

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, održanoj 13.5.2014. godine imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata diplomiranog farmaceuta Milice Lukić, pod naslovom:

Formulaciona istraživanja dermokozmetičkih emulzija za vlaženje kože: koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene

Komisija u sastavu:

1. Dr Snežana Savić, vanredni profesor, mentor, predsednik komisije

Univerzitet u Beogradu–Farmaceutski fakultet

2. Dr Gordana Vuleta, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

3. Dr Slobodanka Tamburić, redovni profesor

University of the Arts London – London College of Fashion

4. Dr Nebojša Cekić, docent

Univerzitet u Nišu – Tehnološki fakultet

5. Dr Veljko Krstonošić, docent

Univerzitet u Novom Sadu – Medicinski fakultet

pregledala je priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom: "**Formulaciona istraživanja dermokozmetičkih emulzija za vlaženje kože: koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene**", sadrži šest poglavlja: Uvod, Cilj istraživanja, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak i Literatura. Na početku rada je priložen Sažetak/Abstract, dok se na kraju rada nalazi spisak publikovanih/saopštenih radova koji čine deo doktorske disertacije, kratka biografija kandidata i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije (obavezni Prilozi 1, 2 i 3).

Disertacija je napisana na 158 strana i sadrži 52 slike (12 u uvodu, 3 u eksperimentalnom delu i 37 u rezultatima), 29 tabela (5 u eksperimentalnom delu i 24 u rezultatima). Pregled literature sadrži 185 navoda.

UVOD se sastoji iz pet delova. Svaki od njih sadrži informacije koje su od značaja za predmet proučavanja ove doktorske disertacije. U prvom delu uvoda, kandidatkinja je izdvojila najznačajnije informacije o senzornoj proceni kozmetičkih proizvoda, koja se relativno kratko koristi u svetu, a na našim prostorima nije zastupljena, mada može imati izuzetan značaj u razvoju formulacija kozmetičkih proizvoda. U ovom delu se objašnjava relevantnost i odnos senzornih atributa i sveukupnog kvaliteta kozmetičkih proizvoda. U nastavku je dat detaljan osvrt na vrste senzornih studija i zahteve koje one moraju ispunjavati, čime je ukazano na obimnost i zahtevnost ovih vrsta ispitivanja.

U drugom delu ovog poglavlja su u kratkim crtama opisane definicije pojmova iz oblasti reologije kozmetičkih emulzija i teorijski aspekti, čije poznavanje je od posebnog značaja za razumevanje i tumačenje rezultata ove doktorske disertacije. Posebno je istaknuta važnost reoloških merenja, odnosno uz pregled literature, njihova dosadašnja praktična primena u oblasti kozmetičkih emulzija. S obzirom na postojeće podatke i oskudnu literaturu koja se time bavi, kandidatkinja iznosi hipotezu da bi reološka merenja mogla imati veći značaj u predviđanju senzornih (pre svega aplikativnih) karakteristika emulzionih sistema, kao i da bi bilo interesantno ispitati postojanje eventualnih korelacija između senzornih i reoloških osobina ove vrste kozmetičkih proizvoda.

U trećem delu Uvoda ukratko se opisuju razvoj i značaj teksturne analize. Ovde su dati i navodi koji upućuju na mogućnost upotrebe, ove veoma jednostavne instrumentalne metode koja najveću primenu ima u ispitivanju teksture hrane, ali i u drugim oblastima kao što je kozmetologija.

Četvrti deo ove celine posvećen je dermokozmetičkim proizvodima sa vlažećim efektom na koži. Uz detaljan pregled postojeće i dostupne literature kandidatkinja je predstavila fiziološke aspekte primanja/vezivanja i otpuštanja vode, odnosno faktore i mehanizme koji utiču na stepen vlažnosti/hidratisanosti *stratum corneum*-a, a zatim, uz osvrt na dermokozmetičke emulzije, predstavila i najznačajnije ovlaživače kože. U ovom delu Uvoda kandidatkinja se osvrnula i na značajnu grupu kozmetičkih sirovina – alkil poliglukozide (APG) koji predstavljaju grupu novijih nejonskih emulgatora prirodnog porekla. Detaljnim pregledom literature pružila je uvid u prednosti ove grupe emulgatora (biorazgradivost, dobra podnošljivost na koži) koji imaju dugogodišnju uspešnu primenu u stabilizaciji kozmetičkih proizvoda. Ovim je kandidatkinja ukazala na značaj detaljnijeg ispitivanja ponašanja novijih emulgatora iz grupe APG kao stabilizatora konvencionalnih

emulzija. Dodatno, u skladu sa tim da je pri formulisanju dermokozmetičkih proizvoda veoma važan izbor nosača, kandidatkinja navodi da istraživanja u oblasti: bezbednosti, fizičko-hemijskih karakteristika i kompatibilnosti sa različitim kozmetički aktivnim supstancama novih nosača sa APG emulgatorima, spadaju u značajna savremena istraživanja u oblasti kozmetologije.

Peti, poslednji deo Uvoda posvećen je efektima kozmetičkih proizvoda na koži. U ovom delu, objašnjen je značaj ispitivanja efikasnosti kozmetičkih proizvoda, a zatim su u posebnom delu opisane dostupne *in vivo* metode ispitivanja koje se mogu primeniti sa ciljem procene efikasnosti, a pre svega vlažećeg efekta kozmetičkih proizvoda.

CILJ RADA je jasno definisan – da se sagleda mogućnost upotrebe instrumentalnih metoda (reološka i teksturna merenja) u optimizaciji senzornih karakteristika dermokozmetičkih emulzija za vlaženje kože. Dalje, cilj ovog istraživanja bio je razvoj odgovarajućeg senzornog panela koji bi u kombinaciji sa instrumentalnim merenjima predstavljao standardizovani set ispitivanja koji bi se koristio u formulaciji i optimizaciji karakteristika emulzija. Dodatno, cilj ove doktorske disertacije bio je i rasvetljavanje mezomornog ponašanja C₂₀/C₂₂ APG emulgatora dugog lanca, Montanov-aTM 202, kao i razvoj novih nosača, koji bi ispunjavali zahteve u pogledu stabilnosti, efikasnosti, bezbednosti i estetske prihvatljivosti kozmetičkih proizvoda. Ispitivanjem mogućnosti inkorporiranja kiselih aktivnih supstanci (glikolne i salicilne kiseline) u razvijene kremove kao nosače, ispitan je i tzv. kiselostabilni potencijal APG emulgatora. Konačno, sva prethodna ispitivanja uz primenu uporednog koncepta reološke, teksturne i senzorne analize imala su za cilj razvoj dermokozmetičkih emulzija namenjenih vlaženju kože.

EKSPERIMENTALNI DEO - U ovom poglavlju prikazani su podaci o ispitivanim uzorcima i opisane sve metode i uređaji koji su korišćeni u eksperimentalnom radu. Eksperimentalni rad izveden je u tri faze.

U I delu ovog poglavlja detaljno su opisani sastav i način izrade četiri emulziona sistema V/U tipa kod kojih je izvršeno variranje jednog sastojka masne faze. U cilju procene njihove fizičke stabilnosti sprovedene su: mikroskopska analiza (merenje veličine kapi), praćenje pH vrednosti, električne provodljivosti i reoloških parametara u funkciji vremena, a uticaj promene sastojka masne faze (emolijensa) na strukturu emulzija ispitan je reološkim (kontinualnim i oscilatornim) merenjima, teksturnom analizom i senzornom procenom. Da bi se što bolje protumačio uticaj emolijensa na senzorne karakteristike emulzija sprovedena je i senzorna studija na variranim emolijensima. Osim fizičko-hemijske karakterizacije, sprovedeno je i *in vivo* ispitivanje efikasnosti uzoraka čiji rezultati je trebalo da potvrde uspešnost formulisanja efikasnih dermokozmetičkih emulzija sa vlažećim efektom i da omoguće uspostavljanje eventualnih korelacija između ovih i rezultata senzorne studije. Detaljno je opisana oprema koja je pri tome korišćena, kao i primenjeni uslovi i protokoli ispitivanja.

U II delu eksperimentalnog rada opisano je ispitivanje mehanizama stabilizacije, koloidne strukture i bezbednosti sistema sa APG emulgatorom – MontanovTM 202 (INCI: Arahidil glukozid i Arahidil i behenil alkohol). Sa tim ciljem sprovedena je fizičko-hemijska karakterizacija serije binarnih i ternarnih sistema sa njim. Sastav i način izrade su detaljno opisani u ovom delu. Obimna fizičko-hemijska karakterizacija koja je bila sprovedena na ovim sistemima podrazumevala je: mikroskopsku analizu (svetlosna i polarizaciona); difrakciju X-zraka pod malim (SAXD) i velikim (WAXD) uglom, reološku analizu (kontinualna i oscilatorna reologija); termalne metode (diferencijalna skenirajuća kalorimetrija – DSC i termogravimetrijska analiza – TGA). Dodatno je ispitan bezbednosni profil izrađenih emulzionih sistema *in vitro* metodom ispitivanja citotoksičnosti, upotrebom

modela rekonstruisanog humanog epiderma. Da bi se procenio uticaj različitih masnih faza na specifičnu strukturu, kao i uticaj istih na distribuciju vode unutar sistema, na osnovu prethodnih ispitivanja formulisane su dermokozmetičke emulzije U/V tipa, ternarni sistemi sa istim udelom različitih masnih faza. Formulirani model kremovi, pored ostalih metoda, bili su ispitani i prethodno standardizovanim setom instrumentalnih i senzornih testova. Dodatno je sa ovim uzorcima sprovedena studija ispitivanja njihovog vlažećeg efekta primenom tehnika bioinženjeringa kože. Ovo ispitivanje imalo je za cilj procenu mogućnosti upotrebe nekih nestandardnih tehnika, kao što je TGA, u predviđanju vlažećeg efekta emulzionih sistema.

U III fazi eksperimentalnog dela sprovedena su istraživanja u cilju razvoja formulacije konačnog dermokozmetičkog emulzionog nosača U/V tipa sa emulgatorom MontanovTM 202 i vlažećim efektom. U okviru ove faze ispitana je mogućnost inkorporiranja dve model supstance: salicilne i glikolne kiseline, kao i izopropil alkohola, u prethodno formulisan nosač. Procenom fizičko-hemijske stabilnosti uzoraka (praćenjem reoloških parametara, promena pH vrednosti i električne provodljivosti uzoraka, mikroskopskom i termalnom analizom) ispitan je kiselostabilni potencijal mešanog APG emulgatora. Dodatno, set standardizovanih instrumentalnih i senzornih testova primenjen je u ispitivanju izrađenih emulzija sa aktivnim supstancama, čime je pre svega bio ispitan uticaj aktivne supstance na senzorne osobine. U ovom delu rada izvršena je *in vivo* procena efikasnosti odabranih emulzija sa aktivnim supstancama. Ona je dodatno imala za cilj i poređenje rezultata dobijenih na ovaj način, sa instrumentalno dobijenim rezultatima termalnih metoda.

Sve *in vivo* studije su sprovedene u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobrenjem lokalnog Etičkog komiteta za klinička ispitivanja Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

Sve predložene i korišćene metode su odgovarajuće i u skladu sa savremenim zahtevima naučnoistraživačkog rada u relevantnoj oblasti. Takođe, primenjene metode su omogućile dobijanje rezultata na osnovu kojih je moguće doneti adekvatne naučne zaključke.

REZULTATI I DISKUSIJA – prikazani su na 83 stranice teksta, kroz 37 slika i 24 tabele, i prate prethodno opisane tri faze.

Kroz diskusiju dobijenih rezultata, kandidatkinja je na sveobuhvatan i razumljiv način iznela svoja tumačenja hipoteza iznetih u ciljevima rada, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije, a u svetlu doprinosa drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČAK** navedeni su najznačajniji zaključci koji su u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 185 referenci citiranih harvardskim stilom.

B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Rezultati ove doktorske disertacije podeljeni su u tri celine, iznošenjem i tumačenjem rezultata svake od izvedenih faza eksperimentalnog rada.

U okviru prvog dela dati su rezultati ispitivanja fizičke stabilnosti V/U emulzija namenjenih vlaženju kože, a zatim i rezultati procene uticaja promene sastojka masne faze na senzorne, reološke i teksturne osobine ovih emulzija, kao i njihove efikasnosti. Ovako dobijeni podaci, primenom reološke, teksturne i senzorne analize i *in vivo* merenja, konačno su upoređeni sa ciljem uspostavljanja međusobnih korelacija.

Sveobuhvatna fizičko-hemijska karakterizacija ispitivanih sistema započeta je mikroskopskom analizom uzoraka sa različitim sastojcima masnih faza gde je odsustvo

značajnih promena u veličini kapi svih ispitivanih uzoraka, kao i u izgledu mikrografija ukazao na njihovu preliminarnu stabilnost i sličnost mikrostrukture. Ovi nalazi potvrđeni su ispitivanjem pH, električne provodljivosti i kontinualnih reoloških karakteristika uzoraka u dve vremenske tačke: nakon 7 i 90 dana od izrade uzoraka.

Detaljnim kontinualnim i oscilatornim reološkim merenjima u čijem fokusu je bila procena uticaja promene sastojka masne faze na reološke osobine, pokazano je da promena sastava masne faze izaziva promene u tiksotropnom ponašanju, odnosno dovodi do promena u vrednostima viskoziteta, prinosnih napona, elastičnih i viskoznih modula ispitivanih kremova. Reološka merenja sprovedena na različitim temperaturama pokazala su da se reološka merenja, koja se sprovode sa ciljem diferencijacije emulzija u pogledu ponašanja pri aplikaciji, mogu izvoditi na sobnoj temperaturi (bez potrebe izvođenja ovih merenja na temperaturi površine kože). Poredak dobijen za sve teksturne attribute bio je isti i u skladu sa redosledom utvrđenim kod reoloških parametara, a potvrđen je visok stepen korelacije između određenih reoloških i teksturnih vrednosti.

Osmišljena senzorna studija omogućila je utvrđivanje, pre svega, aplikativnih razlika među ispitivanim kremovima. Neke senzorne karakteristike kao što su sjaj, masnoća i rezidualni film model kremova bile su slične, dok su između drugih atributa dobijene manje ili više značajne razlike. Poređenjem vrednosti koje su dobijene instrumentalnim merenjem i senzornom procenom pokazalo se da između njih, u određenim slučajevima, postoje direktne i značajne korelacije. Senzorna studija sprovedena na emolijensima bila je u skladu sa rezultatima senzorne studije sprovedene na odgovarajućim kremovima i ukazala na značaj poznavanja i mogućnosti korišćenja senzornih osobina emolijenasa. *In vivo* tehnikama bioinženjeringa kože potvrđena je efikasnost ispitivanih kremova namenjenih vlaženju kože, a dodatno je pokazano da ne postoji zavisnost između efikasnosti i senzornih karakteristika.

U drugom delu prikazani su rezultati naredne faze eksperimentalnog rada. U fokusu prvog dela bila je detaljna analiza mehanizama stabilizacije i koloidne strukture ispitivanog APG emulgatora Montanov-aTM 202. Sveobuhvatna fizičko-hemijska karakterizacija ispitivanih uzoraka započeta je mikroskopskom analizom binarnih i ternarnih sistema, koja je potvrdila osnovnu hipotezu da ispitivani APG emulgator vrši stabilizaciju formulisanih emulzionih sistema obrazovanjem lamelarne tečnokristalne i lamelarne gel faze. Ovi nalazi potvrđeni su WAXD, SAXD merenjima, termalnom analizom kao i sprovedenim reološkim merenjima. Sa ciljem detaljnog sagledavanja načina distribucije vode sprovedena je termalna analiza koja je pokazala da je voda u binarnim i ternarnim sistemima dominantno inkorporirana kao interlamelarno vezana (depo) voda i ukazala na značajan vlažeći potencijal sistema sa ispitivanim APG emulgatorom. Aspekt bezbednosti razvijenih podloga ispitan je *in vitro* MTT testom citotoksičnosti i ukazao je na krajnje povoljnu dermalnu podnošljivost podloga stabilizovanih APG emulgatorom.

U sledećem delu ove faze ekperimentalnog rada ispitan je uticaj različitih sastojaka masne faze kremova, u kombinaciji sa ispitivanim APG emulgatorom. Sprovedena fizičko-hemijska karakterizacija pokazala je da se pri radu sa ovim emulgatorom mora voditi računa o izboru masnih komponenti, jer je sposobnost ispitivanog emulgatora da stabilizuje emulzije formiranjem lamelarnih faza smanjena u prisustvu nepolarnih ulja, kao što je parafinsko ulje. Ispitivanje vlažećeg efekta ternarnih sistema sa različitim masnim fazama potvrdilo je sposobnost ovih sistema da omoguće produženu hidrataciju. Ova merenja su u poređenju sa sprovedenom TGA, kojom je ispitan način distribucije vode unutar sistema, pokazala da se TGA može sa visokim stepenom tačnosti koristiti za predviđanje vlažećeg efekta sistema u kojima nisu prisutne kozmetički aktivne supstance iz grupe vlažećih agenasa. Sprovedena

reološka, teksturna i senzorna merenja, odnosno sličnost rezultata dobijenih za ispitivane sisteme ukazuje na sličnost njihove koloidne strukture.

Rezultati treće faze eksperimentalnog rada posvećeni su formulaciji dermokozmetičke emulzije U/V tipa sa Montanov-omTM 202 i aktivnim supstancama i ispitivanjima ovih model emulzija. Na osnovu prethodno dobijenih rezultata (II faze) uspešno je formulisana konačna emulzija, što je potvrđeno praćenjem njene preliminarnе stabilnosti. Ovim je potvrđena mogućnost korišćenja koncepta uporedne reološke, teksturne i senzorne procene u formulisanju dermokozmetičkih emulzionih sistema.

U ovom delu su ispitani i uzorci sa kiselim model supstancama, salicilnom i glikolnom kiselinom, kao i sa izopropil alkoholom. Prikazani rezultati dobijeni mikroskopskom analizom, merenjem pH i električne provodljivosti, i reološkim merenjima u toku 60 dana skladištenja na sobnoj temperaturi potvrdila su mogućnost korišćenja Montanov-aTM 202 kao stabilizatora nosača za kisele supstance (njegov tzv. kiselostabilni potencijal), kao i da je u nosače sa ovim emulgatorom moguće inkorporirati do 10% izopropil alkohola. *In vivo* studije su pokazale da produženom vlažećem efektu dermokozmetičkih emulzija sa ispitivanim emulgatorom u velikoj meri doprinosi sam nosač. Uz dobar vlažeći potencijal, kremovi su pokazali i povoljan uticaj na stanje kožne barijere kao i povoljan bezbednosni profil (na taj način što nakon njihove primene nije došlo do značajnih promena transepidermalnog gubitka vode ni eritema indeksa). Zbog svega prethodnog nosači stabilizovani emulgatorom MontanovTM 202 predstavljaju dobar izbor nosača pri formulisanju dermokozmetičkih preparata. Podaci dobijeni sprovođenjem senzorne studije i teksturne analize (sprovedeni na uzorcima sa aktivnim supstancama) pokazali su da dve različite aktivne supstance (glikolna i salicilna kiselina), različite koncentracije glikolne kiseline od 2% i 10%, ali i različit način inkorporiranja salicilne kiseline ne utiču značajno na promenu teksture, odnosno ispitivanih senzornih osobina kremova.

C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

Rezultati dobijeni i predstavljeni u okviru ove doktorske disertacije delom su saglasni sa podacima iz literature, a rezultati određenih ispitivanja izvedenih u okviru disertacije nisu mogli biti provereni publikovanim izvorima, te se smatraju doprinosom istraživačkog rada kandidatkinje.

Naime, činjenica je da aplikacija i prihvatanje kozmetičkog proizvoda od strane potrošača u velikoj meri zavise od osobina koje proizvod pokazuje prilikom proticanja – reoloških osobina (Trapp, 2007). Treba naglasiti da ne postoji veliki broj radova koji se bave poređenjem reoloških merenja i senzornih osobina. U dostupnoj literaturi uglavnom se mogu naći podaci o sprovedenim kontinualnim reološkim merenjima u cilju predviđanja ponašanja proizvoda u realnim uslovima (Park i Song, 2010; Brummer i Godersky, 1999). Takođe, teksturna analiza koja se već decenijama uobičajeno koristi u oblasti istraživanja hrane (Vazquez-Araujo i sar. 2006), a koja je svoju primenu našla i u karakterizaciji emulzionih sistema, pre svega kao klasična tehnika, u proceni stabilnosti (Lemaitre-Aghazarian i sar., 2004; Masmoudi i sar., 2009), u ovoj doktorskoj disertaciji prvi put je ispitana kao metoda koja bi se mogla koristiti u senzornoj proceni. Rezultati koji su dobijeni u I fazi eksperimentalnog rada pokazali su da se određene korelacije mogu uspostaviti između određenih senzornih atributa (tekstura i rasprostiranje) i reoloških, kontinualnih i oscilatornih (histerezna površina, prinosni napon, maksimalni i minimalni viskozitet, elastični i viskozni modul) odnosno teksturnih parametara (čvrstina, konzistencija, kohezivnost i indeks viskoziteta.). Ovim je potvrđeno da se neke senzorne osobine mogu predvideti upotrebom

instrumentalnih merenja, a od značaja je istaći da u dostupnoj literaturi nije bilo sličnih dostupnih podataka, kao i da je ovakav, sveobuhvatni, eksperimentalni pristup prvi put primenjen u kandidatkinjinom radu.

Značaj poznavanja ovih korelacija ogleđa se pre svega u mogućnosti izvođenja instrumentalnih merenja umesto novčano i vremenski zahtevnih senzornih studija u cilju predviđanja ponašanja emulzionih sistema prilikom njihove primene na kožu.

Potreba za sveobuhvatnom karakterizacijom APG emulgatora dugog lanca koja je sprovedena u II fazi eksperimentalnog rada pokazala se kao opravdana, jer su brojni dobijeni podaci uz pozivanje na relevantne literaturne izvore (Savic i sar., 2010; Savic i sar., 2005; Fairhurst i sar., 1998), ali i povezivanje svih dobijenih rezultata omogućili upoznavanje sa mehanizmom stabilizacije, odnosno koloidnom strukturom ispitivanog emulgatora. U tom smislu pokazano je da MontanovTM 202 vrši stabilizaciju formulisanih emulzionih sistema obrazovanjem lamelarne tečno-kristalne ($L\alpha$) i gel-kristalne ($L\beta$) faze.

Dalja ispitivanja kompatibilnosti nosača sa ovim emulgatorom i kiselih aktivnih supstanci i mogućnost inkorporiranja izopropil alkohola dala su značajne nove podatke koje bliže ne opisuje proizvođač emulgatora niti postoje u publikacijama. Sprovedena *in vivo* i *in vitro* ispitivanja efikasnosti i bezbednosti nosača sa ovim emulgatorom su pokazala značajan vlažeći potencijal, povoljan uticaj na stanje kožne barijere kao i povoljan bezbednosni profil. Zbog svega prethodnog, nosači na bazi Montanov-aTM 202 predstavljaju dobar izbor nosača pri formulisanju dermokozmetičkih preparata. Posebno se ističe značaj mogućnosti izrade formulacija sa hidroksi kiselinama koje predstavljaju značajnu grupu dermokozmetički aktivnih supstanci, u radu sa kojima postoje brojni otežavajući faktori (Yu i Van Scott, 2004; Ramos-E-Silva, 2001).

Ceo postupak razvoja konačnog dermokozmetičkog emulzionog nosača sa APG emulgatorom sproveden je upotrebom seta instrumentalnih i senzornih testova standardizovanih u prvom delu eksperimentalnog rada. Ovim se pokazalo da koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene može imati veću primenu u formulaciji efikasnih, bezbednih i estetski prihvatljivih dermokozmetičkih proizvoda. Ovakav pristup, iako nije nepoznat naučnicima koji se bave formulacijama, nije bio adekvatno dokumentovan u stručnoj literaturi, a radovi kandidatkinje pokrenuli su pojavu sličnih istraživanja u kojima su njeni radovi citirani.

Može se reći da rezultati ove doktorske disertacije počivaju na poređenju podataka prikupljenih detaljnim pregledom radova iz različitih oblasti kozmetologije i drugih grana sa sopstvenim rezultatima koji su dobijeni upotrebom adekvatnih metoda, a čijim je uporednim tumačenjem dat jasan doprinos u oblasti: (i) ispitivanja i razvoja dermokozmetičkih emulzija sa vlažećim efektom na koži, (ii) uspostavljanja veza i odnosa između senzornih i instrumentalnih (reoloških i teksturnih) merenja i (iii) razvoja formulacija sa šećernim emulgatorima kao pogodnih stabilizatora dermokozmetičkih emulzija.

D. OBJAVLJENI REZULTATI KOJI ČINE DEO DISERTACIJE

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije do sada su objavljeni u vidu tri rada u časopisima koji su na SCI listi (dva rada kategorije M22 i jedan rad kategorije M23), kao i u formi većeg broja saopštenja na međunarodnim i domaćim naučnim skupovima štampanih u celini ili u izvodu. Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku:

- 1) Lukic M, Jaksic I, Krstonosic V, Dokic LJ, Savic S. Effect of small change in oil phase composition on rheological and textural properties of w/o emulsion. *Journal of Texture Studies*; 2013 (44): 34–44; doi:10.1111/j.1745-4603.2012.00363.x (M22).
- 2) Lukic M, Pantelic I, Daniels R, Müller-Goyman C. C, Savic M, Savic S. Moisturizing emulsion systems based on the novel long-chain alkyl polyglucoside emulsifier: the contribution of thermoanalytical methods to the formulation development. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*; 2013(111): 2045-2057 doi: 10.1007/s10973-012-2263-0. (M22).
- 3) Lukic M, Jaksic I, Krstonosic V, Cekic N, Savic S. A combined approach in characterization of an effective w/o hand cream: the influence of emollient on textural, sensorial and in vivo skin performance. *International Journal of Cosmetic Science*; 2012 (34): 140-149; doi: 10.1111/j.1468-2494.2011.00693. (M23).

E. ZAKLJUČAK - OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju nova ili dopunjena saznanja o odnosima između senzornih karakteristika i osobina kozmetičkih emulzija koje pokazuju prilikom proticanja (reoloških osobina). Prikazana je mogućnost upotrebe instrumentalnih metoda (reološka i teksturna analiza) u određivanju senzornog profila. Takođe je, potvrđeno da se teksturna analiza, kao dovoljno osetljiva, može koristiti u karakterizaciji i poređenju polučvrstih sistema, čak i kada se sprovode male promene u formulaciji, odnosno, da se ova veoma jednostavna tehnika, može koristiti kao zamena za neka reološka merenja.

Ispitivanja sprovedena sa APG emulgatorom dugog lanca, koja predstavljaju značajne nove podatke, pokazala su da se ova kozmetička sirovina, pre svega zbog specifične lamelarne strukture kojom su stabilizovani sistemi sa ovim emulgatorom, može koristiti za razvoj efikasnih, bezbednih i estetski prihvatljivih dermokozmetičkih nosača. Dobijeni rezultati dokazali su i njegov kiselo-stabilni potencijal.

Na osnovu brojnih podataka koji su dobijeni termalnim metodama, DSC i TGA, u različitim fazama ovog rada (ispitivanja binarnih i ternarnih sistema, model kremova sa i bez kozmetički aktivnih supstanci), pokazano je da one mogu imati značajniju primenu kako u karakterizaciji novih sirovina koje stabilizuju emulzione sisteme, tako i u ispitivanju kompleksnih emulzionih sistema *per se*.

Upotreba standardizovanog seta senzornih i instrumentalnih merenja u razvoju dermokozmetičkog nosača U/V tipa namenjenog vlaženju kože pokazala je da koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene može imati veću primenu u formulaciji dermokozmetičkih emulzija. Tačnije, ovaj uporedni pristup se, uz razvoj odgovarajućih senzornih panela može koristiti u formulaciji efikasnih, bezbednih i estetski prihvatljivih kozmetičkih proizvoda.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom "**Formulaciona istraživanja dermokozmetičkih emulzija za vlaženje kože: koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene**", kandidata dipl. farm. Milice Ž. Lukić, po svom sadržaju, dobro napisanom opštem, uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, zadovoljavajuće osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela.

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta u Beogradu da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom "**Formulaciona istraživanja dermokozmetičkih emulzija za vlaženje kože: koncept uporedne reološke, teksturne i senzorne procene**" i kandidatu dipl. farm. Milici Lukić odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 4. 7.2014.

Članovi Komisije

Dr Snežana Savić, vanredni profesor – mentor,
predsednik komisije
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr Gordana Vuleta, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr Slobodanka Tamburić, redovni professor
Full professor in Cosmetic Science
University of the Arts London – London College of Fashion

Dr Nebojša Cekić, docent
Univerzitet u Nišu – Tehnološki fakultet

Dr Veljko Krstonošić, docent
Univerzitet u Novom Sadu – Medicinski fakultet