

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 24.09.2020. godine, broj odluke 35/263, imenovani smo za članove Komisije za podnošenje Izveštaja o ispunjenosti uslova za izbor kandidata dr Maje D. Marković, istraživača-saradnika Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu u naučno zvanje **NAUČNI SARADNIK**. Na osnovu pregleda i analize dostavljenog materijala i uvida u dosadašnji rad dr Maje Marković, a u skladu sa Zakonom o naučno-istraživačkoj delatnosti i Pravilnikom o postupku i načinu vrednovanja, i kvantitativnom iskazivanju naučno-istraživačkih rezultata istraživača, Komisija podnosi sledeći:

IZVEŠTAJ

1. BIOGRAFSKI PODACI

Maja D. Marković, doktor nauka – tehnološko inženjerstvo – hemijsko inženjerstvo, rođena je 12.04.1989. godine u Kragujevcu, gde je završila osnovnu školu i Prvu kragujevačku gimnaziju, prirodno-matematički smer, kao nosilac Vukove diplome. Osnovne akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo, studijsko područje Farmaceutsko inženjerstvo, upisala je školske 2008/2009. godine, a završila je u julu 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,29. Završni rad pod nazivom „Difuzija polifenola iz modifikovanih fosfolipidnih mikročestica” odbranila je na Katedri za hemijsko inženjerstvo sa ocenom 10. Tokom osnovnih studija, bila je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja tokom četiri godine. Za postignut izuzetan uspeh tokom osnovnih studija dobila je nagradu Tehnološko-metalurškog fakulteta „Panta S. Tutundžić” (2010/2011), (2011/2012), kao i nagradu Srpskog-hemijskog društva za ukupan uspeh na osnovnim studijama. Master akademske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2012/2013. godine, a završila 2013. godine na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo sa prosečnom ocenom 9,75. Master rad pod nazivom „Kinetika oslobađanja polifenola iz hidrogelova metakrilne kiseline modifikovanih kazeinom” odbranila je 2013. godine sa ocenom 10 i stekla zvanje Master inženjer tehnologije-master hemijski inženjer. Školske 2013/2014. godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo pod mentorstvom prof. dr Rade Pjanović i dr Vesne Panić. Ispite doktorskih studija predviđene planom i programom nastave, položila je sa ocenom 10. Član je Srpskog hemijskog društva.

Od aprila do novembra 2014. godine bila je na stručnoj praksi u firmi Herba svet d.o.o, Beograd, koja se bavi proizvodnjom dijetetskih kapi na biljnoj bazi i kapsula. Od novembra 2014. godine do jula 2018. godine bila je i stalno zaposlena u istoj firmi, na poziciji tehnologa. Bavila se standardizacijom biljnih kapi i kontrolom procesnih parametara i procesa proizvodnje biljnih kapi i kapsula i kontrolom procesa proizvodnje u skladu sa ISO 9001:2008 standardom i HCCP sistemom. Privredna komora Srbije i SGS, dodelili su joj diplomu za pohađanje seminara GMP - Dobra proizvođačka praksa (april 2016) koji je pohađala u cilju primene stečenog znanja na unapređenje procesa proizvodnje u firmi Herba svet.

Od oktobra 2015. godine Maja D. Marković je pored svog stalnog zaposlenja na poziciji tehnologa u firmi Herba svet d.o.o. bila uključena i u eksperimentalna istraživanja pod rukovodstvom dr Rade Pjanović, vanrednog profesora Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Vesne Panić, višeg naučnog saradnika Inovacionog centra Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Od 16. jula 2018. godine do 29. avgusta 2019. godine Maja D. Marković bila je zaposlena kao istraživač-pripravnik, a od 29. avgusta 2019. i kao istraživač-saradnik u Inovacionom centru Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, gde je i danas angažovana. Od jula 2018. godine do januara 2020, bila je angažovana u okviru projekta integralnih i interdisciplinarnih istraživanja iz oblasti poljoprivrede i hrane: „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenata hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti”, Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (broj projekta III 46010). Istovremeno, kandidatkinja je kroz svoja istraživanja ostvarila saradnju sa istraživačima koji su učestvovali u realizaciji projekta osnovnih istraživanja Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja: „Sinteza i karakterizacija novih funkcionalnih polimera i polimernih nanokompozita“ (broj projekta OI-172062), što je rezultovalo i objavljivanjem zajedničkih radova u međunarodnim časopisima. Doktorsku disertaciju pod nazivom „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“ odbranila je 11.09.2020. i stekla zvanje doktor nauka – tehnološko inženjerstvo – hemijsko inženjerstvo.

2. NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD

Dr Maja Marković se u toku dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada bavila sistemima na bazi hidrofilnih polimera za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci. Doktorska disertacija kao i radovi koji su do sada iz nje proizašli, odnose se na dobijanje, karakterizaciju i primenu polimernih nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma za inkapsulaciju i ciljano oslobađanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci. Sistemi za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci predstavljaju istraživačku oblast koja se intezivno razvija već pet decenija. Niz prednosti koje ovi sistemi nude kao i velike mogućnosti za njihov razvoj, podešavanje funkcionalnosti i mesta dejstva, razlog su za veliko interesovanje i naučne i stručne zajednice. Sistemi koji imaju veliki potencijal za primenu u kontrolisanom i ciljanom otpuštanju aktivnih supstanci su na bazi polimernih nosača u formi trodimenzionalnih mreža - hidrogelova. Ovi materijali se odlikuju jedinstvenim svojstvom da mogu da prepoznaju stimulans iz spoljašnje sredine (promena pH vrednosti, temperature, jonske jačine, prisustvo nekog molekula i sl.) i na njega reaguju promenom nekog svog svojstva. Hidrogelovi na bazi poli(metakrilne kiseline) predstavljaju jednu od intenzivno ispitivanih pH-osetljivih grupa hidrogelova, dokazano su biokompatibilni i netoksični, sa velikim brojem jonogenih karboksilnih grupa. Interesantni su za primenu kod sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci, kod tretmana oštećenja kože, u inženjerstvu tkiva.

Poseban izazov u razvoju sistema za kontrolisano i ciljano otpuštanje aktivnih supstanci predstavlja transport slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci. Iako su se hidrogelovi na bazi poli(metakrilne kiseline) pokazali odličnim nosačima hidrofilnih aktivnih supstanci, ograničenje primene ovih materijala u sistemima za kontrolisano otpuštanje slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci posledica je izrazito hidrofilne prirode

poli(metakrilne kiseline). Doktorska disertacija Maje D. Marković, kao i radovi koji su iz nje proistekli imaju savremenu tematiku koja se odnosi na razvoj nosača na bazi poli(metakrilne kiseline) za inkapsulaciju, kontrolisano i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci. Kako bi se omogućilo vezivanje i transport slabo vodorastvorne aktivne supstance neophodno je prethodno izvršiti modifikaciju ovog materijala. U te svrhe pribegava se izmenama u strukturi samog hidrogela, pri čemu se najčešće dodaju amfifilne supstance, kao što su proteini ili fosfolipidne nanočestice. Kandidatkinja Maja Marković razvila je postupak izmene u strukturi poli(metakrilne kiseline) amfifilnim kazeinom koji je omogućio vezivanje slabo vodorastvorne aktivne supstance - kofeina, za nosač. Dobijeni nosač pokazao se kao materijal velikog potencijala za ciljano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance u uslovima koji su simulirali intestinalni trakt čoveka. Takođe je dodatkom fosfolipidnih nanočestica – lipozoma u nosač, postignuta dodatna kontrola brzine otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance bez naglog oslobađanja aktivne supstance („burst effect”), koje može biti farmakološki opasno i ekonomski neefikasno. Kandidatkinja je izvela detaljna ispitivanja uticaja promene nekog od parametara sinteze, kao i promene pH vrednosti spoljašnje sredine na interakcije između komponenti nosača, na morfologiju nosača, proces bubrenja nosača i proces oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Rezultati proistekli iz istraživanja Maje Marković pružaju značajne informacije o načinu modifikovanja nosača na bazi hidrofilnog hidrogela za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje slabo vodorastvorne aktivne supstance čime se prevazilazi ograničenje ovih materijala za upotrebu u sistemima za kontrolisano otpuštanje. Utvrđivanjem tipa interakcija koje su se uspostavile između komponenti nosača, dobijena je kompletnija slika o načinu otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Utvrđivanjem na koji se način menjaju karakteristike nosača sa promenom nekog od parametara sinteze, kao i promenom pH vrednosti sredine u kojoj se slabo vodorastvorna aktivna supstanca oslobađa, omogućeno je podešavanje osobina nosača i dobijanje nosača sa optimalnim osobinama za postizanje željene kinetike oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance. Poseban doprinos istraživanja Maje Marković ogleda se u detaljnoj analizi kinetike oslobađanja slabo vodorastvorne aktivne supstance i razumevanju mehanizma njenog oslobađanja, čime je dobijena dobra osnova za istraživanje primene ovih nosača u *in vivo* uslovima. Takođe, značajnost istraživanja Maje Marković odnosi se na mogućnost podešavanja karakteristika nosača promenom nekog od parametara sinteze i dobijanja nosača sa optimalnim osobinama potrebnim za željenu kinetiku otpuštanja slabo vodorastvorne aktivne supstance na željenom mestu u organizmu čoveka.

Istraživanja kandidatkinje su dakle dala kompletnu sliku o ponašanju hidrofilnog hidrogela za upotrebu u ciljanom otpuštanju slabo vodorastvorne aktivne supstance: bubrenju ovog nosača i oslobađanju slabo vodorastvorne aktivne supstance (kao što je kofein) u simuliranom gastrointestinalnom traktu čoveka i ovim istraživanjima je učinjen iskorak u ciljanom oslobađanju slabo vodorastvorne aktivne supstance. Dobijeni rezultati takođe se mogu koristiti kao osnova i smernice za uspešno prevazilaženje neželjnih efekata koji se javljaju kod upotrebe kofeina. Poznato je da se kofein koristi kao psihoaktivna supstanca koja poboljšava kognitivne sposobnosti i otklanja umor. Međutim, posle 5h od trenutka konzumiranja kofeina, čovek može da oseća naglu stimulaciju nervnog sistema koja je praćena osećajem iscrpljenosti. Razvijeni sistemi u okviru istraživanja Maje Marković bi mogli da „maskiraju” gorki ukus kofeina i omogućće produženo i kontrolisano otpuštanje kofeina i tako spreče naglu stimulaciju nervnog sistema. Čovekova creva imaju najveću površinu za apsorpciju aktivne supstance. Zid creva je permeabilniji u odnosu na zid želuca, pa omogućavaju relativno brzu distribuciju aktivne supstance iz creva do sistemske cirkulacije. Dakle, sistemi razvijeni u okviru istraživanja Maje Marković bi mogli da se koriste za

produženo i ciljano oslobađanje kofeina u crevima u kojima bi njegova apsorpcija bila najveća, a istovremeno bi se sprečili neželjni efekti koji se javljaju kod upotrebe kofeina.

Pored tematike iz koje direktno proizilazi doktorska disertacija, dr Maja Marković se trenutno bavi istraživanjima koja su vezana za sisteme na bazi poli(metakrilne kiseline) i kazeina za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje piridonske azo boje sa potencijalnom upotrebom u tretmanu leukemije.

Na osnovu objavljenih radova, može se zaključiti da se kandidatkinjina istraživanja uklapaju u svetske trendove i ukazuju na značaj i aktuelnost proučavane problematike.

Sprovodeći inovativna istraživanja u toku svog rada, dr Maja Marković, pokazala je visok stepen stručnosti i samostalnosti u izvođenju eksperimenata kroz modifikaciju postojećih metoda i uvođenje novih, kao i kroz analizu i način prikazivanja rezultata. Rezultati koje je dr Maja Marković ostvarila značajno su doprineli realizaciji i kvalitetu naučno-istraživačkog projekta u kojem je učestvovala, čime je kandidatkinja i potvrdila svoju veliku istraživačku kompetentnost. Dr Maja Marković je rezultate svog istraživanja potvrdila objavljivanjem 6 bibliografskih jedinica i odbranom doktorske disertacije.

U dosadašnjem radu dr Maja D. Marković je kao autor objavila 3 (tri) rada u međunarodnim časopisima (jedan M21 i dva M22), 2 (dva) saopštenja na međunarodnim skupovima (dva M33), i 1 (jedno) saopštenje nacionalnog značaja (jedan M64).

3. NAUČNA KOMPETENTNOST

3.1. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI NAUČNI RADOVI I DRUGI VIDOVI ANGAŽOVANJA U NAUČNO-ISTRAŽIVAČKOM I STRUČNOM RADU

3.1.1. Naučni radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M20)

*Radovi objavljeni u vrhunskim časopisima međunarodnog značaja (M21)

M21.1. Maja D. Markovic, Pavle M. Spasojevic, Sanja I. Seslija, Ivanka G. Popovic, Djordje N. Veljovic, Rada V. Pjanovic, Vesna V. Panic, Casein-poly(methacrylic acid) hybrid soft networks with easy tunable properties, (2019) European Polymer Journal, 113, pp. 276-288, DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065
IF(2019) = 3.862, ISSN 0014-3057

* Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)

M22.1. Maja D. Markovic, Vesna V. Panic, Sanja I. Seslija, Ana D. Milivojevic, Pavle M. Spasojevic, Nevenka M. Boskovic
encapsulation and targeted delivery of poorly water soluble substance (2020)
Polymer Engineering & Science, 60 (8), pp. 2008-2022
DOI:10.1002/pen.25448
IF(2019) = 1.917, ISSN 0032-3888

-Vragolovic

M22.2. Maja D. Markovic, Vesna V. Panic, Sanja I. Seslija, Pavle M. Spasojevic, Vukasin Dj. Ugrinovic, Nevenka M. Boskovic-Vragolovic, Rada V. Pjanovic, Modification of hydrophilic polymer network to design a carrier for a poorly water-soluble substance, (2020) Polymer Engineering & Science,

3.1.2. Zbornici međunarodnih naučnih skupova (M30)

*** Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini (M33)**

M33.1. Maja Marković, Vesna Panić, Sanja Šešlija, Pavle Spasojević, Vukašin Ugrinović, Nevenka Bošković-Vragolović, Rada Pjanović, Soft polymeric networks based on poly(methacrylic acid), itaconic acid, casein and liposomes for targeted delivery and controlled release of poorly water soluble active substance, 6th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering IcETRAN 2019, Silver Lake, Serbia (2019), Proceedings of papers, pp. 665-670, ISBN 978-86-7466-785-9

M33.2. Maja D. MARKOVIC, Vesna V. PANIC, Sanja I. SESLIJA, Rada V. PJANOVIC, pH-sensitive hydrogels based on poly(methacrylic acid), casein and liposomes for targeted delivery of poorly water-soluble active substances, The 33rd International Congress on Processing Industry, Belgrade, Serbia (2020), ISBN broj je u fazi dodele, program Konferencije dostupan je na: <http://smeits.rs/?file=00467>, a u Prilogu je data i kopija Zbornika rezimea rada pisanog za ovu konferenciju

3.1.3. Predavanja po pozivu na skupovima nacionalnog značaja (M60)

*** Saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u izvodu (M64)**

M64.1. Maja D. Markovic, Sanja I. Seslija, Vesna V. Panic, Rada V. Pjanovic, Three dimensional polymeric networks based on poly(methacrylic acid) and protein for targeted delivery of poorly water-soluble drugs, 7 th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, (2019), Book of Abstracts, pp. 134, ISBN 978-86-7132-076-4

3.1.4. Magistarske i doktorske teze (M70)

*** Odbranjena doktorska disertacija (M71)**

Maja D. Marković, „Kinetika oslobađanja slabo vodorastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma“, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, 11. septembar 2020.

3.2. NAUČNA SARADNJA I SARADNJA SA PRIVREDOM

***Učešće u projektima finansiranim od strane nadležnog Ministarstva**

Projekat integralnih i interdisciplinarnih istraživanja III 46010 (2018-2020): „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnologija za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih komponenata hrane u cilju povećanja njene konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti”, Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije

4. ANALIZA RADOVA

Istraživanja na polju razvoja sistema za ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci dr Maja Marković je započela sintezom i karakterizacijom trodimenzionalnih polimernih mreža - hidrogelova na bazi metakrilne kiseline (MAA), kazeina i lipozoma. U toku ovih istraživanja primećeno je da je kontrolisanom i vođenom sintezom moguće dobiti veoma različite arhitekture kombinujući polielektrolit poli(metakrilnu kiselinu) (PMAA) i protein - kazein promenom samo jednog reakcionog parametra koji značajno utiče na formu kazeina, a samim tim i na svojstva dobijenih materijala (ponašanje pri bubrenja, mehanika, morfologija itd.). Rad M21.1. bavi se detaljnim uticajem stepena neutralizacije metakrilne kiseline, koncentracije kazeina i umreživača na svojstva hibridnih PMAA/kazein hidrogelova. Utvrđeno je pritom da različite interakcije između komponenti vode različitim formama makromolekula kazeina, od stabilnih micela do otvorenih lanaca, što rezultira različitim strukturama i svojstvima dobijenih hibridnih mreža. Tako je ispitivanje ponašanja pri bubrenju pokazalo promene ravnotežnih stepena bubrenja (SDeq) od 1,6 do 176 pri promeni samo stepena neutralizacije metakrilne kiseline od 0 do 100%. Morfologije ova dva granična uzorka se drastično razlikuju: u prvom slučaju je micelizacija kazeina dominantna, dok je u drugom TEM mikroskopija pokazala njihovo potpuno odsustvo. DMA analiza uzoraka sa različitim stepenom neutralizacije i koncentracije umreživača pratila je promenu SDeq: veći SDeq, slabija hibridna mreža. Promena koncentracije kazeina u opsegu 1-30 mas% imala je složeniji efekat na ispitivana svojstva. Uzorak sa 5 mas% kazeina pokazao je najbolja mehanička svojstva u nabubrelom stanju, uz izuzetno visok ravnotežni stepen bubrenja (SDeq = 240). U ovom radu je pokazano da opisane hibridne mreže kao i mogućnost jednostavnog podešavanja njihovih performansi mogu da nađu primenu na polju biomedicine i farmacije, gde bi se podešavanjem istog parametra (koncentracije kazeina) istovremeno regulisalo bubrenje (a time i kinetika otpuštanja) i količina imobilisane aktivne supstance.

Kandidatkinja je nastavila razvoj ovih sistema zato što je pokazano da se dodatkom amfifilne supstance kazeina mogu inkapsulirati aktivne supstance male rastvorljivosti. Kako bi se ispitala mogućnost zamene dela MAA itakonskom kiselinom (IA), koja se dobija iz bioobnovljivih izvora i poseduje dve karboksilne grupe, pa tako povećava funkcionalnost mreže nosača, sintetisana je i karakterisana serija uzoraka sa IA, u koje je inkapsuliran slabo vodorastvoran model lek – kofein. Rad M33.1. se upravo bavi sintezom, karakterizacijom, analizom procesa bubrenja ovih sistema i procesa otpuštanja kofeina iz njih, u dve sredine različitih pH vrednosti, koje su simulirale pH sredinu u gastrointestinalnom traktu čoveka. U ovom radu ispitan je uticaj promene koncentracije kofeina, kao i prisustvo fosfolipidnih nanočestica – lipozoma na uspostavljene interakcije između komponenti sistema, strukturu ovih sistema, njihov proces bubrenja, kao i proces otpuštanja kofeina. Lipozomi su dodati u cilju sprečavanja naglog oslobađanja inkapsuliranog slabo vodorastvornog model leka – kofeina. Takođe, u ovom radu primenjen je i Kopcha model na podatke dobijene praćenjem otpuštanja kofeina, kako bi se analizirala kinetika otpuštanja kofeina. Pokazano je da prisustvo IA u sistemima utiče na morfologiju ovih sistema, da utiče na povećanje vrednosti ravnotežnih stepena bubrenja i na povećanje brzine otpuštanja slabovodorastvorne supstance.

Nakon izbora u zvanje istraživač saradnik dr Maja Marković se posvećuje daljem razvoju sistema na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i lipozoma. U radu M64.1. ispitana je promena stepena neutralizacije MAA na interakcije između komponenti sistema na bazi PMAA i kazeina, morfologiju ovih sistema i njihovo bubrenje, kao i uticaj na kinetiku otpuštanja kofeina iz ovih sistema u dve sredine koje su simulirale pH sredine u gornjem i donjem delu gastrointestinalnog trakta čoveka. Pokazano je da sa povećanjem stepena neutralizacije MAA dolazi do disocijacije

većeg broja micela kazeina, što se odražava i na morfologiju ovih sistema. Takođe, stepeni bubrenja rastu i kao posledica toga dolazi do bržeg oslobađanja kofeina. Pokazano je da se dobijeni sistemi mogu koristiti za ciljano otpuštanje kofeina, jer su vrednosti otpuštenih koncentracija kofeina u sredini koja je simulirala pH sredinu u crevima čoveka, znatno više od vrednosti otpuštenih koncentracija kofeina u sredini koja je simulirala želudac čoveka.

U okviru svojih daljih istraživanja, koje je rezultovalo radom M22.2., kandidatkinja se bavila ispitivanjem uticaja promene nekog od parametara sinteze (stepena neutralizacije MAA, koncentracije kofeina, prisustvo/odsustvo lipozoma) na strukturu sistema na bazi PMAA i kazeina, njihovo bubrenje i kinetiku otpuštanja kofeina. Takođe je izvela detaljnu analizu kinetike otpuštanja kofeina, primenom više matematičkih modela. Pokazano je da se dobijeni sistemi mogu koristiti za ciljano otpuštanje slabo vodorastvrne aktivne supstance, kao i to da se jednostavnim podešavanjem nekog od parametara sinteze mogu fino podešavati svojstva ispitivanih sistema i način oslobađanja slabo vodorastvrne aktivne supstance. U radu M33.2. pokazano je da oblik lipozomne suspenzije takođe utiče na proces otpuštanja inkapsulirane slabo vodorastvrne aktivne supstance – kofeina. U ovom radu je prikazana nova strategija za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje kofeina bez „burst effect”. Sintetisani su hidrofilni nosači na bazi poli(metakrilne kiseline), kazeina i centrifugiranih lipozomima sa inkapsuliranim kofeinom. Kofein je inkapsuliran u lipozome koji su zatim inkorporirani u mrežu nosača tokom sinteze nosača. Analiziran je uticaj morfologije nosača i interakcija koje su se uspostavile između njegovih komponenti na kinetiku otpuštanja kofeina. Zatim je analiziran uticaj stepen neutralizacije metakrilne kiseline na bubrenje nosača i otpuštanje kofeina u dve sredine različitih pH vrednosti koje su simulirale pH sredinu u gastrointestinalnom traktu čoveka. Pokazano je da se centrifugiranjem lipozomne suspenzije sprečava mogući prolazak lipozomnih čestica kroz pore nosača tokom procesa bubrenja, čime se postiže bolja kontrola otpuštanja kofeina.

Dobijeni sistemi imaju veliki potencijal za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje slabo vodorastvrne aktivne supstance, pa su kandidatkinjina istraživanja bila dalje usmerena na ispitivanje mogućnosti inkapsulacije koncentracija kofeina koje su znatno više od njegove maksimalne rastvorljivosti i njihovog ciljanog otpuštanja. U radu M22.1. kandidatkinja je to i postigla: dodatkom nikotin-amida koji sa kofeinom gradi stabilni kompleks, omogućeno je da se kofein inkapsulira u koncentracijama i do pet puta višim od njegove maksimalne rastvorljivosti. Kofein je u ovim koncentracijama inkapsuliran u lipozome, koji su zatim inkorporirani u sistem na bazi PMAA i kazeina. U ovom radu je prikazana sinteza, karakterizacija i proces bubrenja ovih sistema, kao i otpuštanje kofeina i otpuštanje nikotin-amida u sredinama koje su simulirale put nosača kroz gastrointestinalni trakt. Pokazano je da se dobijeni sistemi mogu koristiti za ciljano otpuštanje slabo vodorastvrne aktivne supstance inkapsulirane u koncentracijama znatno višim od njene maksimalne rastvorljivosti, bez naglog oslobađanja ove supstance na mestu delovanja. Ovim radom su date osnove i smernice za dalji razvoj sistema za ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih aktivnih supstanci, kao i *in vivo* primenu ovih sistema.

5. CITIRANOST RADOVA

Ukupna citiranost radova dr Maje Marković iznosi 2 (autocitati) izvor Scopus (Scopus ID 57205658185), septembar 2020. Citiran je rad:

Maja D. Markovic, Pavle M. Spasojevic, Sanja I. Seslija, Ivanka G. Popovic, Djordje N. Veljovic, Rada V. Pjanovic, Vesna V. Panic, Casein-poly(methacrylic acid) hybrid soft

networks with easy tunable properties, (2019) European Polymer Journal, 113, pp. 276-288, DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.01.065
IF(2019) = 3.862, ISSN 0014-3057 (2 citata)

1. Maja D. Markovic, Vesna V. Panic, Sanja I. Seslija, Ana D. Milivojevic, Pavle M. Spasojevic, Nevenka M. Boskovic
encapsulation and targeted delivery of poorly water
Polymer Engineering & Science,
DOI:10.1002/pen.25448
IF(2019) = 1.917, ISSN 0032-3888
2. Maja D. Markovic, Vesna V. Panic, Sanja I. Seslija, Pavle M. Spasojevic, Vukasin Dj. Ugrinovic, Nevenka M. Boskovic-Vragolovic, Rada V. Pjanovic, Modification of hydrophilic polymer network to design a carrier for a poorly water-soluble substance, (2020) Polymer Engineering & Science,
DOI:10.1002/pen.25487
IF(2019) = 1.917, ISSN 0032-3888

-Vragolovic
-soluble act

6. ELEMENTI ZA KVALITATIVNU OCENU NAUČNOG DOPRINOSA KANDIDATA I MINIMALNI KVANTITATIVNI ZAHTEVI ZA STICANJE NAUČNOG ZVANJA NAUČNI SARADNIK

6.1. Pokazatelji uspeha u naučnom radu

- Dr Maja Marković je učestvovala na istraživanjima u okviru domaćeg naučnoistraživačkog projekta (III 46010).
- Autor je 3 (tri) naučna rada objavljena u međunarodnim časopisima, 2 (dva) saopštenja sa međunarodnih skupova štampanih u celini, kao i 1 (jednog) saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampanog u izvodu.
- Kandidatkinja je odbranila doktorsku disertaciju (M71).
- Tokom izrade doktorske disertacije kandidatkinja je pokazala visok stepen samostalnosti, kreativnosti i odgovornosti.
- Aktivno učestvuje na međunarodnim i domaćim konferencijama.
- Bila je i deo organizacionog odbora međunarodne konferencije 2019. (https://etran.rs/2019/Proceedings_IcETran_ETran_2019.pdf).
- Recenzirala je 24.08.2020. rad PES-20-0622 na poziv Editora međunarodnog časopisa Polymer Engineering & Science (IF(2019) = 1.917, ISSN 0032-3888)). Verifikacija ove recenzije od strane navedenog časopisa dostupna je na: <https://publons.com/researcher/3870377/maja-markovic/>, a Editorov mail dat je u Prilogu.

6.2. Razvoj uslova za naučni rad, obrazovanje i formiranje naučnih kadrova

Dr Maja Marković je učestvovala u osmišljavanju, tumačenju i sređivanju rezultata i pisanju dva završna rada, tri master rada i jednog master rada koji je u procesu izrade (zahvalnice date u Prilogu).

6.3. Kvalitet naučnih rezultata

6.3.1. Uticajnost, pozitivna citiranost, ugled i uticajnost publikacija u kojima su kandidatovi radovi objavljeni

Dr Maja Marković je u svom dosadašnjem naučno-istraživačkom radu kao autor objavila, 3 rada u međunarodnim časopisima ranga M20 (1 rad u međunarodnom časopisu ranga M21 i 2 rada u časopisima ranga M22). Pored toga kandidat ima 2 saopštenja na međunarodnim skupovima štampanim u celini kategorije M33 i 1 saopštenje na domaćem skupu štampano u izvodu kategorije M64. Radovi su do sada citirani u naučnoj periodici 2 puta (autocitati).

6.3.2. Efektivan broj radova i broj radova normiran na osnovu broja koautora, ukupan broj kandidatovih radova, udeo samostalnih i koautorskih radova u njemu, kandidatov doprinos u koautorskim radovima

Dr Maja Marković je u svom dosadašnjem naučno-istraživačkom radu publikovala 6 bibliografskih jedinica i to: 3 naučna rada i 2 saopštenja na međunarodnom nivou i 1 saopštenje na nacionalnom nivou. Prosečan broj autora po radu za ukupno navedenu bibliografiju iznosi 6. Kandidatkinja je na svim bibliografskim jedinicama bila prvi autor. Takođe, u 5 od 6 bibliografskih jedinica bila je koresponding autor. Multidisciplinarni značaj, inovativnost i savremenost tema koje izučava dr Maja Marković uslovili su objavljivanje radova u uticajnim časopisima međunarodnog značaja.

6.3.3. Stepen samostalnosti u naučnoistraživačkom radu i uloga u realizaciji radova u naučnim centrima u zemlji i inostranstvu

Dr Maja Marković je tokom dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada pokazala visok stepen samostalnosti i kreativnosti u osmišljavanju ideja i realizaciji eksperimenata, obradi i tumačenju rezultata i pisanju naučnih radova. Radovi se odnose na ispitivanje sistema za inkapsulaciju i ciljano otpuštanje slabo vodorastvornih i vodonerastvornih aktivnih supstanci iz nosača na bazi hidrofilnih hidrogelova poli(metakrilne kiseline) modifikovanih amfifilnim supstancama proteinom – kazeinom i fosfolipidnim nanočesticama - lipozomima. Rezultate svojih istraživanja je sistematski analizirala i publikovala u uticajnim međunarodnim časopisima. Sumarni prikaz dosadašnje naučno-istraživačke aktivnosti dr Maje Marković dat je u Tabeli 1.

Tabela 1. Sumarni prikaz dosadašnje naučno-istraživačke aktivnosti

Kategorija rada	Koeficijent kategorije	Broj radova u kategoriji		Zbir	
		Ukupno	Posle izbora	Ukupno	Posle izbora
Rad u međunarodnom časopisu, M21	8	1	-	8	-
Rad u istaknutom međunarodnom časopisu, M22	5	2	2	10	10
Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u celini, M33	1	2	1	2	1
Saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u izvodu, M64	0,2	1	1	0,2	0,2
Odbranjena doktorska disertacija, M71	6	1	1	6	6
UKUPAN KOEFICIJENT				26,2	17,2

Uslov za izbor u zvanje naučni saradnik za tehničko-tehnološke i biotehničke nauke, koje propisuje Pravilnik o postupku i načinu vrednovanja, i kvantitativnom iskazivanju naučnoistraživačkih rezultata istraživača, je da kandidat ima ukupno najmanje 16 poena koji treba da pripadaju sledećim kategorijama:

Minimalni kvantitativni zahtevi za sticanje zvanja naučni saradnik	Minimalno potrebno	Ostvareno
Ukupno	16	17,2
M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42+M51+M80+M90+M100	9	11
M21+M22+M23	5	10

Na osnovu prikazanog, zaključujemo da rezultati kandidata ispunjavaju potrebne kvantitativne uslove za predloženo zvanje propisane Pravilnikom o postupku i načinu vrednovanja naučnoistraživačkih rezultata.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu detaljne analize dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada i ostvarenih rezultata dr Maje Marković, Komisija smatra da kandidatkinja ispunjava sve potrebne uslove za izbor u zvanje naučni saradnik i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da ovaj izveštaj prihvati i isti prosledi odgovarajućoj komisiji Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na konačno usvajanje.

U Beogradu, 30.09.2020.godine

ČLANOVI KOMISIJE:

Dr Rada Pjanović, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu,
Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nevenka Bošković-Vragolović, redovni profesor Univerziteta u Beogradu,
Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Pavle Spasojević, vanredni profesor Univerziteta u Kragujevcu,
Fakultet tehničkih nauka u Čačku

Dr Vesna Panić, viši naučni saradnik Univerziteta u Beogradu,
Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta

Dr Sanja Šešlija, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu,
Institut za Hemiju, tehnologiju i metalurgiju

PRILOG

1. Kopija Zbornika rezimea rada M33.2. pisanog za međunarodnu konferenciju *The 33rd International Congress on Processing Industry*
2. Mail sekretara skupa *The 33rd International Congress on Processing Industry* o prihvatanju rada M33.2.
3. Zahvalnice Završnih i Master radova
4. Mail editora časopisa Polymer Engineering & Science koji potvrđuje kandidatkinjino recenziranje rada PES-20-0622