоћу методологије експерименталног дизајна, која омогућава анализу ефекта не само индивидуалних фактора, већ и њихових интеракција. Показано је да су на величину капи утицали сви анализирани фактори, али да су процесни параметри имали значајнији утицај у односу на процесне параметре, док су на расподелу величине капи највише утицали притисак хомогенизације и концентрација ПЕГированих фосфолипида. Нумеричка оптимизација је показала да оба анализирани ПЕГирована фосфолипида (ПЕГ2000-ДСПЕ и ПЕГ5000-ДППЕ) у обе концентрације (0,1 %/0,3 %) дају формулације адекватног квалитета, док су најбољи резултати (најмања величина капи и најужа расподела величине) добијени са притиском од 800 *bar* кроз 10 циклуса хомогенизације. Величина (101 - 108 *nm*) и расподела величина капи ($PDI < 0,15$) наноемулзија, апсолутне вредности зета потенцијала ($> 30 mV$), рН (6,76 - 6,89), осмолалности (блага хипертоничност) и вискозитета (23 - 46 $mPa*s$) указују на погодност за парентерални пут примене. Микроскопске технике карактеризације су показале одсуство кристала куркумина у формулацијама. *DPPH* и *FRAP* тестови су показали очување антиоксидативне активности формулација током две године чувања на собној температури, а мерење физичкохемијских параметара након истог временског периода је потврдило очување њихове стабилности. Анализа ослобађања је показала да ПЕГиловање успорава ослобађање куркумина из формулација, али повећање концентрације са 0,1 % на 0,3 % није значајније утицало. Прва фаза истраживања је показала да су ПЕГироване наноемулзије добри потенцијални носачи за парентералну испоруку куркумина и дугорочно очување његове стабилности.

У другој фази експерименталног рада је показано да рибље уље може заменити сојино у масној фази формулација, без утицаја на садржај куркумина, будући да је његова растворљивост слична у обе масне фазе. Резултати *EPR* спектроскопије су показали да избор масне фазе значајно утиче на карактеристике стабилизационог слоја, пре свега на основу промена у вредностима ротационо корелационог времена (τR). Додатак куркумина у формулације са сојиним уљем доводи до смањења τR вредности, што указује на мање ригидан стабилизациони слој у односу на формулације са рибљим уљем, у којима додатак куркумина доводи до појаве чвршћег стабилизационог слоја. Такође, у формулацијама са рибљим уљем куркумин је дистрибуиран по свим нивоима стабилизационог слоја, док је формулацијама са сојиним уљем он лоциран у делу стабилизационог слоја који је најближи воденој фази. Додатне анализе ефикасности инкапсулације су показале да је више од 99 % куркумина везано за унутрашњу, масну фазу формулација. Микроскопија атомским силама је детектовала капи величине око 100 nm за већину формулација, док поларизациона микроскопија није открила присуство кристала куркумина након две године чувања, указујући на способност обе масне фазе у очувању његове дугорочне стабилности. *DPPH* и *FRAP* тестови су показали непромењену антиоксидантну активност наноемулзија са куркумином, али не и разлике између сојиног и рибљег уља. Студије *in vitro* ослобађања куркумина су указале на брже ослобађање куркумина из формулација са рибљим уљем, и код ПЕГИлованих и код не-ПЕГИлованих система, вероватно због значајнијег ефекта куркумина на стабилност наноемулзија са овом масном фазом. Повећање концентрације ПЕГИлованих фосфолипида је дошло до повећаног ослобађања куркумина из формулација са рибљим уљем, али је најбољи ефекат, односно најспорије ослобађање постигнуто са формулацијама са 0,1 % оба ПЕГИлована фосфолипида, па се претпоставља да је са овом концентрацијом постигнута оптимална покривеност наноемулзионе капи ланцима ПЕГ. Већи вискозитет ПЕГИлованих формулација у односу на не-ПЕГИловане је утицао и на њихову инјектабилност, али је она ипак била прихватљива за све анализиране формулације. Ова студија је такође показала да је за оптималну инјектабилност формулација пожељан вискозитет до 20 mPa*s. Због боље дугорочне стабилности наноемулзија са сојиним уљем, овом уљу је дата предност у даљим истраживањима.

Трећа фаза експерименталног рада је била посвећена процени ефикасности ПЕГИловања развијених наноемулзија са куркумином, односно одређивању концентрације која постиже оптималну заштиту површине капи. Метода диференцијалне скенирајуће калориметрије је показала да је ПЕГИловани фосфолипид, ПЕГ2000-ДСПЕ, био инкорпориран у наноемулзионе капи и при највећој анализираној концентрацији од 0,6 %, али је појава додатног пика код осушеног узорка ове формулације указала на другачији начин солубилизације, док је нови пик у *FTIR* анализи истог узорка сигнализирао настанак нове хемијске везе. *EPR* анализа је показала да додатак 0,1 %, 0,3 % или 0,6 % ПЕГ2000-ДСПЕ доводи до повећања вредности параметра τR у поређењу са не-ПЕГИлованом наноемулзијом, што значи да ПЕГИловање узрокује повећану ригидност стабилизационог слоја. Међутим, повећањем концентрације ПЕГ2000-ДСПЕ са 0,1 % на 0,6 %, τR вредности опадају, а посебно је занимљиво да су за спинску пробу 5-*DSA* оне биле најниже код формулације са 0,6 % ПЕГ-илованог фосфолипида, што вероватно значи да је са 0,3 % ПЕГ2000-ДСПЕ постигнута потпуна покривеност површине капи. Додавање ПЕГ2000-ДСПЕ није имало утицаја на ротационо корелационо време, параметар реда (*S*) и константу изотропно хиперфиног спрезања (αN) проба 12- *DSA* и 16- *DSA* на дубинама стабилизационог слоја које ове пробе карактеришу, што значи да ПЕГ2000-ДСПЕ не продире дубље, већ се задржава у регионима ближим површини капи. Дакле, на

динамику стабилизационог слоја наноемулзија, описану параметрима τR , S и αN , присуство ПЕГилованог фосфолипида утиче у делу капи који је близу воденог интерфејса, док унутрашњи део капи остаје непромењен. Анализом везивања говеђег серумског албумина (*BSA*) за површину наноемулзија техником динамичког расипања светлости показано је да су се величина капи (*Z-ave*) и индекс полидисперзности (*PDI*) значајно променили код не-ПЕГиловане формулације током 24 часа инкубације у медијуму са протеином, што указује на висок афинитет недекорисане површине капи ка везивању албумина. ПЕГиловање је смањило везивање албумина за површину капи, па у праћеном временском периоду није дошло до везивања албумина код формулација са 0,3 % и 0,6 % ПЕГ2000-ДСПЕ. Значајно повећање *PDI* вредности капи након инкубације у медијуму са *BSA*, у поређењу са чистим фосфатним пуфером, је последица присуства додатне популације величине честица, тј. албумина. Снимљени апсорпциони спектри формулација након инкубације у медијуму са протеином су такође потврдили везивање албумина за површину капи, нарочито код не-ПЕГиловане наноемулзије, док су код ПЕГилованих формулација ове промене биле знатно мање изражене, што указује на нижи степен везивања протеина. Микроскопија атомским силама је потврдила претходне налазе. Слични резултати су добијени и са анализом комплексног медијума, феталног говеђег серума (*FBS*), мада ове промене нису биле толико изражене као код медијума са *BSA*, вероватно због ниже концентрације протеина. Микроскопија атомским силама је показала постојање нешто већих структура, што је у складу са комплексним садржајем серума. Ипак, ова метода није била од великог значаја у откривању остварене ефикасности ПЕГиловања, управо због комплексности медијума. Анализом ослобађања куркумина из формулација инкубираних у медијуму са *FBS* показано је да се највише супстанце ослободило из не-ПЕГиловане формулације, што показује да компоненте *FBS* нарушавају способност необложеног стабилизационог слоја у задржавању супстанце. С друге стране, изостанак значајних разлика у количини куркумина ослобођеног из формулација са 0,1 % и 0,6 % ПЕГ2000-ДСПЕ показује да се са најнижом концентрацијом агенса за ПЕГиловање остварила адекватна заштита површине капи. Моделовање добијених података ослобађања је указало да је ослобађање куркумина из развијених формулација у протеинском медијуму условљено са више различитих феномена.

Испитивања на *MRC-5* ћелијској линији су показала да су анализирани формулације, имале задовољавајућу нешкодљивост, а цитотоксични ефекат добијен при коришћењу већих концентрација наноемулзија се могао објаснити додатком бензилалкохола. Ефикасност формулација је потврђена на ћелијској линији *LS-174*, а слабији утицај у односу на чисту супстанцу је објашњен њеним инкорпорирањем у капи. Нешкодљивост наноемулзија је потврђена и у тесту хемотоксичности где су задовољавајући резултати добијени за све формулације, што је било посебно значајно, будући да се у овом тесту симулирају услови при *in vivo* примени. Метода чврсто-течне екстракције се није показала адекватном за обраду биолошког материјала са куркумином, док је метода таложења протеина ацетонитрилом имала задовољавајуће вредности линеарности, тачности и прецизности. Пилот студија фармакокинетице је показала да се након 20 минута постиже већа концентрација куркумина у плазми применом ПЕГилованих формулација у поређењу са не-ПЕГилованом формулацијом и раствором. Код мозга и јетре нису уочене разлике, вероватно зато што у анализираним временским тачкама није дошло до дистрибуције куркумина у дате органе, или је он већ елиминисан. Уједначеност мерених концентрација у овим матриксама може указати и на недовољну робусност на нивоу техника припреме узорака. Код бубрега су такође уочене разлике у концентрацији куркумина након 24 часа, вероватно зато што

метаболизам и екскреција крећу убрзо након примене формулација. Спроведена пилот студија је додатно указала на изазове у биоаналитици куркумина.

3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Наномедицина подразумева примену нанотехнологије у лечењу, превенцији и дијагнози болести, а развијени нанотерапеутици имају значајне предности у односу на класичне лекове због своје мале величине, велике специфичне површине и могућности њене модификације (Zhang и сар., 2020). Иако је на тржишту доступан велики број нанолекова, будућност нанотехнологије је доведена у питање прекидом финансирања неких Центара изврности у истраживању примене нанотехнологије у лечењу канцера, па се повела полемика о корисности примене нанотехнологије у медицини. Иако су неки истраживачи сматрали да су реални резултати изостали (Park, 2019), већина се сложила да је њен допринос, који се огледа у одређеном броју лекова на тржишту, *start up* компанија, али и научних публикација, значајан (Germain и сар., 2020; Martins и сар., 2020). Будућност нанотехнологије лежи у њеној примени у индикацијама које нису онколошке, као што су инфективна обољења, генетске болести, болести ока и централног нервног система (Germain и сар., 2020).

Наноемулзије за парентералну примену се углавном формулишу као уље у води системи, нарочито за интравенску примену. На тржишту су се прво јавиле формулације наноемулзија које омогућавају унос есенцијалних масних киселина пацијентима који их нису могли орално уносити, а тек после налазе примену као системи за испоруку лековитих супстанци (Кеск и сар., 2012). Приликом развоја ових носача прво се разматра растворљивост супстанци у различитим уљима и њиховим комбинацијама како би се одабрао адекватан састав масне фазе који условљава остале компоненте формулације. Најчешће се као масна фаза користи сојино уље, али будући да оно може да доведе до појаве билијарне холестазе и повећаног ризика од сепсе (Raman и сар., 2017), захваљујући високом садржају омега-6 масних киселина, истражују се различите алтернативе као што је риблије уље богато еикозапентаенском и докозахексаенском киселином, које имају ефекат у терапији различитих стања (Wang и сар., 2021; Zou и сар., 2022), или се комбинује са триглицеридима средње дужине ланца. У састав масне фазе парентералних наноемулзија могу да уђу и различити антиоксиданси као што су бутилхидрокситолуен или α -токоферол (Czerniel и сар., 2023), и корастварачи као што је бензил алкохол (Ђорђевић и сар., 2015). У састав водене фазе, сем воде за инјекције или високопречишћене воде, се додају и средства за подешавање тоничности (глицерол, натријум-хлорид, манитол, калијум-хлорид или декстроза), и средства за подешавање рН вредности формулација. Главни коришћени стабилизатори су лецитини соје или јајета (Czerniel и сар., 2023), али се могу додавати и различити костабилизатори као што су полисорбат 80 или полуксамер 188 (Ђорђевић и сар., 2015). У овом докторату су као компоненте масне фазе коришћени комбинација сојиног или риблијег уља и триглицерида средње дужине ланца, док је бензил алкохол додат као корастварач како би се омогућило инкорпорирање максималне количине куркумина. Као костабилизатори су коришћени полисорбат 80 и натријум-олеат, док је глицерол додат као средство за подешавање тоничности.

Један од главних разлога слабог успеха наноформулација након парентералне примене испоруче активне супстанце до циљаног места деловања је брзо уклањање из системске циркулације. Сматра се да само око 1% инјектованих наночестица и доспева у мозак. Када се наноносачи нађу у крвним судовима након парентералне примене, они ступају у интеракције са различитим протеинима плазме и компонентама моноклеарног фагоцитног система, који их препознају као страно тело и теже да их

уклоне из циркулације (Hörmann и Zimmer, 2016; Keck и сар., 2012). Једна од стратегија за превазилажење овог изазова је ПЕГИловање, односно коришћење ПЕГИлованих молекула који формирају омотач на површини наноемулзија који их штити од интеракција са протеинима плазме, и обезбеђује продужено време циркулације активних супстанци и последично повећање њихове концентрације на циљном месту деловања. Најчешће коришћени агенс за ПЕГИловање наноемулзија је ПЕГ2000-ДСПЕ (Ahmad и сар., 2018; Alayoubi и сар., 2013; Deshpande и сар., 2013; Elsewedy и сар., 2021; Ganta и сар., 2010; Li и сар., 2021; Molska и сар., 2020), мада су коришћени и неки други, као што је ПЕГ5000-ДСПЕ, ПЕГ5000-ДППЕ, или ПЕГ10000-ДСПЕ (Cheng и сар., 2016; Kandadi и сар., 2011). ПЕГИловани деривати могу довести до појаве имунског одговора, који се убрзава ако се они нађу у превисокој концентрацији, која такође може довести до проблема при инјектовању, па је један од кључних изазова при развоју ПЕГИлованих наноемулзија процена ефикасности ПЕГИловања, односно степена заштите коју ланци полиетиленгликола пружају површини носача. У ову сврху су коришћене различите методе, као што су рачунске (Alayoubi и сар., 2013), процене на основу вредности зета потенцијала (Devalapally и сар., 2015), интеракције са протеинима плазме процењене техником гел електрофорезе (Elsewedy и сар., 2021), или на основу спроведене фармакокинетичке студије (Devalapally и сар., 2015). Ова докторска дисертација се делом бавила и применом различитих техника за процену ефикасности ПЕГИловања наноемулзија, а које до сада нису биле коришћене у ту сврху, као што је динамичко расипање светлости, *UV-VIS* спектроскопија или *EPR*.

Куркумин је бис- α,β -незасићени β кетон, осетљив на светлост, нестабилан у неутралној и базној средини, који подлеже кето-енолној таутомерији. Додатно он има и слабу биолошку расположивост, вероватно због јаке интринзичне активности и лоших фармакокинетичких перформанси, пре свега лоше апсорпције и брзе метаболичке трансформације (Anand и сар., 2007; Nelson и сар., 2017; Subramani и сар., 2017). Како би се превазишли проблеми везани за неповољну биолошку расположивост куркумина, покушани су различити приступи, као што је коришћење структурних аналога, биокоњугата, или адјуванаса, односно пиперина, који може да побољша апсорпцију и смањи метаболичку деградацију. Ипак, ови покушаји нису били успешни у превазилажењу проблема лоше испоруке супстанце на циљно место деловања (Mandal и сар., 2020; Tabanelli и сар., 2021). У ову сврху су испитиване и различите наноформулације са куркумином, као што су липосоми, дендримери, полимерне наночестице, нанокристали, чврсте липидне наночестице и наногелови (Mandal и сар., 2020) које успевају да превазиђу проблеме слабе растворљивости, физичкохемијске нестабилности и лоше биолошке расположивости. Наноемулзије су такође истраживане као могући системи за испоруку, било само куркумина (Shukla и сар., 2014), или комбинација са антинеопластима као што је паклитаксел (Ganta и Amiji, 2009). Развијени су и наноемулзиони системи за његову дермалну и оралну примену (Nikolic и сар., 2018; Onodera и сар., 2015). Иако се у неким студијама испитује потенцијал наноемулзија као система за испоруку куркумина у мозак (Marques и сар., 2022; Sheng и сар., 2023), оне до сада нису истраживане у комбинацији са методом ПЕГИловања.

Методологија експерименталног дизајна је коришћена како би се проценио истовремени утицај варирања врсте и концентрације ПЕГИлованих фосфолипида и процесних параметара хомогенизације под високим притиском, али и за процену утицаја присуства куркумина и избора масне фазе на критичне параметре квалитета наноемулзија, што до сада није било примењено код ПЕГИлованих система. Добијене

вредности испитивања параметара физичкохемијске карактеризације, величине капи, индекса, вредности зета потенцијала, рН, вискозитета и тоничности указују на адекватност развијених формулација за парентералну примену (Müller и сар., 2004; Roethlisberger и сар., 2017). Стабилност развијених формулација са куркумином у литератури није разматрана након две године чувања на собној температури, што је стандардни рок употребе парентералних наноемулзија на тржишту.

Инхерентна физичкохемијска и *in vivo* нестабилност куркумина чини рачунска предвиђања његове биорасположивости непозданима, а ситуација се нарочито компликује када се ради о системима дизајнираним за унапређење биолошке расположивости, као што су ПЕГиловане наноемулзије. У литератури се могу срести подаци да је судбина куркумина у организму праћена само 60 минута (Vi и сар., 2017), или чак 24 часа (Chen и сар., 2020), у зависности од врсте коришћеног носача. У случају ПЕГированих наноемулзија са куркумином показано је да ланци полиетиленгликола повећавају концентрацију куркумина у плазми, што је у складу са преходно објављеним резултатима (Alayoubi и сар., 2013; Devalapally и сар., 2015; Kandadi и сар., 2011). Међутим, иако је спроведена студија показала да су наноемулзије обећавајући носачи за испоруку куркумина, и она је указала на својеврсне изазове у биоаналитици куркумина.

Свеукупно гледано, део резултата докторске дисертације маг. фарм. Јелене Ђоковић у сагласности је са подацима из литературе, пре свега са физичкохемијским карактеристикама парентералних наноемулзија. С обзиром на то да су у овој докторској дисертацији први пут детаљно разматране карактеристике, дугорочна стабилност и ефикасност ПЕГированих наноемулзија са куркумином, већина резултата и специфичних запажања није могла бити проверена у доступним литературним изворима и могу се сматрати оригиналним доприносом истраживачког рада кандидата.

Литература

- Ahmad, G., Gattacecca, F., El Sadda, R., Botchkina, G., Ojima, I., Egan, J., Amiji, M., 2018. Biodistribution and Pharmacokinetic Evaluations of a Novel Taxoid DHA-SBT-1214 in an Oil-in-Water Nanoemulsion Formulation in Naïve and Tumor-Bearing Mice. *Pharm. Res.* 35, 91. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2349-x>
- Alayoubi, A., Alqahtani, S., Kaddoumi, A., Nazzal, S., 2013. Effect of PEG Surface Conformation on Anticancer Activity and Blood Circulation of Nanoemulsions Loaded with Tocotrienol-Rich Fraction of Palm Oil. *AAPS J.* 15, 1168–1179. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9525-z>
- Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Newman, R.A., Aggarwal, B.B., 2007. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol. Pharm.* 4, 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Bi, C., Miao, X.Q., Chow, S.F., Wu, W.J., Yan, R., Liao, Y.H., Chow, A.H.-L., Zheng, Y., 2017. Particle size effect of curcumin nanosuspensions on cytotoxicity, cellular internalization, in vivo pharmacokinetics and biodistribution. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 13, 943–953. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.11.004>
- Chen, S., Li, Q., Li, H., Yang, L., Yi, J.-Z., Xie, M., Zhang, L.-M., 2020. Long-circulating zein-polysulfobetaine conjugate-based nanocarriers for enhancing the stability and pharmacokinetics of curcumin. *Mater. Sci. Eng. C* 109, 110636. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110636>
- Cheng, Y., Liu, M., Hu, H., Liu, D., Zhou, S., 2016. Development, Optimization, and Characterization of PEGylated Nanoemulsion of Prostaglandin E1 for Long

- Circulation. *AAPS PharmSciTech* 17, 409–417. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0366-1>
- Czerniel, J., Gostyńska, A., Jańczak, J., Stawny, M., 2023. A critical review of the novelties in the development of intravenous nanoemulsions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 191, 36–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.08.009>
- Deshpande, D., Janero, D.R., Amiji, M., 2013. Engineering of an ω -3 polyunsaturated fatty acid-containing nanoemulsion system for combination C6-ceramide and 17 β -estradiol delivery and bioactivity in human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* 9, 885–894. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.02.007>
- Devalapally, H., Zhou, F., McDade, J., Goloverda, G., Owen, A., Hidalgo, I.J., Silchenko, S., 2015. Optimization of PEGylated nanoemulsions for improved pharmacokinetics of BCS class II compounds. *Drug Deliv.* 22, 467–474. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.869275>
- Dorđević, S.M., Cekić, N.D., Savić, M.M., Isailović, T.M., Randelović, D.V., Marković, B.D., Savić, S.R., Stamenić, T.T., Daniels, R., Savić, S.D., 2015. Parenteral nanoemulsions as promising carriers for brain delivery of risperidone: Design, characterization and in vivo pharmacokinetic evaluation. *Int. J. Pharm.* 493, 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.007>
- Elsewedy, H.S., Aldhubiab, B.E., Mahdy, M.A., Elnahas, H.M., 2021. Brucine PEGylated nanoemulsion: In vitro and in vivo evaluation. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* 608, 125618. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125618>
- Ganta, S., Amiji, M., 2009. Coadministration of Paclitaxel and Curcumin in Nanoemulsion Formulations To Overcome Multidrug Resistance in Tumor Cells. *Mol. Pharm.* 6, 928–939. <https://doi.org/10.1021/mp800240j>
- Ganta, S., Sharma, P., Paxton, J.W., Baguley, B.C., Garg, S., 2010. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in long-circulating nanoemulsion. *J. Drug Target.* 18, 125–133. <https://doi.org/10.3109/10611860903244199>
- Germain, M., Caputo, F., Metcalfe, S., Tosi, G., Spring, K., Åslund, A.K.O., Pottier, A., Schiffelers, R., Ceccaldi, A., Schmid, R., 2020. Delivering the power of nanomedicine to patients today. *J. Controlled Release* 326, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.007>
- Hörmann, K., Zimmer, A., 2016. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions — A review. *J. Controlled Release* 223, 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.016>
- Kandadi, P., Syed, M.A., Goparaboina, S., Veerabrahma, K., 2011. Brain specific delivery of pegylated indinavir submicron lipid emulsions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 42, 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.01.008>
- Keck, C., Jansch, M., Müller, R., 2012. Protein Adsorption Patterns and Analysis on IV Nanoemulsions—The Key Factor Determining the Organ Distribution. *Pharmaceutics* 5, 36–68. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5010036>
- Li, C., Chen, X., Luo, X., Wang, H., Zhu, Y., Du, G., Chen, W., Chen, Z., Hao, X., Zhang, Z., Sun, X., 2021. Nanoemulsions Target to Ectopic Lymphoids in Inflamed Joints to Restore Immune Tolerance in Rheumatoid Arthritis. *Nano Lett.* 21, 2551–2561. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c05110>
- Mandal, M., Jaiswal, P., Mishra, A., 2020. Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 34, e22478. <https://doi.org/10.1002/jbt.22478>

- Marques, C., Maurizi, L., Borchard, G., Jordan, O., 2022. Characterization Challenges of Self-Assembled Polymer-SPIONs Nanoparticles: Benefits of Orthogonal Methods. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 16124. <https://doi.org/10.3390/ijms232416124>
- Martins, J.P., Das Neves, J., De La Fuente, M., Celia, C., Florindo, H., Günday-Türelı, N., Popat, A., Santos, J.L., Sousa, F., Schmid, R., Wolfram, J., Sarmento, B., Santos, H.A., 2020. The solid progress of nanomedicine. *Drug Deliv. Transl. Res.* 10, 726–729. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00743-2>
- Molska, A., Nyman, A.K.G., Sofias, A.M., Kristiansen, K.A., Hak, S., Widerøe, M., 2020. In vitro and in vivo evaluation of organic solvent-free injectable melatonin nanoformulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 152, 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.05.003>
- Müller, R.H., Schmidt, S., Buttle, I., Akkar, A., Schmitt, J., Brömer, S., 2004. SolEmuls@—novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 269, 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.09.019>
- Nelson, K.M., Dahlin, J.L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G.F., Walters, M.A., 2017. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. *J. Med. Chem.* 60, 1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>
- Nikolic, I., Jasmin Lunter, D., Randjelovic, D., Zugic, A., Tadic, V., Markovic, B., Cekic, N., Zivkovic, L., Topalovic, D., Spremo-Potparevic, B., Daniels, R., Savic, S., 2018. Curcumin-loaded low-energy nanoemulsions as a prototype of multifunctional vehicles for different administration routes: Physicochemical and in vitro peculiarities important for dermal application. *Int. J. Pharm.* 550, 333–346. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.060>
- Onodera, T., Kuriyama, I., Andoh, T., Ichikawa, H., Sakamoto, Y., Lee-Hiraiwa, E., Mizushina, Y., 2015. Influence of particle size on the in vitro and in vivo anti-inflammatory and anti-allergic activities of a curcumin lipid nanoemulsion. *Int. J. Mol. Med.* 35, 1720–1728. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2186>
- Park, K., 2019. The beginning of the end of the nanomedicine hype. *J. Controlled Release* 305, 221–222. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.044>
- Raman, M., Almutairdi, A., Mulesa, L., Alberda, C., Beattie, C., Gramlich, L., 2017. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients* 9, 388. <https://doi.org/10.3390/nu9040388>
- Roethlisberger, D., Mahler, H.-C., Altenburger, U., Pappenberger, A., 2017. If Euhydric and Isotonic Do Not Work, What Are Acceptable pH and Osmolality for Parenteral Drug Dosage Forms? *J. Pharm. Sci.* 106, 446–456. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.09.034>
- Sheng, L., Wei, Yumeng, Pi, C., Cheng, J., Su, Z., Wang, Y., Chen, T., Wen, J., Wei, Yuxun, Ma, J., Tang, J., Liu, H., Liu, Z., Shen, H., Zuo, Y., Zheng, W., Zhao, L., 2023. Preparation and Evaluation of Curcumin Derivatives Nanoemulsion Based on Turmeric Extract and Its Antidepressant Effect. *Int. J. Nanomedicine Volume 18*, 7965–7983. <https://doi.org/10.2147/IJN.S430769>
- Shukla, P., Dwivedi, P., Gupta, P.K., Mishra, P.R., 2014. Optimization of novel tocopheryl acetate nanoemulsions for parenteral delivery of curcumin for therapeutic intervention of sepsis. *Expert Opin. Drug Deliv.* 11, 1697–1712. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.932769>
- Subramani, P.A., Panati, K., Lebaka, V.R., Reddy, D.D., Narala, V.R., 2017. Nanostructures for Curcumin Delivery: Possibilities and Challenges, in: *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*. Elsevier, pp. 393–418. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52727-9.00021-2>

- Tabanelli, R., Brogi, S., Calderone, V., 2021. Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives. *Pharmaceutics* 13, 1715.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>
- Wang, Y.-L., Chen, L.-J., Tsao, L.-Y., Chen, H.-N., Lee, C.-H., Hsiao, C.-C., 2021. Parenteral nutrition with fish oil-based lipid emulsion reduces the risk of cholestasis in preterm infants. *J. Int. Med. Res.* 49, 030006052110118.
<https://doi.org/10.1177/03000605211011805>
- Zhang, C., Yan, L., Wang, X., Zhu, S., Chen, C., Gu, Z., Zhao, Y., 2020. Progress, challenges, and future of nanomedicine. *Nano Today* 35, 101008.
<https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101008>
- Zou, T.-T., Li, J.-R., Zhu, Y., Wan, C.-M., Liao, Q., 2022. Fish oil-containing lipid emulsions prevention on parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants: a meta-analysis. *World J. Pediatr.* 18, 463–471.
<https://doi.org/10.1007/s12519-022-00536-2>

4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21):

Đoković JB, Savić SM, Mitrović JR, Nikolić I, Marković BD, Randjelović DV, Antic-Stanković J, Božić D, Cekić ND, Stevanović V, Batinić B, Arandjelović J, Savić MM, Savić SD. 2021. Curcumin loaded PEGylated nanoemulsions designed for maintained antioxidant effects and improved bioavailability: a pilot study on rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.15: 7991. **IF (2021) = 6,208; Chemistry, Multidisciplinary (50/180) M21**

Đoković JB, Demisli S, Savić SM, Marković BD, Cekić ND, Randjelović DV, Mitrović JR, Lunter DJ, Papadimitrou V, Xenakis A, Savić SD. 2022. The impact of the oil phase selection on physicochemical properties, long-term stability, in vitro performance and injectability of curcumin-loaded PEGylated nanoemulsions. *Pharmaceutics*, 14(8), 1666. **IF (2022) = 5,4; Pharmacology & Pharmacy (50/278) M21**

Đoković JB, Demisli S, Savić SM, Savić SR, Randjelović DV, Marković BD, Pantelić I, Mitrović JR, Stanković T, Papadimitrou V, Xenakis A, Savić SD. 2024. Evaluation of PEGylation efficacy of curcumin-loaded nanoemulsions using complementary methods to assess protein interactions and physicochemical properties. *Journal of Molecular Liquids* 2024.124888. **IF (2022) = 6,0; Physics, Atomic, Molecular & Chemical (4/35) M21**

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

Đoković J, Savić S M, Mitrović J, Watrobska-Swietlikowska D, Savić S D. PEGylated nanoemulsions: effect of PEGylated phospholipid type and concentration on formulation stability (placebo and curcumin loaded) and in vitro drug release. 10th International Congress Nanobiotechnology in Medicine and biology, 2019 Apr 15-17, Graz, Austria, Poster number 36

Djokovic J, Savic SM, Mitrovic J, Watrobska-Swietlikowska D, Savic SD. PEG-ylated parenteral nanoemulsions: employing the experimental design in selecting optimal formulation and critical process parameters. 12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, September 20-22, 2018; Szeged, Hungary.

Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33):

Đoković J, Savić S M, Mitrović J., Marković B, Savić S D. Impact of oil phase selection on long-term stability and in vitro release of curcumin from PEGylated nanoemulsions. 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2021 May 11-14, LIVE event (online conference)

Doković J, Konkel M, Mitrović J, Savic S M, Watrobska-Swietlikowska D, Cekić N, Savić S D. PEG-ylated parenteral nanoemulsions as prospective carriers for enhanced brain delivery with diazepam as a model drug –physicochemical characterisation, 3rd International symposium on pharmaceutical engineering research, 2019 Sept 25-27, Braunschweig, Germany, SphERE poster presentations, pp. 173-176. <https://doi.org/10.24355/dbbs.084-202001221435-0>

Doković J, Savić S M, Mitrović J, Savić S D. Experimental design approach in developing PEG-ylated, placebo/curcumin loaded, fish/soybean oil parenteral nanoemulsions. 3rd European Conference on Pharmaceutics; 2019 25th – 26th March, Bologna, Italy, Poster session on Monday, March 25th, Poster number 58

Doković J., Savić S., Cekić N, Savić S D. A proposal of innovative injectability assessment method for intravenous formulations - case study on PEGylated nanoemulsions. 9th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences; 2022, 15th - 17th September, Ljubljana, Slovenia.

Doković, J., Demisli, S., Papadimitriou, V., Savić, S. (2023). Structural analysis of PEGylated nanoemulsions using EPR spectroscopy – the impact of an active compound incorporated in stabilizing layer. 4th European Conference on Pharmaceutics, 20 - 21 March 2023 Marseille, France.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):

Doković J, Mitrović J, Savić S D. Development of parenteral fish oil nanoemulsions: optimization of process parameters , 3. Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 2019 Maj 09-12, Bečići, Crna Gora, Knjiga sažetaka pp. 228-229

Doković J, Savić SM, Mitrović J, Watrobska-Swietlikowska D, Savić SD. PEG-ilovane nanoemulzije: uticaj inkorporacije kurkumina i izbora procesa sterilizacije na fizičko-hemijske performanse. Arh.farm. 2018; 68(3):626-627.

Doković J, Demisli S, Papadimitriou V, Xenakis A, Savić S. Analyzing the impact of the oil phase selection and curcumin presence on the nanoemulsion stabilizing layer using electron paramagnetic resonance spectroscopy. 8. Kongres Farmaceuta Srbije; 2022, 12.-15. Oktobar, Beograd, Srbija.

5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Највећи допринос ове докторске дисертације је развој система који омогућавају очување дугорочне стабилности куркумина, као и њихова детаљна физикохемијска карактеризација и процена нешкодљивости и ефикасности у повећању концентрације куркумина у плазми, што је од посебног значаја имајући у виду потенцијал куркумина у лечењу различитих стања и болести, али и његову добро познату нестабилност и ниску биолошку расположивост. Ова дисертација је такође обухватила детаљну карактеризацију ПЕГИлованих наноемулзија као система за испоруку лековитих супстанци и разматрала како различите врсте и концентрације ПЕГИлованих фосфолипида утичу на физикохемијске карактеристике наноемулзија, њихову антиоксидантну активност и инјектабилност. Нарочита пажња је посвећена процени концентрације ПЕГИлованих фосфолипида који пружају оптималну заштиту површине наноемулзионих капи коришћењем различитих структурних анализа и процени интеракције капи са протеинским медијумима. Добијени резултати и развијене методе могу бити коришћене у будућности за развој ПЕГИлованих наноемулзија као система за испоруку лековитих супстанци, у циљу побољшања њихове ефикасности и безбедности.

6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу извештаја о провери оригиналности докторске дисертације коришћењем програма *iThenticate* регистровано подударање текста износи 13 %. Овај степен подударности је последица коришћења терминологије карактеристичне за област, уобичајено коришћених фраза у опису и тумачењу резултата, стандардне опреме и супстанци за припрему узорака, претходно публикованих резултата истраживања докторанда, цитата, личних имена, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. Све појединачне подударности су на нивоу од 1% или мање.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. става 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације маг. фарм. Јелене Ђоковић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду,
10.6.2024. године

Ментор:

др Снежана Савић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да докторска дисертација кандидата магистра фармације Јелена Ђоковић, чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду (Одлука бр. 61206-646/2-21 од 2.3.2021. године) задовољава критеријуме оригиналног научног дела. Кандидат је успешно реализовао циљеве истраживања, а приказани резултати представљају оригинално и самостално научно дело. Резултати докторске дисертације су публиковани у три рада у врхунским међународним часописима (M21), два саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34), пет саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33) и три саопштења са скупова националног значаја штампаних у изводу (M64).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију магистра фармације Јелене Ђоковић под називом „**Наноемулзије куркумина за парентералну примену: утицај ПЕГилованих фосфолипида на физичкохемијске карактеристике, дугорочну стабилност и *in vitro/in vivo* перформансе**“ и предлаже Наставно – научно већу Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај о израђеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације.

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације

1. _____

Др Ивана Пантелић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

2. _____

Др Мирослав Савић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

3. _____

Др Бојан Марковић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

4. _____

Др Данијела Ранђеловић, научни саветник
Универзитет у Београду - Институт за хемију, технологију и металургију
Институт од националног значаја за Републику Србију

5. _____

Др Санела Савић, научни сарадник,
DCP Hemigal, Лесковац