

FARMACEUTSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU

NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE – DOKTORSKE STUDIJE

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 11.06.2020. godine, doneta je Odluka 01. broj 912/1 kojom je imenovana **Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije, kandidata, diplomiranog farmaceuta, Maje Grujić, pod naslovom: „Ispitivanje uticaja micela surfaktanata različitog naelektrisanja na protolitičke ravnoteže i rastvorljivost sartana“.**

Izrada ove doktorske disertacije odobrena je na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, održanoj 26.12.2017. godine.

Komisija u sastavu:

Dr Gordana Popović, redovni profesor (mentor, predsednik komisije),

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr Marija Popović Nikolić, naučni saradnik (mentor),

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr Danica Agbaba, redovni profesor u penziji

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr Živoslav Tešić, redovni profesor u penziji

Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

pročitala je završenu doktorsku disertaciju, pregledala priloženu dokumentaciju i podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dipl. farm. Maje Grujić, pod naslovom „Ispitivanje uticaja micela surfaktanata različitog naelektrisanja na protolitičke ravnoteže i rastvorljivost sartana“ napisana je na 90 strana standardnog formata (prored – 1; font – *Times New Roman*; veličina

fonta – 12). Na početku doktorske disertacije prikazani su *Rezime* na srpskom i *Abstract* na engleskom jeziku, a disertacija sadrži sledeća poglavlja: 1. Uvod (str. 1 – 26), 2. Cilj rada (str. 27 – 28), 3. Eksperimentalni deo (29 – 33), 4. Rezultati i diskusija (str. 34 – 58), 5. Zaključak (str. 59 – 60), 6. Literatura (str. 61 – 71), 7. Prilog (str. 72 – 89) i 8. Biografija (str. 90).

Doktorska disertacija sadrži 28 slika, 16 tabela, 184 citirana literaturna navoda.

Poglavlje **Uvod** sadrži šest potpoglavlja u kojima je opisana veza između strukture i dejstva antagonista angiotenzinskih II receptora tipa 1, prikazane su hemijske strukture i jonizujući centri sartana ispitanih u ovoj disertaciji (irbesartan, losartan, valsartan). Objasnjeno je značaj poznavanja pK_a vrednosti i rastvorljivosti lekova, kao i značaj ispitivanja fizičko-hemijskih osobina lekova u prisustvu micela surfaktanata kao simulirajućih sistema bioloških membrana. Prikazani su literaturni podaci o fizičko-hemijskoj karakterizaciji sartana.

U poglavlju **Cilj rada**, navedeni su ciljevi ove doktorske disertacije: određivanje pK_a vrednosti irbesartana, losartana, valsartana, bez i u prisustvu micela surfaktanata različitog naelektrisanja, određivanje rastvorljivosti sartana pri fiziološki značajnim pH vrednostima, predviđanje interakcija micela i sartana koje doprinose povećanju rastvorljivosti i pomeranju protolitičkih ravnoteža, ispitivanje redosleda jonizacije i mogućih načina interakcija sartana sa micelama u teorijskoj studiji primenom *Density functional theory* (DFT) metode.

U poglavlju **Eksperimentalni deo**, navedena je korišćena oprema, hemikalije i kompjuterski programi. Opisani su postupci potenciometrijskog određivanja pK_a vrednosti, određivanje rastvorljivosti irbesartana i losartana na biofarmaceutski značajnoj pH 4,5 bez i u prisustvu nejonskih surfaktanata, kao i optimizacija struktura ravnotežnih oblika *Density Functional Theory* (DFT) metodom, primenom B3LYP/6-31G (d,p) baznog seta i izračunavanje molekulskih deskriptora u programu ChemBio3D Ultra.

U Poglavlju **Rezultati i diskusija**, u tri potpoglavlja, prikazani su rezultati ispitivanja protolitičkih ravnoteža irbesartana, losartana i valsartana, dobijeni bez i u prisustvu surfaktanata, rezultati određivanja rastvorljivosti losartana i irbesartana bez i u prisustvu nejonskih micela na pH vrednosti 4,5, procenjen je uticaj micela na protolitičke ravnoteže i rastvorljivost ispitanih sartana i pretpostavljene su interakcije ovih jedinjenja sa micelama kao pojednostavljenim simulirajućim sistemima biomembrana. Potenciometrijski određene pK_a vrednosti irbesartana, losartana i valsartana pripisane su odgovarajućim jonizujućim centrima na osnovu rezultata teorijske DFT studije. Predstavljene su vrednosti energija i molekulskih deskriptora svih ravnotežnih oblika ispitanih sartana kojima su opisane njihove interakcije sa micelama.

U poglavlju **Zaključak** prikazani su zaključci koji su izvedeni na osnovu dobijenih rezultata i njihove interpretacije.

Poglavlje **Literatura** sadrži 184 bibliografska navoda.

U poglavlju **Prilog** prikazane su tabele sa eksperimentalnim podacima dobijenim potenciometrijskim određivanjima.

2. Opis postignutih rezultata

Sartani su antagonisti angiotenzinskih AT₁ receptora koji se koriste u terapiji hipertenzije, srčane insuficijencije i dijabetičke nefropatije. Još uvek nije precizno definisano da li sartani ostvaruju direktnu interakciju sa površinom fosfolipidnih membrana ili se vezuju za AT₁ receptore nakon insertovanja i difuzije kroz membranski dvosloj. Fizičko-hemijski parametri sartana, pK_a vrednost i rastvorljivost, neophodni su za procenu farmakološkog i farmakokinetikog ponašanja, i u biosredini mogu imati različite vrednosti u poređenju sa "čisto" vodenom sredinom. Ispitivanjem ovih parametara u uslovima koji su slični fiziološkim, stiče se bolji uvid u jonizaciju i rastvorljivost u biosredini, čime se mogu proceniti interakcije sa biomolekulima i ćelijskim membranama.

U ovoj doktorskoj disertaciji ispitane su protolitičke ravnoteže sartana (irbesartana, losartana i valsartana) bez i u prisustvu micela surfaktanata kao pojednostavljenih simulirajućih sistema biomembrana: anjonskog (natrijum-dodecilsulfat - SDS), katjonskog (cetiltrimetilamonijum-bromid - CTAB) i nejonskih (4-oktilfenolpolietoksilat - TX-100 i polioksietilen (23) lauril etar - Brij 35). Redosled jonizacije i mogući načini interakcije sartana sa micelama ispitani su sprovođenjem teorijske studije. Rastvorljivost dva strukturno slična jedinjenja, irbesartana i losartana, ispitana je na biofarmaceutski značajnoj pH vrednosti 4,5; bez i u prisustvu micela nejonskih surfaktanata Brij 35 i TX-100.

U hemijskom pogledu, irbesartan i losartan su amfoliti koji sadrže jedan kiseli centar (tetrazol) i jedan bazni centar (imidazol), dok valsartan sadrži dva kisela centra (tetrazol i karboksilna grupa). U **Prvom delu** doktorske disertacije potenciometrijski su određene jonizacione konstante pri konstantnoj jonskoj sili (0,1 M NaCl) i temperaturi 25°C, bez i u prisustvu surfaktanata. Koncentracija surfaktanata (10⁻² M) bila je značajno iznad kritične micelarne koncentracije (*Critical Micellar Concentration, cmc*), tako da je uticaj drugih supstanci, prisutnih u rastvoru, na *cmc* mogao biti zanemaren. Potenciometrijski podaci

analizirani su primenom kompjuterskog programa Hyperquad koji omogućava evaluaciju preklopljenih kiselinsko-baznih ravnoteža. Sartani su slabo rastvorljivi u vodi, zbog čega su pK_a vrednosti koje odgovaraju „čisto“ vodenoj sredini (bez prisustva surfaktanata) dobijene ekstrapolacijom praktičnih pK_a vrednosti određenih u smešama metanola i vode, različitog odnosa. Zbog solubilizirajućeg efekta surfaktanata, za određivanje jonizacionih konstanti u micelarnoj sredini nisu korišćeni korastvarači.

Uticaj surfaktanata na protolitičke ravnoteže procenjen je na osnovu pomeranja pK_a vrednosti, određenih u micelarnoj sredini, u odnosu na pK_a vrednosti, određene u „čisto“ vodenoj sredini. Na osnovu smera pomeranja ravnoteža, pretpostavljeni su tipovi interakcija sa micelama u koje su uključeni jonizujući centri sartana. U prisustvu anjonskih SDS micela došlo je do porasta pK_a vrednosti sartana (do +1,72 pK jedinice), dok je u prisustvu katjonskih CTAB micela uočen suprotan efekat i smanjenje pK_a vrednosti (do -1,44 pK jedinice). Rezultati ove studije ukazuju da su jonizujući centri ispitanih sartana uključeni u elektrostatičke interakcije sa površinskim Sternovim slojem jonskih micela. Pomeranje pK_a vrednosti pod uticajem nejonskih surfaktanata (od -0,86 do +1,30) posledica je interakcija sartana sa hidrofilnim, palisadnim slojem nejonskih TX-100 i Brij 35 micela.

S obzirom na to da je bioraspoloživost leka u direktnoj korelaciji sa distribucijom ravnotežnih formi, na osnovu eksperimentalno određenih pK_a vrednosti izračunati su dijagrami raspodele ravnotežnih oblika ispitanih sartana u funkciji pH. Pored toga, izračunat je i procenat ravnotežnih oblika sartana pri pH vrednostima od biofarmaceutskog značaja: 1,2 (želudac); 4,5 i 6,8 (pH u različitim delovima tankog creva); 7,4 (krvna plazma). Najveće promene u dijagramima raspodele ravnotežnih oblika ispitanih sartana u prisustvu micela (od -44% do +80%) uočene su na pH vrednosti 4,5 (odgovara pH vrednosti u proksimalnom delu tankog creva) i mogu se razmatrati u kontekstu potencijalnog uticaja na intestinalnu apsorpciju i bioraspoloživost.

U drugom delu doktorske disertacije sprovedena je teorijska studija sa ciljem da se stekne bolji uvid u preklopljene protolitičke ravnoteže irbesartana, losartana i valsartana, kao i u interakcije njihovih ravnotežnih oblika sa micelama kao pojednostavljenim simulirajućim sistemima biomembrana. S obzirom na prisustvo dva jonizaciona centra u hemijskoj strukturi ispitanih sartana i na bliske vrednosti njihovih jonizacionih konstanti, u teorijskoj studiji ispitani su redosled jonizacije u vodenoj sredini, kao i mogući načini interakcije njihovih ravnotežnih oblika sa micelama surfaktanata. Izračunavanje energije optimizovanih struktura svih ravnotežnih oblika koji mogu biti prisutni u rastvoru izvedeno je *Density Functional*

Theory (DFT) metodom, primenom B3LYP/6-31G (d,p) baznog seta. Rezultati teorijske studije pomogli su u pripisivanju eksperimentalno određenih pK_a vrednosti odgovarajućim jonizacionim centrima i potvrdili pretpostavku da se kod svih ispitanih jedinjenja veće pK_a vrednosti mogu pripisati jonizaciji tetrazola. Vrednosti molekulskih deskriptora pokazale su da ispitani sartani ostvaruju interakciju pretežno sa površinom micela. Ravnotežni oblici irbesartana i losartana (amfoliti) ispoljavaju veći afinitet prema micelama u poređenju sa ravnotežnim oblicima valsartana (diprotična kiselina). Pored toga, rezultati su pokazali da su nenaelektrisani, tj. molekulski oblici amfolita lipofilniji od odgovarajućih cviterjonskih oblika.

U **trećem delu** disertacije, ispitana je rastvorljivost irbesartana i losartana na pH 4,5 (acetatni pufer), bez i u prisustvu 10^{-3} M nejonskih surfaktanata Brij 35 i TX-100. Osim što pripadaju istoj farmakološkoj klasi lekova, irbesartan i losartan su jedinjenja veoma slične hemijske strukture. Oba molekula sadrže tetrazolski prsten vezan za bifenilnu grupu, kao i imidazolski prsten sa n-butil grupom u položaju 2. U pogledu jonizacije, oba jedinjenja su amfoliti sa jednim kiselim centrom (tetrazolski prsten) i jednim baznim centrom (imidazolski azot). Jedina razlika može se uočiti na imidazolskom delu strukture, gde losartan sadrži hlor i sekundarnu alkoholnu grupu, dok irbesartan sadrži spirociklopentil i karbonilnu grupu. U istraživanjima prvog dela disertacije utvrđeno je da micela nejonskih surfaktanata značajno utiču na protolitičke ravnoteže losartana (ΔpK_a od -0,86 do 0,69), pri čemu je uticaj na raspodelu ravnotežnih oblika najizraženiji na pH 4,5. Nije bilo moguće proceniti uticaj na jonizaciju irbesartana jer je rastvorljivost u micelarnim rastvorima nejonskih surfaktanata bila manja od koncentracije potrebne za potenciometrijsko određivanje (5×10^{-4} M). Određivanjem rastvorljivosti losartana i irbesartana utvrđeno je da je rastvorljivost oba jedinjenja istog reda veličine u "čisto" vodenoj sredini. Sa druge strane, nejonski surfaktanti doprineli su značajnom porastu rastvorljivosti losartana (više od 100 puta), ali su značajno manje uticali na rastvoljivost irbesartana (samo 2 puta). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je imidazolski supstituent, na kome se mogu uočiti jedine razlike u hemijskoj strukturi irbesartana i losartana, odgovoran za interakcije sa nejonskim micelama.

3. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa podacima iz literature

Na osnovu pregleda literature može se zaključiti da istraživanja ove doktorske disertacije predstavljaju prve studije uticaja micela surfaktanata na protolitičkih ravnoteže i

rastvorljivost sartana. Nova saznanja u ovoj oblasti od suštinskog su značaja za predviđanje ponašanja ispitanih sartana u uslovima biosredine. Na ponašanje lekova *in vivo* mogu uticati interakcije sa drugim molekulima prisutnim u fiziološkim uslovima i na površini ćelijskih membrana. Biološke membrane su složene strukture i još uvek nije definisan jedinstven model koji bi se koristio u standardnim istraživanjima, ali za ispitivanje jonizacije lekova i složenih interakcija sa receptorima i enzimskim sistemima, micelarni rastvori surfaktanata primenjuju se kao pojednostavljeni simulirajući sistemi bioloških membrana.¹

Pregledom literature utvrđeno je da postoji malo podataka o pK_a vrednostima sartana,²⁻⁵ kao i da su podaci često nepotpuni jer je eksperimentalno određena samo jedna pK_a vrednost za molekule sa dva jonizujuća centra. Na osnovu takvih podataka nije se mogao steći uvid u postojanje svih ravnotežnih oblika, već dobijena vrednost ukazuje samo na prosečnu jonizaciju molekula. U eksperimentalnoj studiji ove doktorske disertacije ispitana je jonizacija oba jonizujuća centra irbesartana, losartana i valsartana čime je omogućen pravi uvid u preklapljene protolitičke ravnoteže i sve potencijalne ravnotežne oblike koji mogu biti prisutni u rastvoru. Takođe, potenciometrijski određene vrednosti u ovoj studiji su u skladu sa literaturnim podacima za tetrazol (pK_a 4,89⁶ i pK_a 4,80⁷) i karboksilne kiseline (pK_a 4~5⁷). U slučaju konjugovane kiseline izolovanog imidazola, u literature se navodi da je $pK_a = 7^6$, što ukazuje da protolitičke ravnoteže heterocikličnih funkcionalnih grupa mogu biti pomerene u jedinjenjima kompleksne hemijske strukture u odnosu na izolovane heterociklične molekule. U svakom slučaju, potenciometrijske vrednosti određene u ovom radu za imidazolsku grupu irbesartana (3,88) i losartana (3,27) su u saglasnosti sa literaturnim podacima eksperimentalno određenih pK_a vrednosti supstituisanih imidazola (pK_a 3,10 - 5,78)⁸.

U dosadašnjim studijama o interakcijama sartana sa AT_1 receptorima nisu uzete u obzir bilo kakve razlike između amfolita i dikiselina⁹⁻¹¹. Kada su u pitanju amfoliti, očekuje se da je intrinzička rastvorljivost nejonizovanog (molekulskog) oblika veća u poređenju sa odgovarajućim cviterjonskim oblikom, iako se ne može definisati generalno pravilo. U zavisnosti od konformacije molekula, usled intramolekulskih efekata, elektrostatičkih veza i delokalizacije naelektrisanja, lipofilnost cviterjonskih oblika može se povećati¹². Vrednosti molekulskih deskriptora, određene u teorijskoj studiji ove disertacije, pokazale su da su nenaelektrisani molekulski oblici amfolita lipofilniji od odgovarajućih cviterjonskih oblika.

Pregledom literature² može se uočiti da je rastvorljivost sartana do sada uglavnom navođena neodređeno, opisnim terminima, kao i da u literaturi nema podataka o uticaju nejonskih surfaktanata na rastvorljivost sartana.

Citirana relevantna literatura

1. Fendler J.H., Atomic and molecular clusters in membrane mimetic chemistry. *Chem Rev*, **1987**, 87:877-899.
2. Tosco P., Rolando B., Fruttero R., Physicochemical profiling of sartans: a detailed study of ionization constants and distribution coefficients. *Helv Chim Acta*, **2008**, 91:468-482
3. Čudina O., Brborić J., Janković I., Karljiković-Rajić K., Vladimirov S., Study of valsartan interaction with micelles as a model system for biomembranes. *Colloids Surf B Biointerfaces*, **2008**, 65:80-84
4. Cagigal E., Gonzalez L., Alonso R. M., Jimenez R. M., pK_a determination of angiotensin II receptor antagonists (ARA II) by spectrofluorimetry. *J Pharm Biomed Anal*, **2001**, 26:477-486
5. Abdel-Fattah L., Abdel-Aziz L., Gaied M., Enhanced spectrophotometric determination of Losartan potassium based on its physicochemical interaction with cationic surfactant. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, **2015**, 136:178-184
6. Eicher T., Hauptmann S., Speicher A., The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications, *John Wiley & Sons*, **2013**
7. Shore N. E., Vollhardt K. P. C., Organic Chemistry, 7th ed., *W. H. Freeman and Company, New York, New York*, **2014**
8. Charton M., Electrical effects of ortho substituents in imidazoles and benzimidazoles. *J Org Chem*, **1965**, 30:3346-3350
9. Zoupoulakis P., Daliani I., Zervou M., Losartan's molecular basis of interaction with membranes and AT₁ receptor, *Chem Phys Lipids*, **2003**, 125:13-25
10. Fotakis C., Christodouleas D., Zoupoulakis P., Comparative biophysical studies of sartan class drug molecules losartan and candesartan (CV-11974) with membrane bilayers, *J Phys Chem*, **2011**, 115:6180-6192 46.
11. Zervou M., Cournia Z., Potamitis C., Insights into the molecular basis of action of the AT₁ antagonist losartan using a combined NMR spectroscopy and computational approach, *BBA biomembranes*, **2014**, 1838:1031-1046
12. Pagliara A., Carrupt P.A., Caron G., Gaillard P., Testa B., Lipophilicity profiles of ampholytes, *Chem Rev*, **1997**, 97:3385-3400

4. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine sastavni deo doktorske disertacije

Spisak radova publikovanih u međunarodnim časopisima

1. **Grujić M.**, Popović M., Popović G., Nikolić K., Agbaba D.. Protolytic equilibria of sartans in micellar solutions of differently charged surfactants. *Journal of Pharmaceutical Science*, **2016**, 105:2444-2452
M22 (IF 2.713)
2. Popović Nikolić M., Popović G., **Grujić M.**, Nikolić K., Agbaba D., A theoretical study on ionization of sartans in aqueous media and on interactions with surfactant micelles. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2018**, 82:67-73
M22 (IF 1.863)

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini (M33)

1. Popović M., **Grujić M.**, Popović G., Agbaba D., The effects of anionic and cationic surfactants on acid-base equilibria of irbesartan. 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry. September 22-26, 2014, Belgrade, Serbia. PHYSICAL CHEMISTRY 2014 (Proceedings), Volume III, 1133-1136
2. Popović M., Popović G., Nikolić K., **Grujić M.**, Agbaba D., Theoretical study of ionization of sartans in aqueous media. 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry. September 26-30, 2016, Belgrade, Serbia. PHYSICAL CHEMISTRY 2016 (Proceedings), Volume II, 801-804

5. Obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

U ovoj doktorskoj disertaciji ispitan je uticaj micela surfaktanata različite polarnosti i naelektrisanja na jonizaciju i rastvorljivost sartana (irbesartana, losartana i valsartana). Na osnovu promena u rastvorljivosti i pK_a vrednostima može se pretpostaviti da male promene u okruženju mogu značajno uticati na promenu raspodele ravnotežnih oblika ispitanih sartana i u fiziološkim uslovima. Pokazalo se da u interakcijama između jonizujućih grupa ispitanih sartana i naelektrisane površine jonskih micela preovlađuju elektrostatički efekti, kao i da se jonizujuće grupe ispitanih sartana uključuju u dipol interakcije i formiranje vodoničnih veza u palisadnom sloju nejonskih micela. Micele su agregati surfaktanata koji ispoljavaju osnovne strukturne i funkcionalne osobine biomembrana, tako da promene u jonizaciji sartana uočene u ovoj studiji mogu ukazati na specifične interakcije sa biološkim membranama i lokalizaciju u njima. Sartani su lekovi za oralnu primenu koji moraju proći kroz mnoge membrane dok ne stignu do ciljnog mesta dejstva. U skladu sa tim, rezultati ove disertacije mogu pomoći u određivanju forme leka koja ostvaruje interakciju sa transmembranskim domenom AT_1 receptora, posebno imajući u vidu da još uvek nije precizno definisan način interakcije aktivnog oblika sartana sa odgovarajućim biološkim targetom.

Značajni fizičko-hemijski parametri farmakološki aktivnih jedinjenja, pK_a vrednost i rastvorljivost, neophodni su za objašnjenje i predviđanje farmakološkog ponašanja i definisanje farmakokinetičkog profila lekova. Jonizacija i rastvorljivost značajno utiču na apsorpciju lekova, distribuciju u različite organe, biotransformaciju i kinetiku enzimskih reakcija, kao i eliminacije iz organizma (ADME). S obzirom na značaj pK_a vrednosti, Američka Agencija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration*, FDA), zahteva poznavanje pK_a vrednosti novih, ali i već dostupnih lekova. U ovoj disertaciji su prvi put eksperimentalno određene obe pK_a vrednosti sartana, bez i u prisustvu micela, a teorijskom studijom je potvrđen redosled jonizacije za sistem preklopljenih protolitičkih ravnoteža.

Takođe, praktične pK_a vrednosti sartana, određene u smešama metanol – voda, imaju analitički značaj i mogu se primeniti u hromatografskim analizama sartana u kojima koristi mobilna faza koja sadrži metanol kao organski modifikator.

Rezultati ispitivanja rastvorljivosti irbesartana i losartana pokazali su da postoji značajna razlika u načinu interakcije ova dva strukturno veoma slična jedinjenja sa nejonskim micelama, naročito na pH 4,5 koja odgovara proksimalnom delu tankog creva gde se odvija apsorpcija najvećeg broja lekova nakon oralne primene. Ovakvi podaci mogu pomoći u objašnjenju razlika u biološkoj raspoloživosti i farmakokinetičkim profilima ispitanih sartana, kao i doprineti unapređenju postojećih farmaceutskih formulacija.

6. Provera originalnosti doktorske disertacije

Korišćenjem programa iThenticate u Univerzitetskoj biblioteci Svetozar Marković, Beograd, završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za Similarity index iznosi 10%, kao posledica podudarnosti ličnih imena, naziva institucija, naziva analita, reagenasa, izraza korišćenih u opisu metodologije i primenjenih instrumentalnih metoda i tehnika, kao i navođenja uobičajenih fraza korišćenih u opisu rezultata istraživanja.

U skladu sa tim, može se zaključiti da je priložena doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Maje Grujić originalno naučno delo.

7. Zaključak i predlog komisije

Na osnovu svega obrazloženog, može se zaključiti da je doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Maje Grujić urađena prema svim principima savremenog naučnog istraživanja i da prikazani rezultati predstavljaju značajan i originalan naučni doprinos za oblast Farmaceutska medicinska hemija i strukturna analiza.

Rezultati su publikovani u dva rada u časopisima od međunarodnog značaja, oba rada u istaknutom međunarodnom časopisu (M22), kao i u vidu dva saopštenja na međunarodnim skupovima štampanih u celini (M33).

Komisija u navedom sastavu pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju dipl. farm. Maje Grujić i predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

da prihvati ovaj Izveštaj i uputi Veću naučnih oblasti medicinskih nauka, radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom:

„Ispitivanje uticaja micela surfaktanata različitog naelektrisanja na protolitičke ravnoteže i rastvorljivost sartana“

Beograd 01.07.2020.

Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata dipl. farm. Maje Grujić

Dr sc. Gordana Popović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet (mentor)

Dr sc. Marija Popović Nikolić, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet (mentor)

Dr sc. Danica Agbaba, redovni profesor u penziji
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr sc. Živoslav Tešić, redovni profesor u penziji
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet