

**Наставно-научном већу
Природно-математичког факултета
у Крагујевцу**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО; 28.09.2010.		
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ/ВРЕДНОСТ
03	790/61-1	- -

Предмет: Извештај о подобности теме дисертације

На седници Наставно-научног већа ПМФ-а у Крагујевцу одржаној 23. 06. 2010. године одлуком број 03-560/9 од 17. 06. 2010. године одређени смо у Комисију која треба да поднесе Извештај о оцени теме „Оптимизација и валидација течно-хроматографске методе за одређивање флаванона и њихових деривата у фармацеутским формулацијама и храни“ докторске дисертације кандидата Андрије Ћирића истраживача-приправника у Институту за хемију ПМФ-а у Крагујевцу.

На основу приложене и прикупљене документације, а у складу са члановима 30 и 128 Закона о високом школству, чл. 44 - 48 Статута Универзитета у Крагујевцу, и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Биографија

Кандидат Андрија Ћирић рођен је у Краљеву 1981. године где је завршио основну школу и Гимназију. На Природно-математички факултет у Крагујевцу уписао се 2000. године и исти завршио 2006. године са просечном оценом 8,45. Тренутно је студент докторских академских студија на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, група Хемија, модул Аналитичка хемија. Кандидат је изабран у звање истраживача-приправника на Природно-математичком факултету у Крагујевцу 2007. године и држао је вежбе из Квалитативне хемијске анализе, Аналитичке хемије 1, Квантитативне хемијске анализе, Аналитичке хемије 2 и 3 и Аналитичке хемије за студенте Екологије. У школској 2009/2010 добио је BASILEUS стипендију у трајању од 10 месеци за истраживачки рад на Факултету за хемију у хемијску технологију, Универзитета у Љубљани, Словенија.

2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Предложени радни наслов докторске дисертације је „Оптимизација и валидација течно-хроматографске методе за одређивање флаванона и њихових деривата у фармацеутским формулацијама и храни“. Дисертација има за предмет развој и разраду нових метода високо ефективне течне хроматографије за одређивање рутина, морина, хесперидина и хесперетина у храни и хуманом серуму као и деривата флаванона – хинолона моксифлоксаница и његових деградационих производа у хуманом серуму и

фармацеутским формулацијама. Развијене методе биће валидиране са циљем коришћења као стандардних фармакопејских метода.

3. Подобност кандидата

Андрија Ћирић дипл. хем. активно се бави научним истраживањима у подручју аналитичке хемије биолошки активних супстанци а посебно примене течно-хроматографских метода за одређивање лекова и помоћних лековитих супстанци у различитим узорцима. Кандидат је студент III године докторских академских студија на групи Хемија, модул Аналитичка хемија. Средња оцена на студијама је 9,33.

У току израде докторске дисертације кандидат је објавио следеће радове и саопштења:

Радови у међународним часописима:

1. Andrija Ćirić, Ratomir Jelić, Ljubinka Joksović, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Djurdjević, "Determination of moxifloxacin in human plasma by derivative UV spectrophotometry in a micellar medium", Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy, Vol. 52 No. 6, (2007) 344-351, IF = 0,42 (M23), ISSN = 1205-6685.
2. Predrag Djurdjević, Andrija Ćirić, Aleksandra Djurdjević, Milena Jelikić-Stankov, Optimization of separation and determination of synthesis-related impurities of moxifloxacin by RP-HPLC", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 50 No. 2, (2009) 117-126, IF = 2,629 (M21), ISSN = 0731-7085.
3. Leposava Pavun, Daniela Đikanović, Predrag Đurđević, Milena Jelikić-Stankov, Dušan Malešev, Andrija Ćirić, "Spectrofluorimetric and HPLC Determination of Morin in Human Serum", Acta Chimica Slovenica, Vol. 56 No. 4, (2009) 967-972, IF = 0,841 (M22), ISSN = 1318-0207.

Саопштења:

1. Andrija Ćirić, Aleksandra Djurdjević, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Djurdjević, "Optimization of hplc determination of degradation products of moxifloxacin in its pharmaceutical formulations", XIX International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 8 - 12 June 2008, Gdansk, Poland.
2. Andrija Ćirić, Ivan Lazarević, Ratomir Jelić, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Đurđević, „Speciation in aluminium(III) – fluoroquinolone family members solutions", XV Euroanalysis, 6 - 10 September 2009, Innsbruck, Austria.
3. Andrija Ćirić, Predrag Đurđević, Helena Prosen, "Matrix Effect on Determination of Some Flavanoids in Real Samples by LC-UV and LC-MC/MS Method", 17th Young Investigators Seminar on Analytical Chemistry, June 29 – July 1 2010, Venice, Italy.

4. Преглед стања у подручју истраживања:

Флавоноиди су велика група природних фенолских једињења који се углавном јављају у биљкама. Они се у организам уносе путем хране (воћа и поврћа) и пића (углавном вина и чајева). Према хемијској структури деле се на флавоне, флаваноле, флаваноне, халконе и антоцијанине. Ове супстанце су биолошки активне и испољавају антиинфламаторно, антиоксидативно, антиалергијско, анти тромболитичко, анти вирусно, анти канцерогено, хепатопротективно и кардиопротективно дејство. Осим тога неки антибактеријски агенси могу се сматрати аналогама флаванона и синтетизовани су у циљу појачавања антимикробног дејства флаванона. У ту групу спадају хинолони који су антимикробни агенси јаког дејства на уринарне и респираторне инфекције. Имајући на уму велику распрострањеност и значајну биолошку активност ових супстанци, развијене су различите методе за њихово одређивање, како у храни тако и у фармацеутским формулацијама и помоћним лековитим средствима. Развијене су UV-Vis спектрофотометријске методе, адсорптивна стрипинг волтаметрија, HPLC и LC-MS методе. Већина развијених метода захтева сложен поступак припреме узорка за анализу. Циљ овог рада јесте развој што једноставније методе за одређивање неких флаванона и хинолона у храни и хуманом серуму које би могле да се користе као стандардне фармакопејске методе. Флаванони који су одабрани у овим истраживањима су рутин, морин, хесперидин и хесперетин, а хинолонски антибиотик је моксифлоксацин са повезаним супстанцама: 1-циклопропил-7-[(S,S)-2,8-диазабицикло-[4.3.0]-нон-8-ил]-6,8-дифлуоро-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин карбоксилна киселина, 1-циклопропил-7-[(S,S)-2,8-диазабицикло-[4.3.0]-нон-8-ил]-6,8-диметокси-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин карбоксилна киселина, 1-циклопропил-7-[(S,S)-2,8-диазабицикло-[4.3.0]-нон-8-ил]-8-флуоро-6-метокси-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин карбоксилна киселина, и 1-циклопропил-7-[(S,S)-2,8-диазабицикло-[4.3.0]-нон-8-ил]-8-етокси-6-флуоро-1,4-дихидро-4-оксо-3-хинолин карбоксилна киселина.

Наведени флаванони имају антислободнорадикалско дејство, снижавају ниво липида у крви, а у облику помоћних средстава користе се за појачање микроциркулације, лечење венских улцерација, лечење венске инфизијенције, хемороида и превенције постоперационог емболизма. Моксифлоксацин се користи као системски лек за уринарне и респираторне инфекције, а у новије време и као лек против *Helicobacter pylori*.

Узорци хране и серума су најкомплекснији аналитички узорци. Одређивање анализата у оваквим узорцима захтева дуготрајну припрему и према досадашњим литературним подацима, екстракцију анализата. Стога већина досадашњих метода није погодна за рутинска одређивања, а због сложености анализата није ни валидирана за фармакопејску стандардну методу.

5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ истраживања имајући у виду значај испитиваних система јесте разрада поступака високо-ефективне течне хроматографије за одређивање рутина, морина, хесперидина и хесперетина у поморанци, броколију и семену хељде, моксифлоксацина и његових деградационих производа у серуму и фармацеутским формулацијама. За разлику

од досадашњих истраживања, садашња истраживања треба да доведу до поједностављене припреме узорка и заобилажења процеса екстракције анализата. У том циљу такође ће се свестрано испитати могућност статистичке оптимизације предложених метода.

6. Веза са досадашњим истраживањима

Флаванони и флаурохинолони до сада су одређивани течно-хроматографским, масено спектрометријским, електрохемијским и спектрофотометријским методама, при чему су узорци припремани класичним методама, разарањем узорка, мокром дигестијом и течно-течном екстракцијом анализата. Статистичка оптимизација метода није вршена.

7. Методе истраживања

Користиће се високо-ефективна течна хроматографија са UV, флуоресцентном и масеном детекцијом, спектрофотометријске и спектрофлуориметријске методе. Метода ће бити оптимизована коришћењем експерименталног дизајна и симулационим софтвером.

8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати наведене дисертације треба да омогуће анализу узорака хране, фармацеутских дозираних облика и хуманог серума без сложене припреме узорка и без екстракције анализата. Развијене методе треба да се у највећој мери заснивају на директној анализи узорка или његовој минималној припреми. Осим тога оптимизована метода треба да омогући вишу осетљивост, нижу границу детекције и скраћење времена извођења анализе.

9. Оквирни садржај дисертације

Докторска дисертација „Оптимизација и валидација течно-хроматографске методе за одређивање флаванона и њихових деривата у фармацеутским формулацијама и храни“ биће изложена у облику следећих поглавља и подпоглавља:

1. Увод
2. Општи део
 - 2.1. Флавоноиди, хемијска структура, подела, распрострањеност
 - 2.2. Флаванони, главни представници, биолошко дејство, физичко-хемијске особине
 - 2.3. Хинолони, општи преглед
 - 2.4. Моксифлоксацин, структура, синтезе, физичко-хемијске особине
 - 2.5. Високо-ефективна течна хроматографија
 - 2.6. Статистичка оптимизација хроматографских метода
3. Циљ и методе рада
4. Експериментални део
 - 4.1. Реагенси
 - 4.2. Инструменти

5. Експериментални резултати
 - 5.1. Флаванони и методе одређивања
 - 5.2. Стандардни раствори
 - 5.2.1. Хроматографска анализа стандарда
 - 5.3. Припрерма узорака хране за анализу
 - 5.3.1. Хроматографска анализа узорака
 - 5.4. Анализа серума
 - 5.5. Анализа дозираних облика моксифлоксацина
 - 5.5.1. Припрема стандардног раствора моксифлоксацина и повезаних супстанци
 - 5.5.2. Испитивање физичко-хемијских особина моксифлоксацина
 - 5.5.3. Статистичка оптимизација одређивања моксифлоксацина
 - 5.5.4. Експериментални дизајн високо-ефективне течне хроматографије одређивања моксифлоксацина
 - 5.6. Анализа таблета
 - 5.7. Анализа серума
6. Дискусија добијених резултата
7. Закључак

10. Ментор дисертације

Комисија предлаже Наставно-научном већу ПМФ-а и Стручном већу Универзитета за природне науке Универзитета у Крагујевцу да се за ментора предложене дисертације одреди проф. Др Предраг Ђурђевић.

11. Научна област докторске дисертације

Докторска дисертација припада научној области Аналитичке хемије.

12. Научна област чланова Комисије:

- Др Предраг Ђурђевић, редовни професор Аналитичке хемије ПМФ-а у Крагујевцу има 62 публикована рада са SCI листе као и већи број саопштења на међународним и националним конференцијама из области аналитичке хемије и аналитике лекова.
- Др Милена Јеликић-Станков, редовни професор Аналитичке хемије на Фармацеутском факултету у Београду, научна област Аналитичка хемија у фармацији. Бави се аналитиком лекова и има око 60 објављених радова у часописима са SCI листе.
- Др Радмила Џудовић, ванредни професор Аналитичке хемије ПМФ-а у Крагујевцу бави се применом кулометрије за одређивање протонизационих константи у неводеним растворима електролита и новим потенциометријским сензорима за одређивање у неводеним растворима. До сада је објавила 13 радова са SCI листе у категорији M21 и M22.

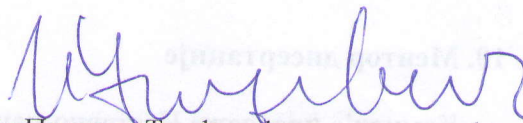
ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног, сматрамо да предложена тема „Оптимизација и валидација течно-хроматографске методе за одређивање флаванона и њихових деривата у фармацеутским формулацијама и храни“, може представљати значајан допринос науци у области Аналитичке хемије односно аналитике лекова.

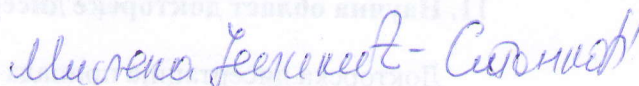
Такође сматрамо да кандидат дипл. хем. Андрија Ђирић испуњава услове за успешну реализацију докторске дисертације са наведеном темом. Стога предлагемо Наставно-научном већу ПМФ-а у Крагујевцу, да Андрији Ђирићу одобри рад на докторској дисертацији са горе наведеном темом.

У Крагујевцу и Београду
13. 07. 2010. године

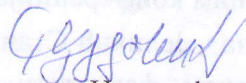
Чланови Комисије:



Др Предраг Ђурђевић, редовни професор
ПМФ-а у Крагујевцу, н.о. Аналитичка и
Неорганска хемија



Др Милена Јеликић-Станков, редовни
професор Фармацеутског факултета у
Београду, н.о. Аналитичка хемија у
фармацији



Др Радмила Џудовић, ванредни професор
ПМФ-а у Крагујевцу, н.о. Аналитичка
хемија