

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о урађеној докторској дисертацији кандидата Амједa Karkada

Одлуком бр. 2026-35/77 од 5. марта 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Амједa Абдулах Каркада (Amjed Abdullah Mohammed Karkad) под насловом „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygia* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygia* Scop. Extract“).

После прегледа достављене дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом, Комисија је сачинила следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Докторске академске студије на студијском програму Хемија на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, кандидат Амјед Karkad је уписао академске 2021/2022. године, на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду.

28. новембар 2025. – Кандидат Амјед Karkad предложио је тему докторске дисертације под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygia* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygia* Scop. Extract“).

25. децембар 2025. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 2025-35/509 о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата Амјед Karkada за израду докторске дисертације под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygia* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygia* Scop. Extract“).

5. фебруар 2026. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 2026-35/20 о прихватању Извештаја Комисије за оцену подобности теме кандидата и одобравање израде докторске дисертације Амједa Karkada, под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygia* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygia* Scop. Extract“), док су за менторе поменуте докторске дисертације именовани проф. др Александар Маринковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Тамара Ерцег, виши научни сарадник Универзитета у Новом Саду, Технолошки факултет Нови Сад.

26. фебруар 2026. – На седници Већа научних области природних наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Amjeda Karkada, број одлуке 02-07 број: 61206-631/2-26, под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygria* Scop. Extract“). За менторе су одређени проф. др Александар Маринковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, и др Тамара Ерцег, виши научни сарадник Универзитета у Новом Саду, Технолошки факултет Нови Сад.

5. март 2026. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 2026-35/77 о именовану Комисије за оцену докторске дисертације Amjeda Karkada, под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygria* Scop. Extract“).

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске науке, за које је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Ментори, проф. др Александар Маринковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Тамара Ерцег, виши научни сарадник Универзитета у Новом Саду, Технолошки факултет Нови Сад су на основу дугогодишњег учешћа у наставно-научном процесу, као и на основу остварених научних и стручних публикација у потпуности били компетентни да руководе изработом докторске дисертације кандидата Amjeda Karkada, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, под називом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygria* Scop. Extract“).

1.3. Биографски подаци о кандидату

Amjed Karkad, студент докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, рођен је 10.01.1985. у Msallatah, у Либији. Године 2004. завршио је гимназију у Rossol Aldachara Msallatah, у Либији. Диплому основних студија стекао је 2009. године на Факултету за медицинску технологију на AlFatah универзитету у Триполију (Либија). Мастер студије је завршио 2020. године у Београду (Србија), на Метрополитен универзитету, Факултету за примењену екологију Футура у области заштите животне средине, студијски програм управљање ризицима у животnoj средини, те стекао звање дипломирани аналитичар заштите животне средине. Академске 2021/2022. године Amjed Karkad је уписао докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, на Катедри за Органску хемију под руководством ментора др Александра Маринковића. Положио је све испите предвиђене планом и програмом, као и завршни испит на докторским академским студијама. Докторску дисертацију је радио под менторством проф. др Александра Маринковића, редовног професора Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Тамаре Ерцег, вишег научног сарадника Универзитета у Новом Саду, Технолошког факултета Нови Сад.

Резултате свог досадашњег научноистраживачког рада објавио је у укупно 8 публикација, од којих је једна у међународном часопису изузетних вредности (M21a, 1 публикација), једна у врхунском међународном часопису (M21, 1 публикација), четири су саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33, 4 публикације), а два саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34, 2 публикације). Своја научна истраживања и усавршавање наставиће у области хемијске и биохемијске технологије и њиховој примени. Интересовања и истраживања Amjeda Karkada фокусирана су на екстракцију и анализу биолошки активних једињења из биљних извора и њихову инкапсулацију у липозоме, инкорпорирање у биополимерне филмове иновативног дизајна, испитивање биолошких активности и потенцијала активних једињења у новим платформама за будућу примену у козметичкој и фармацеутској индустрији.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Amjeda Karkada, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, садржи 118 страна (од којих је 110 страна нумерисано), у оквиру којих се налази 7 поглавља, 38 слика (+15 слика у Допунском материјалу), 4 табеле (+1 табела у Допунском материјалу) и 184 литературна навода. Докторска дисертација садржи: Увод (*Introduction*), Циљеве истраживања (*Aims of Investigation*), Експериментални део (*Experimental Part*), Резултате и дискусију (*Results and Discussion*), Закључке (*Conclusions*), Литературу (*References*) и Допунски материјал (*Supplemental Material*). На почетку дисертације дати су изводи на енглеском и српском језику. По свом облику и садржају, поднети рад задовољава све стандарде за докторску дисертацију прописане од стране Универзитета у Београду.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У Уводу је дат преглед биолошког потенцијала полифенола, са посебним фокусом на силибинин и екстракте биљке *Cotinus coggygria* Scop. (руј). Детаљно су објашњени полифеноли као секундарни метаболити биљака, те истакнута антиоксидативна, антиинфламаторна и дермопротективна својства екстракта руја и силибинина. Указујући на кључни изазов ниске биорасположивости и хемијске нестабилности ових природних једињења, предложена је инкапсулација у липозоме као ефикасна стратегија за њихову заштиту од деградације и омогућавање контролисаног ослобађања. Детаљно су објашњени процеси инкапсулације биолошки активних једињења биљног порекла, као и пост-инкапсулациони третмани. Представљени су липозомални системи засновани на липидима као високофункционални носачи за терапеутске агенсе, који побољшавају растворљивост, стабилност и биорасположивост инкапсулираних биоактивних супстанци, омогућавају контролисано ослобађање, заштиту од оксидативне и ензимске деградације, као и ефикасну пенетрацију кроз слојеве коже. Додатно, процеси као што су соникација ултразвучним таласима, стерилизација ултравиолетним зрацима и лиофилизација су обрађени јер могу значајно утицати на физичке и хемијске особине липозома и стабилност инкапсулираних молекула. Даље се разматрао развој унапређених система за третман рана у облику биополимерних филмова, где се пулулан истиче као високо биокompatibilна и нетоксична матрица. Увод наглашава потребу за хемијским модификацијама пулулана, попут естерификације, како би се превазишли недостаци у механичким својствима и осигурала стабилна интеграција липидних носача. Овакав интегрисани приступ, наиме комбинација модификованих биополимера и липозомалних система, поставља научну основу за креирање функционалних материјала који активно подржавају регенерацију ткива и пружају баријерну заштиту од спољашњих стресора.

У оквиру Циљева истраживања наведен је општи циљ докторске дисертације који подразумева развој, карактеризацију и испитивање мултифункционалних липозомалних и биополимерних система за контролисано отпуштање силибинина и екстракта *C. coggygria*, као и евалуацију њихових физичко-хемијских, структурних, механичких и биолошких својстава за потенцијалну примену у фармацеутској и биомедицинској области. Специфични циљеви ове дисертације обухватају припрему и пост-процесну модификацију липозома са силибинином (применом ултразвучних таласа, ултравиолетног зрачења и лиофилизације), њихову детаљну физичко-хемијску и реолошку карактеризацију, као и спектроскопску анализу молекулских интеракција активне супстанце са липидним двослојем. Истраживање даље укључује екстракцију биолошки активних једињења из биљке *C. coggygria* и карактеризацију добијеног екстракта, хемијску модификацију пулулана путем естерификације ради синтезе пулулан-изононаноата, те развој композитних филмова инкорпорацијом липозомалних везикула са силибинином и екстрактом руја у полимерне матрице. Финална фаза усмерена је на евалуацију биолошке активности липозома са силибинином (антиоксидативни, антиинфламаторни и цитотоксични ефекти на НаСаТ ћелијској линији) и испитивање функционалних својстава филмова (механичка отпорност, бубрење и угао квашења) и њиховог антиоксидативног ефекта, како би се потврдио потенцијал развијених система као напредних платформи за контролисано ослобађање природних биоактивних компоненти.

Експериментални део је обухватио све материјале и методе коришћене у истраживачком раду: методу ултразвучне екстракције, одређивање приноса екстракције, методе одређивања садржаја укупних флавоноида и полифенола у екстракту биљке *C. coggygria*, методу припреме липозома са

силибинином, као и липозома са силибинином/екстрактом биљке *C. coggryria*, методе модификације липозома са инкорпорираним силибинином применом ултразвучне сонде и ултраљубичастиг зрачења, методу лиофилизације липозома са силибинином, мерење ефикасности инкапсулације, одређивање величине, расподеле величине и зета потенцијала, као и праћење стабилности липозома са инкапсулираним активним једињењима (метода динамичког расипања светлости, DLS), одређивање вискозитета, густине и површинског напона дисперзије липозома са инкапсулираним силибинином, методу модификације пулулана (естерификацијом), одређивање ефикасности модификације пулулана применом нуклеарно-магнетно резонантне спектроскопије (NMR), методу одређивања степена естерификације пулулана потенциометријском титрацијом, одређивање фазних прелаза пулулана применом диференцијално-скенирајуће калориметрије (DSC), методу припреме биополимерних филмова на бази модификованог пулулана, као и модификованог пулулана са инкорпорираним липозомима који садрже активна једињења (силибинин и екстракт руја), методу хемијске анализе састава добијених филмова, липозома, екстракта и полазних компоненти применом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (FTIR), методу одређивања угла квашења добијених филмова, садржаја воде, степена бубрења и укупног садржаја растворљивих материја, оптичку микроскопију, методу одређивања механичких својстава филмова, као и методе испитивања антиоксидативне активности (ABTS и DPPH тестови) добијених филмова, липозома и екстракта. Додатно, описане су и методе изведене на NaCaT ћелијској линији (дозвола Етичке комисије Института за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду, под бројем 0203-07-013/007/2025, од 14. фебруара 2025. године), које су обухватиле испитивање цитотоксичног, антиоксидативног и антиинфламаторног потенцијала развијених и модификованих липозома са инкапсулираним силибинином. Методе су укључивале MTT тест, H2DCFDA тест и ELISA тест. Такође, поменуто су све статистичке алатке и програми коришћени при статистичкој обради података.

У поглављу Резултати и дискусија, прво су приказани резултати карактеризације развијених липозомалних система са инкапсулираним силибинином (пре и после модификација), при чему је утврђено да мултиламеларни липозоми (MLV) показују највишу ефикасност инкапсулације силибинина од око 89,7%, док је код лиофилизованих узорака она била најнижа (~62,5%) услед нарушавања интегритета двослоја током процеса смрзавања. Испитивање физичко-хемијских својстава липозома са силибинином показало је да примена ултразвука значајно смањује дијаметар честица на приближно 277 nm, док УВ зрачење није битно утицало на величину и површинско наелектрисање, што потврђује заштитну улогу липидног двослоја. Праћење колоидне стабилности током 60 дана складиштења указало је на постепени пораст дијаметра липозома са силибинином код свих формулација због процеса агрегације и фузије везикула. Наиме, липозоми са инкапсулираним силибинином су показали током складиштења на 4°C значајно повећање величине честица и индекса полидисперзности, као и смањење апсолутне вредности зета потенцијала, што указује на делимично агрегирање, смањену хомогеност и умерену физичку нестабилност, при чему су лиофилизоване и УВ-озрачене формулације показале релативно бољу стабилност у односу на мултиламеларне и мале униламеларне честице. Реолошке карактеристике липозома са инкапсулираним силибинином показале су низак вискозитет и умерен површински напон, при чему су УВ зрачење и ултразвучни третман смањили густину и стабилност суспензија, указујући на повећану флуидност и потенцијалну нестабилност. То наглашава потребу за додатним модификаторима вискозитета ради одржавања хомогености и контроле величине честице током складиштења. FTIR спектроскопија је показала да УВ зрачење изазива суптилне структурне промене у фосфолипидним липозомима и њиховим мултиламеларним верзијама са силибинином, углавном кроз оксидацију и формирање хидропероксидних и алдехидних функционалних група, док естарске карбонилне групе остају стабилне. Супротно томе, према FTIR спектрима, ултразвучна модификација није утицала на карактеристике липозома са силибинином, што указује на очување интегритета и молекуларних интеракција уз истовремено смањење величине честица. Раман спектар мултиламеларних липозома са силибинином показује ефикасну инкапсулацију активне супстанце, при чему УВ зрачење изазива структурне промене у липидном матриксу, док ултразвучни третман није нарушио хемијску структуру липозома са силибинином захваљујући његовом антиоксидативном деловању. Антиоксидативни потенцијал липозома са силибинином је очуван након УВ зрачења, смањен након лиофилизације због оштећења липидног матрикса, док ултразвучни третман побољшава антиоксидативну активност липозома услед повећане површине захваљујући присуству малих честица. Анализе биоактивних филмова на бази пулулан-изононаноата потврдиле су да инкорпорирање липозома са силибинином/екстрактом руја има пластификујући ефекат и омогућава

контролисано отпуштање антиоксиданаса. Етанолни екстракт добијен из дрвеног дела биљке руј показао је висок садржај укупних полифенола (188,92 mg еквивалента галне киселине/g биљног материјала) и укупних флавоноида (70,76 mg еквивалента катехина/g биљног материјала), што потврђује да ова биљна материја представља вредан извор фенолних једињења, док је принос екстракције износио 6%, указујући на ефикасност примењеног поступка. На основу NMR анализа потврђена је успешна естерификација пулулана са хлоридом 3,5,5-триметилхексанске киселине (изонаноил-хлорид), при чему је добијен модификовани полимер са очуваном структуром полисахаридног ланца и приближно 0,81 супституисане хидроксилне групе по анхидроглукозној јединици. DSC анализа је показала да естерификација пулулана доводи до значајног смањења температуре фазног прелаза (~61°C) и повећане флексибилности полимерних ланаца, уз појаву термичке разградње на температури од око 207°C. Одређена ефикасност инкапсулације (~87,1%) указује да је већина полифенолних једињења из екстракта руја заједно са силибинином успешно уграђена у липозомалне везикуле, чиме се обезбеђује њихова стабилност, заштита од деградације и потенцијално побољшана биорасположивост. Резултати DLS анализе указују на значајне промене у величини липозома са силибинином/екстрактом руја током складиштења (повећање до 30. дана, а затим делимично смањење), што упућује на њихову ограничену физичку стабилност, али и временски завистан потенцијал да делују као површински депои за контролисано ослобађање биоактивних једињења. Током 60 дана складиштења, полидисперзност (PDI) је варирала у распону од 0,250 до 0,360, показујући променљиву хетерогеност, док су вредности зета потенцијала остале у опсегу умерене стабилности, указујући на задовољавајућу електростатичку репулзију и очувану колоидну стабилност липозома са силибинином и екстрактом руја. FTIR анализа показује да је хемијска структура пулулан-изонаноата очувана током формирања филмова, док су дискретне промене у –ОН и С–О–С регијама указале на интеракције са липозомима и биоактивним једињењима, што потенцијално доприноси бољој молекуларној кохезији и унапређеном интегритету филма. Оптичка микроскопија је показала да је највећи ниво хомогености интеграције липозома у филмове постигнут са 25% липозомалне фракције у односу на полимер, док веће концентрације доводе до агрегације и смањења хомогености, што корелира са падом механичке стабилности филмова. Мерење контактног угла показало је да је филм умерено липофилан (79,5°), док додавање липозома постепено смањује хидрофобност (69,3–63,1°), осим при највишем садржају липозома, када агрегација доводи до повећања угла на 80,6°, указујући на променљив утицај липозома на површинска својства филмова. Умерено додавање липозома благо је смањило способност бубрења и укупни растворљиви садржај, уз умерено повећање влаге, док је при високом садржају липозома агрегација изазвала микро-празнине, што је довело до појачаног упијања воде и повећања бубрења, уз постепено повећање растворљивих материја услед делимичне дисрупције полимерне матрице. Додавање липозома у филмове на бази пулулан-изонаноата је довело до смањења затезне чврстоће и величине елонгације при прекиду, при чему се овај ефекат повећава са већим садржајем липозома. То указује на настанак хетерогености и могуће фазне сепарације унутар полимерне мреже. Инкапсулација липозома са силибинином/екстрактом руја у филмове значајно је повећала антиоксидативни потенцијал у концентрационо-зависном маниру, показујући синергистичко деловање силибинина и активних једињења биљке руј и обезбеђујући контролисано ослобађање и стабилност полифенолних једињења. Коначно, тестови биолошког потенцијала на NaCaT ћелијама доказали су да липозоми са силибинином поседују значајну антиоксидативну, антиинфламаторну и цитопротективну активност без испољавања токсичних ефеката, чиме је потврђена оправданост потенцијалне примене ових система у биомедицини.

У поглављу Закључци таксативно су наведени најважнији закључци изведени из испитивања изложених у претходном поглављу. На основу спроведених истраживања у оквиру докторске дисертације, изведени су закључци који потврђују да су силибинин и екстракт биљке *C. coggyria* успешно инкапсулирани у мултиламеларне липозоме, чиме су значајно побољшани њихова стабилност, растворљивост и биолошка доступност уз омогућено контролисано отпуштање. Детаљна анализа пост-инкапсулационих третмана показала је да је лиофилизација погодна за дуготрајно складиштење и очување терапијске функције липозома са силибинином, док се УВ зрачење не препоручује због нарушавања интегритета двослоја и повећане цитотоксичности. Посебан допринос представља успешна хемијска модификација пулулана естерификацијом са изонаноил-хлоридом, чиме је добијен разгранат биополимер побољшане флексибилности и термомеханичких својстава. Инкорпорација липозома са силибинином/екстрактом руја у овај полимерни матрикс омогућила је развој мултифункционалних биоактивних филмова. Коначно, истраживање потврђује потенцијал ових композитних материјала за примену у биомедицини, нарочито у виду унапређених облога за

ране, постављајући темељ за будућа испитивања синергије активних компоненти и клиничку примену.

Након тога, у поглављу Литература наведене су све референце коришћене током израде и писања докторске дисертације.

У поглављу Допунски материјал приказани су FTIR и Раман спектри фосфолипида (Phospholipon 90G) примењених за припрему липозома, силибиниона, силибиниона инкапсулираног у липозоме, и екстракта, резултати спектралне деконволуције, структурне формуле фосфатидил холина, силибиниона, пулулана, 3,5,5-триметилхексанске киселине, модификованог пулулана, као и њихови FTIR и NMR спектри, графички приказ са резултатима H2DCFDA теста за празне липозоме, графички приказ резултата MTT теста, који је коришћен за испитивање цитотоксичности самих липидних носача на ћелијама коже (HaCaT), као и графички приказ резултата мерења базалних нивоа кључних протеина који учествују у инфламаторним процесима унутар ћелија коже у присуству празних липозома.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Докторска дисертација кандидата Amjeda Karkada обрађује изузетно актуелну научну област развоја унапређених система за испоруку биолошки активних једињења биљног порекла, комбинујући принципе зелене хемије, нанотехнологије и фармацеутског инжењерства. Савременост рада огледа се у одговору на кључне изазове модерне биомедицине, попут ниске растворљивости и нестабилности природних антиоксиданаса. Употреба силибиниона и екстракта биљке *C. cogggyria* као активних једињења у складу је са светским трендовима преласка на природне, нетоксичне и биоактивне терапеутске агенсе и системе. Оригиналност и научни допринос дисертације јасно су дефинисани кроз неколико иновативних сегмената:

- Иновативна хемијска модификација: Први пут је успешно изведена директна естерификација полисахарида пулулана са изонаноил-хлоридом. Добијени пулулан-изононаноат представља нови биополимер који показује својство модификоване растворљивости у води, што омогућава формирање флексибилних и биокомпатибилних филмова без употребе токсичних растварача.
- Систематска анализа пост-инкапсулационих третмана: Рад представља детаљно праћење ефеката ултразвучног третмана, УВ зрачења и лиофилизације на структурни интегритет липозома. Посебно је значајна примена напредне спектралне деконволуције у оквиру FTIR анализе, као анализа података добијених Раман спектроскопијом за идентификацију суптилних промена у липидном двослоју након третмана.
- Хибридни композитни системи: Оригиналност се огледа и у креирању сложене мултифункционалне платформе – композитних биополимерних филмова у које су инкорпорирани липозоми са биолошки активним једињењима. Овај „систем унутар система“ омогућава двоструку заштиту активних једињења и прецизно контролисану кинетику њиховог отпуштања.
- Свеобухватна биолошка валидација: Научна вредност рада додатно је потврђена кроз *in vitro* тестове на HaCaT ћелијама, где је доказано да развијени липозоми са силибинином не само да ефикасно сузбијају оксидативни стрес и инфламаторне медијаторе (COX-2, IL-1 β и MIF), већ показују и одсуство цитотоксичности као предуслов за биокомпатибилност, чиме су постављени потенцијални темељи за нову генерацију „паметних“ облога за ране.

Добијени резултати имају висок степен оригиналности и доприносе фундаменталном разумевању интеракција између полимерних матрица и липидних носача, што квалификује ову дисертацију као значајан помак у савременој науци о материјалима.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији кандидата Amjeda Karkada, студента докторских академских студија Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду, наведене су 184 библиографске јединице које су релевантне у области 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 постављања методологије експерименталног рада, као и током анализе и дискусије добијених резултата.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Резултати приказани у оквиру ове докторске дисертације добијени су применом савремених препаративних и аналитичких инструменталних метода, према оригиналним или модификованим процедурама из релевантне научне литературе. Екстракт биљке *C. coggugria* добијен је применом ултразвучне екстракције, при чему је ефикасност екстракције измерена кроз одређивање приноса екстракције (мерење суве материје), укупног садржаја полифенола (Folin-Ciocalteu тест) и флавоноида (спектрофотометријски тест са алуминијум-хлоридом). Инкапсулација силибиниона и екстракта руја у липозоме извршена је применом пролипозомске методе, која представља поуздан приступ за добијање стабилних фосфолипидних везикула. Свеобухватна физичко-хемијска карактеризација добијених инкапсулата извршена је кроз одређивање ефикасности инкапсулације (ЕЕ), затим применом методе динамичког расејавања светлости (DLS) за одређивање величине честица, полидисперзног индекса (PDI) и зета потенцијала. Структурне промене и молекулске интеракције праћене су применом напредних спектроскопских техника, FTIR и Раман спектроскопије, уз коришћење FTIR спектралне деконволуције за прецизну анализу трака. Биолошки потенцијал система испитан је кроз серију *in vitro* тестова. Антиоксидативна активност липозома са силибинином, липозома са силибинином/екстрактом руја, као и развијених филмова испитана је у ABTS и DPPH методама, док је цитотоксични профил липозома са силибинином одређен применом МТТ теста на НаСаТ ћелијској линији. Антиинфламаторна активност липозома са силибинином праћена је мерењем нивоа проинфламаторних маркера (COX-2, IL-1 β и MIF) применом cell-based ELISA методе на ћелијама третираним бактеријским липополисахаридом (LPS). Антиоксидативна активност липозома са силибинином праћена је такође мерењем нивоа слободних кисеоничних радикала унутар ћелијске линије НаСаТ применом H₂DCFDA теста. Хемијска модификација пулулана у пулулан-изононаноат потврђена је нуклеарном магнетном резонанцом (NMR) и FTIR спектроскопијом. Физичка својства развијених филмова, укључујући механичку отпорност (универзална кидалица), површинску влажност (статички контактни угао) и термомеханичке карактеристике (одређивање фазног прелаза - T_g), испитана су према стандардизованим протоколима. Статистичка обрада свих експерименталних података урађена је применом једнофакторске анализе варијансе (ANOVA) и Tukey-овог или Duncan-овог теста, чиме је осигурана висока поузданост и репродуктабилност приказаних резултата.

3.4. Применљивост остварених резултата

Резултати остварени у оквиру ове докторске дисертације поседују потенцијално важну основу за практичну примену у областима биомедицине, фармацеутске технологије и козметологије, првенствено кроз развој напредних хибридних система за локалну терапију (медицина и фармација) или третман (козметика). Оптимизовани композитни филмови на бази иновативног пулулан-изононаноата са инкорпорираним липозомима са биолошки активним једињењима могу представљати потенцијалну основу за израду „паметних“ облога за ране које омогућавају истовремену механичку заштиту и контролисано отпуштање силибиниона и екстракта руја на циљно место, чиме се може значајно убрзати регенерација ткива и спречити инфламаторни процеси. Поред тога, имплементација пролипозомске методе и поступака лиофилизације нуди фармацеутској индустрији ефикасна решења за стабилизацију слабо растворљивих природних антиоксиданаса, док доказана нетоксичност и фотопротективна активност развијених формулација отварају могућности за њихову примену у производњи савремених дерматолошких препарата. Коначно, успешна синтеза новог биополимера пулулан-изононаноата пружа методолошки и материјални оквир за даљи дизајн

биокомпатибилних функционалних материјала, чиме истраживање нуди потенцијална технолошка решења за савремени развој мултифункционалних система за испоруку биолошки активних једињења биљног порекла.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Током рада на докторској дисертацији на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, Amjed Karkad се истакао као изузетно самосталан и креативан истраживач. Његов рад карактеришу иновативан приступ експерименталним методама и висок степен критичности у анализи добијених података. Способност да на систематичан и научни начин интерпретира сложене резултате, уз изузетан допринос развоју науке кроз додатна истраживања, Комисија је мишљења да је кандидат у потпуности оспособљен за самосталан научноистраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру ове докторске дисертације остварен је значајан научни допринос у области развоја и карактеризације мултифункционалних система за контролисано отпуштање биоактивних једињења биљног порекла, са посебним акцентом на комбинацију липозомалних носача и биополимерних филмова. Најважнији научни доприноси могу се сажети на следећи начин:

- Развијени су нови липозомални системи за инкапсулацију силибиниона, применом пролипозомске методе, уз систематско испитивање утицаја пост-инкапсулационих третмана (ултразвучни третман, УВ зрачење и лиофилизација) на њихова физичко-хемијска и биолошка својства. Овим је омогућено боље разумевање стабилности, величине честица, површинског наелектрисања, ефикасности инкапсулације и биолошког потенцијала развијених липозома са силибинином након излагања различитим спољашњим утицајима.
- Извршена је свеобухватна физичко-хемијска карактеризација липозома са силибинином, укључујући анализу величине, полидисперзног индекса, зета потенцијала, реолошких својстава и стабилности током времена, као и процену цитотоксичног, антиоксидативног и антиинфламаторног потенцијала добијених инкапсулата, чиме је утврђена погодност ових система за даљу потенцијалну примену у биомедицинским формулацијама.
- По први пут је синтетисан и детаљно окарактерисан дериват пулулана – пулулан-изононаноат чиме је постигнута модификација хидрофилно-хидрофобног баланса полимера. Овај приступ је омогућио побољшање механичких, термичких и површинских својстава филмова, као и њихову компатибилност са липидним носачима.
- Развијени су композитни биополимерни филмови на бази модификованог пулулана са инкорпорираним липозомима са силибинином/екстрактом руја као биолошки активних компоненти, што представља иновативну платформу за контролисано отпуштање биоактивних супстанци. Испитане су њихове механичке особине, хидрофобност, способност бубрења, растворљивост, микроструктура и антиоксидативни капацитет.
- Показано је да инкапсулација силибиниона и екстракта руја у липозоме и њихова инкорпорација у биополимерну матрицу значајно побољшава стабилност и контролисано ослобађање силибиниона и полифенола из екстракта руја, чиме се повећава њихова биолошка ефикасност.
- Испитан је биолошки потенцијал развијених филмова, укључујући антиоксидативну активност приликом отпуштања у симулираном медијуму током времена, при чему је показано да формулације могу имати значајан потенцијал за дермалну примену.

Ова дисертација доприноси потенцијалном развоју нових функционалних материјала за биомедицинске, фармацеутске или козметичке примене, кроз интеграцију природних биоактивних једињења, липозомалних носача и модификованих биополимерних матрица, отварајући могућности за даља истраживања у области контролисаног ослобађања и савремених терапијских система.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације указују на висок потенцијал развијених липозомалних и биополимерних система за контролисано отпуштање биоактивних компоненти, али истовремено откривају и одређена ограничења која је неопходно критички сагледати. Постигнута висока ефикасност инкапсулације силибинина у липозоме потврђује адекватан избор пролипозомске методе, као и оптималне услове процеса. Међутим, варијације у вредностима величине честица и полидисперзног индекса након различитих третмана (ултразвучни третман, УВ зрачење и лиофилизација) указују на осетљивост система на спољашње факторе. Посебно, лиофилизација, иако значајно побољшава дугорочну стабилност, може довести до агрегације и делимичне промене структуре липозома, што потенцијално утиче на њихову функционалност након рехидратације.

Резултати динамичког расејавања светлости показују релативно уску расподелу величине честица код свеже припремљених узорака, што указује на добру хомогеност система. Ипак, током складиштења уочене су промене у величини и зета потенцијалу, што сугерише да дугорочна колоидна стабилност може бити ограничена када изостане додатна стабилизација формулације, што је био случај са развијеним липозомима са силибинином.

Хемијска карактеризација помоћу FTIR и Раман спектроскопије потврдила је успешну инкапсулацију и интеракције између силибинина и липидне фазе. Ипак, интерпретација ових резултата може бити отежана преклапањем карактеристичних пикова, што захтева додатне аналитичке технике за прецизније дефинисање интеракција на молекулском нивоу.

Синтеза пуллан-изононаноата представља значајан допринос, јер је омогућила добијање филмова модификоване растворљивости и побољшаних механичких својстава. Међутим, степен естерификације и његова репродуктивност могу представљати изазов, с обзиром на сложеност реакционог система и могуће варијације у условима синтезе. Ово може утицати на конзистентност својстава добијених филмова.

Инкорпорација липозома са силибинином/екстрактом руја у биополимерну матрицу показала је позитиван ефекат на контролисано ослобађање биоактивних супстанци. Ипак, могућа неуједначена дистрибуција липозома унутар филма и њихова потенцијална агрегација могу довести до локалних варијација у својствима филма, утичући на репродуктивност резултата.

Биолошка испитивања су показала значајну антиоксидативну и антиинфламаторну активност, као и предуслов за задовољавајућу биокомпатибилност, тј. одсуство цитотоксичности липозома са силибинином. Ипак, резултати су добијени у *in vitro* условима, што ограничава директну екстраполацију на *in vivo* системе. Недостатак испитивања на сложенијим биолошким моделима представља једно од кључних ограничења рада.

Поред тога, иако је показано контролисано отпуштање биоактивних компоненти, детаљна кинетичка анализа ослобађања није у потпуности разрађена, што оставља простор за даља истраживања у циљу прецизнијег моделовања механизма дифузије и деградације.

Свеукупно, резултати ове дисертације представљају значајан корак у развоју напредних система за доставу биоактивних супстанци, али истовремено указују на потребу за додатном оптимизацијом формулација, проширеним биолошким испитивањима и дубљим разумевањем механизма који утичу на стабилност и ослобађање активних компоненти.

4.3. Верификација научних доприноса

Amjed Karkad у оквиру своје тезе на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду бави се екстракцијом биоактивних једињења из биљке *C. coggryria* и инкапсулацијом добијеног екстракта и силибинина у носаче. Такође, истраживачки рад Amjeda Karkada везан је за физичко-хемијску карактеризацију добијених инкапсулата, коришћењем савремених аналитичких и инструменталних техника. Кандидат је до сада објавио два научна рада у међународним часописима, тј. међународном часопису изузетних вредности (M21a) и врхунском међународном часопису (M21), четири саопштења са међународних скупова штампаних у целини (M33), као и два саопштења са међународног скупа штампаних у изводу (M34).

У наставку је списак објављених радова кандидата Amjeda Karkada у току израде докторске дисертације под насловом „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggryria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggryria* Scop. Extract“).

Категорија M21a:

1. **Amjed Abdullah Karkad**, Andrea Pirković, Milena Milošević, Bojan Stojadinović, Katarina Šavikin, Aleksandar Marinković, Aleksandra Jovanović, 2024. Silibinin-Loaded Liposomes: The Influence of Modifications on Physicochemical Characteristics, Stability, and Bioactivity Associated with Dermal Application. *Pharmaceutics* 16(11), 1476. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111476>. IF (5) = 5.8

Категорија M21:

1. **Amjed Abdullah Karkad**, Aleksandar Marinković, Aleksandra Jovanović, Katarina Simić, Stefan Ivanović, Milena Milošević, Tamara Erceg, 2026. Design and Optimization of Pullulan-Isononanoate Films with Bioactive-Loaded Liposomes for Potential Biomedical Use. *Polymers* 18(2), 305. <https://doi.org/10.3390/polym18020305>. IF (5) = 5.2

5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204 од 22. јуна 2018. године), коришћењем програма iThenticate (19. марта 2026. године) извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидата Амједата Каркада под називом „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygria* Scop. Extract“).

Утврђени проценат подударности је 6%. Овај проценат је последица општих места, односно употребе стручних термина и података који се тичу обрађене теме, назива коришћених метода и њихових скраћеница, личних имена, инструмената, као и изјава кандидата. Део подударности се односи на претходно публиковане резултате докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Амједата Каркада оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу података и резултата који су претходно представљени, Комисија закључује да докторска теза кандидата Amjeda Karkada представља значајан допринос у научној области којој припада, што је подржано радовима објављеним у реномираним међународним часописима. 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 научноистраживачког рада показао висок степен самосталности, креативности и одговорности. Имајући у виду обим, сложеност и научни допринос постигнутих резултата у научној области Хемијске науке, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и да га заједно са поднетом докторском дисертацијом кандидата Amjeda Karkada под насловом: „Липозоми и биополимерни филмови за ефикасно контролисано отпуштање силибинина и *Cotinus coggygria* Scop. екстракта“ (енгл. „Liposomes and Bio-Polymeric Films for Efficient Controlled Release of Silibinin and *Cotinus coggygria* Scop. Extract“) изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области природних наука Универзитета у Београду, као и да након завршетка процедуре позове кандидата на усмену одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 14. април 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Професор др Сузана Димитријевић-Бранковић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Професор др Антоније Оњиа, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Александра Јовановић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду, Институт за примену нуклеарне енергије - ИНЕП