

ПРИМЉЕНО:	30. 07. 2024			
Орг. јед.	05	7618		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

II

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 25.6.2024. године (број одлуке: IV-03-468/25) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Развој топикалних формулација на бази екстракта *Punica granatum L* и испитивање њиховог потенцијала у третману хиперпигментисане коже”, и испуњености услова кандидата **Јоване Димитријевић**, сарадник у настави и предложеног ментора **Марине Томовић**, редовног професора за ужу научну област Фармацеутска технологија и коментатора **Нине Драгићевић**, редовног професора за ужу научну област Фармацеутска технологија за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације: Развој топикалних формулација на бази екстракта <i>Punica granatum L</i> и испитивање њиховог потенцијала у третману хиперпигментисане коже
1.2. Научна област докторске дисертације: Фармацеутска технологија
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Хиперпигментација коже представља често стање, праћено повећаном продукцијом меланина, које може бити последица различитих фактора. Поред бројних доступних терапијских опција намењених за третирање овог стања коже, многи пацијенти се одлучују за природне алтернативе засноване на примени различитих биљних екстраката. Имајући у виду традиционалну употребу различитих делова нара у терапији бројних обољења коже и побољшању њеног стања, као и доказане антиоксидационе, антиинфламаторне, хемопротективне терапијске ефекте ове биљке,

постављена је хипотеза да би екстракт нара могао значајно утицати на хиперпигментационе промене на кожи. Последице томе, циљ овог истраживања би био развој адекватне формулације за локалну примену и испитивање одређених дерматолошких ефеката ове формулације.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Раздвајање фаза формулисаних препарата се неће догодити у оквиру предвиђеног рока трајања
2. рН вредност остаје у границама 5 – 8 што кожа може да поднесе
3. Електрична проводљивост препарата кроз цео период испитивања показује да неће доћи до инверзије фаза
4. Текстурне карактеристике препарата (адхезивност, кохезивност, тврдоћа) неће се значајно мењати са додатком екстракта нара или липозомских дисперзија
5. Карактеристике липозомалне дисперзије се не мењају у предвиђеном року трајања препарата
6. Целокупна количина примењеног екстракта (одређује се на основу главних делујућих супстанци пуникалин, гална и елагична киселина) која се налази у препаратима биће ослобођена
7. Примењени препарати неће утицати на текстурне карактеристике коже
8. Применом препарата место апликације на кожи ће посветлети
9. Препарати имају задовољавајуће сензорне карактеристике
10. Испитивани препарати су безбедни за примену

1.3.3. План рада

А. Врста студије

Хронична експериментална студија *in vivo* на здравим добровољцима. *in vitro* испитивање фармацеутско-технолошких карактеристика

Б. Популација која се истражује:

Експерименти ће се спровести на здравим добровољцима у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука у Крагујевцу број: 01-3421 од 08.04.2024. године. Планирано истраживање је дизајнирано као хронична експериментална студија *in vivo* на здравим добровољцима и *in vitro* испитивање фармацеутско-технолошких карактеристика. Приликом испитивања рН коже, електричног капацитета (ЕС) *stratum corneum*-а и трансепидермалног губитка воде (TEWL) испитивана популација обухватиће 20 здравих волонтера.

У циљу испитивања ефекта топикалних препарата са инкорпорираним екстрактом нара на индекс меланина у испитивање ће бити укључено 14 здравих добровољаца.

Безбедност испитиваног препарата биће процењена на основу иритационог потенцијала у студији на здравим добровољцима који ће најмање 30 минута пре почетка мерења провести у просторији у којој ће се извести испитивање, како би се адаптирали на контролисане атмосферске услове. Тестирана места одређене површине ће бити дефинисана помоћу картонских шаблона. На дефинисана места ће равномерно бити нанети испитивани узорци преко којих ће бити постављена оклузија. Мерења ће се поново извршити два сата након 24-часовне оклузије.

Испитивање сензорних својстава извршиће се уз помоћ упитника на чија ће питања одговорити 20 добровољаца, процењујући карактеристике узорака, пре, за време и после примене избором описног појма са дате листе чулних атрибута.

Ефекти испитиваног препарата ће се посматрати 30 дана на кожи испитаника мерењем рН вредности коже. Електрични капацитет stratum corneum-а (EC) и трансепидермални губитак воде (TEWL) ће бити процењени уз помоћ Multi Probe Adapter MPA®9 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln, Germany) са одговарајућим сондама (Corneometer®CM 825, Tewameter®TM 300 and skin-pH-Meter PH 905).

За мерење меланинског индекса *in vivo* биће корићени адаптер за сонду (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany) и одговарајућа сонда Mexameter® MX 16.

В. Узорковање:

Планирано истраживање би обухватило неколико делова: HPLC анализа екстралта нара, физичко-хемијско испитивање израђених формулација и испитивање сензорних својстава, анализа профила текстуре, мерење ослобађања лековите супстанце, мерење електричног капацитета (EC), трансепидермалног губитка воде (TEWL) и рН мерења, мерење индекса меланина

1.3.4. Методе истраживања

Добијање и карактеризација екстракта нара

Екстракт коре нара је добијен екстракцијом под рефлуксом на температури од 80°C. Као растварач коришћен је 60% етанол.

Израда и карактеризација емулзионих крема са екстрактом нара

У циљу проналаска ефикасне формулације извршиће се израда емулзионог крема типа У/В у који ће бити инкорпориран екстракт нара, као и емулзионог крема типа У/В са липосомима у којима је инкорпориран екстракт нара.

Препарати који се испитују су следећи:

Препарат 1. чиста емулзиона подлога.

Препарат 2. подлога са екстрактом нара.

Препарат 3. подлога са празним липосомима.

Препарат 4. подлога са липосомима у које је инкапсулиран екстракт нара.

Физичко-хемијска карактеризација израђених формулација обухватиће органолептичко испитивање (боја, густина, изглед, осећај), физичко (криминг и раздвајање фаза), испитивање рН и електричне проводљивости свеже припремљеног препарата и препарата након центрифугирања.

Тест стабилности у реалном времену ће бити извршен након 6 месеци чувања препарата на собној температури. Тест убрзаног старења ће бити изведен на узорцима чуваним на собној температури 24 часа, затим на температури 5 °C и на крају на

температури од 45 °C. Након изведена три таква циклуса узорци ће се органолептички посматрати и биће измерене рН вредност и проводљивост.

Анализа профила текстуре - Texture Profile Analysis (ТРА) биће изведена на апарату СТ3 Texture Analyzer. У циљу мерења ослобађања лековите супстанце из израђених формулација примениће се Францова ћелија, док ће се ослобођена супстанца детектовати HPLC анализом.

Израда и карактеризација липосомске дисперзије

Липосомска дисперзија биће израђена коришћењем одговарајућих фосфолипида. Подлога са липозомима биће израђена са овим ексципијенсом и пречишћеном водом. Фосфолипид се раствара у органском растварачу и у вакуум упаривачу се упари до сувог остатка. Након тога се хидратише пречишћеном водом у којој је растворен суви екстракт

Величина капи биће анализирана применом методе динамичког расипања светлости уз помоћ уређаја Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments Ltd., Велика Британија). Помоћу истог уређаја биће одређено површинско наелектрисања капи, одређивањем зета потенцијала.

Ефикасност инкорпорације екстракта (%Е) у липозоме биће анализирана GC/MS и GC/FID техником.

Испитивање електричног капацитета (ЕC), транс-епидермалног губитка воде (TEWL) и рН мерења

Ефекти испитиваног препарата ће се посматрати 30 дана на кожи испитаника мерењем рН вредности коже. Електрични капацитет *stratum corneum*-а (ЕC) и трансепидермални губитак воде (TEWL) ће бити процењени уз помоћ апарата (Corneometer®СМ 825, Tewameter®ТМ 300 and skin-pH-Meter PH 905). Студија ће укључити здраве волонтере.

Мерење индекса меланина (МИ)

За мерење меланинског индекса *in vivo* ће учествовати здрави добровољаци оба пола умерено суве коже без клиничких знакова или историје дерматолошких болести и примене производа за негу коже у подручју које се испитује.

Евалуација прелиминарног безбедносног профила

Процена безбедности израђених формулација мерењем иритационог потенцијала ће бити извршена у 24-часовној *in vivo* студији под оклузијом на испитаницима са нормалном кожом.

Испитивање сензорних својстава

Сензорне карактеристике формулација биће процењене упитником. У студији ће учествовати 20 испитаника, процењујући карактеристике узорака, пре, за време и после примене избором описног појма са дате листе чулних атрибута. Резултати ће бити представљени коришћењем скале и поново израчунати тако да најјачи атрибут има вредност 10.

Упитник за сензорну евалуацију

Пре апликације

- Конзистенција – течна; полуврста
- Ниво сјаја – мат; бисерни сјај; благо сјајан; сјајан; јако сјајан.

У току примене

- Размазивост – веома тешко се распростире по кожи; тешко се распростире по кожи; лако се размазује
- Адхезија (лепљивост) – није лепљив; мало лепљив; лепљив; веома лепљив.
- Густина – редак; благо густ; густ; веома густ.
- Масноћа – није мастан; мало мастан; мастан; веома мастан.
- Сјај – није сјајан; слабо сјајан; сјајан; веома сјајан.
- Степен апсорпције – мали; умерен; висок.

Након апликације

- Преостали филм – нема филма; умерени филм; експресивни филм (дебео филм)
- Лепљивост – није лепљив; умерено лепљив; лепљив; веома лепљив
- Масноћа – није мастан; умерено мастан; мастан; веома мастан
- Сјај – нема сјаја; умерени сјај; сјаја; веома сјајан.

Снага студије и величина узорка

Величина узорка потребна за анализе рачуната је на основу података о трансепидермалном губитку воде (биофизички параметар коже) на нетретираној кожи (контрола) и кожи третираној формулацијом са активном супстанцом, у студији сличног дизајна (1). Студијски узорак је израчунат узимајући алфа (α) од 0.05 и снагу студије од 0.8, за Студентов t-тест (два независна узорка), упоређујући две групе података (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између испитиване формулације и контроле, утврђен је број добровољаца и он износи 13. Имајући у виду могућност искључења неких добровољаца из завршне анализе, укупан студијски узорак је утврђен на најмање 20 здравих волонтера за испитивање pH коже, електричног капацитета (EC) stratum corneum-а и трансепидермалног губитка воде (TEWL), као и за испитивање сензорних својстава препарата и 14 здравих добровољаца за одређивање индекса меланина.

1. Žugić AR. *Ekstrakt talusa Usnea barbata (L.) Weber ex F. H. Wigg., Parmeliaceae u emulzionim nosačima stabilizovanim biorazgradivim emulgatorima: preformulaciona i formulaciona istraživanja [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet; 2016. 147*

Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користиће се SPSS софтвер верзија 20.0, а ниво статистичке значајности ће бити постављен на $p \leq 0,05$.

Студентовим t-тестом и једнофакторском анализом варијансе (ANOVA) ће се утврдити постојање статистичке значајности средњих вредности, а накнадним Post Hoc Tukey тестом ће се утврдити између којих конкретно група постоји

статистички значајна разлика. У случају да резултати не покажу нормалну дистрибуцију, спровешће се непараметарски тестови Kruskal-Wallis-ов и Mann-Whitney-ев тест. Кофициент корелације ће се одредити из регресионе или корелационе анализе.

Резултати ће се приказати табеларно, графички и дијаграмом 3D *pie*

1.3.5. Циљ истраживања

1. Хемијска карактеризација етанолног екстракта *Punica granatum L.*
2. Формулација емулзионих крема У/В који садрже екстракт *Punica granatum L.* слободног и инкорпорираног у липосоме.
3. Физичко хемијско испитивање формулисаних препарата. Ова одређивања подразумевају физичко посматрање (криминг и раздвајање фаза), мерење рН вредности и електричне проводљивости препарата, органолептичка испитивања (боје, густине изгледа и осећаја након наношења) крема.
4. Карактеризацију добијене липосомске дисперзије
5. Анализа профила текстуре. Ова анализа подразумева одређивање адхезивности, кохезивности и тврдоће формулисаних препарата
6. Мерење ослобађања лековите супстанце помоћу Франц-ове вертикалне дифузионе ћелије.
7. Одређивање електричног капацитета (ЕС), трансепидермалног губитака воде (TEWL) и рН коже.
8. Мерење индекса меланина (МИ) у кожи здравих добровољаца.
9. Испитивање сензорних својстава формулисаних прпарата.
10. Испитивање безбедности

1.3.6. Резултати који се очекују

На основу резултата спроведених експеримената, очекује се да ће формулације ће бити стабилне у току предвиђеног рока трајања. Такође очекује се да ће се активни принципи у потпуности ослобађати из фармацеутских облика као и да ће испитивани препарати ће повећати влажност коже, самим тим и пенетрацију активних компоненти. Примена препарата неће утицати на промену рН коже док ће препарати са екстрактом показати способност избељивања коже. Сензорне карактеристике ће бити такве да препарати не клизе са коже, лако се размазују, не масте кожу, не дају јој сјај и добро пријањају уз њу.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација ће обухватити увод у коме ће бити представљен значај, процес смањења хиперпигментисаних делова коже и тренутни протокол третмана хиперпигментисане коже (1-3) као и улога традиционалних биљних производа као што је екстракт нара у лечењу кожних обољења (4-10). Након навођења циљева и хипотеза истраживања, детаљно ће бити представљени експериментални модели који ће бити коришћени. Потом ће се представити резултати и исти дискутовати контексту релевантних истраживања из ове области.

1. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules*. 2023;28(12):4839. doi: 10.3390/molecules28124839.
2. Papp N, Czégényi D, Tóth M, et al. Ethnomedicine survey on folk dermatology in Transylvania, Romania. *Clin Dermatol*. 2022;40(6):651-664. doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.07.013.
3. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527-1534. doi: 10.1038/jid.2013.446.
4. Guerrero-Solano JA, Jaramillo-Morales OA, Jiménez-Cabrera T, et al. *Punica protopunica* Balf., the Forgotten Sister of the Common Pomegranate (*Punica granatum* L.): Features and Medicinal Properties-A Review. *Plants (Basel)*. 2020;9(9):1214. doi: 10.3390/plants9091214.
5. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113256. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113256.
6. Mashavhathakha K.L, *Yield and Quality of Pomegranate on Selected Geographical Areas in Western Cape Province, South Africa, University of South Africa, 2014.*
7. Marsoul A, Ijjaali M, Elhajjaji F, Taleb M, Salim R, Boukir A, *Phytochemical screening, total phenolic and flavonoid methanolic extract of pomegranate bark (Punica granatum L.): Evaluation of the inhibitory effect in acidic medium 1 M HCl, Mater. Today.: Proc. 27 (2020) 3193–3198, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.202>.*
8. Mayasankaravalli C, Deepika K, Esther Lydia D, et al. *Profiling the phyto-constituents of Punica granatum fruits peel extract and accessing its in-vitro antioxidant, anti-diabetic, anti-obesity, and angiotensin-converting enzyme inhibitory properties. Saudi J Biol Sci. 2020;27(12):3228-3234. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.046.*
9. Gosset-Erard C, Zhao M, Lordel-Madeleine S, Ennahar S. *Identification of punicalagin as the bioactive compound behind the antimicrobial activity of pomegranate (Punica granatum L.) peels. Food Chem. 2021 Aug 1;352:129396. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129396.*
10. Ibišević M, Tadić V, Savić S, Đoković J, Nešić I. *Liposome Encapsulation of Origanum compactum Essential Oil as the Active Ingredient: Assuring the Drug Effect. In: Adler A. editor. The Lamiaceae Family: An Overview. Hakog, SAD: Nova Science Publishers; 2019*

1.4. Вежа са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Хиперпигментација коже представља често стање, праћено повећаном продукцијом меланина, које може бити последица различитих фактора који укључују изложеност сунцу (као најчешћи фактор), одређена обољења, инфламацију и повреде коже, измењен хормонски статус, генетске факторе, старост пацијента и др. Превенција и терапија овог стања захтева најпре знање о узрочнику хиперпигментације код одређеног пацијента. Системска терапија овог стања коже подразумева оралну примену транексаминске киселине и изотретионина, док се локална терапија заснива на примени различитих топикалних препарата који садрже одређене кортикостероиде за локалну примену, антиинфективне агенсе (једињења сребра), депигментационе супстанце (хидрохинон) и локалне кератолитике. Поред бројних доступних терапијских опција намењених за третирање овог стања коже, многи пацијенти се одлучују за природне алтернативе засноване на примени различитих биљних екстраката (1).

Током историје, документована је честа примена различитих биљних врста у циљу терапије дерматолошких обољења (2). Према савременим истраживањима, дерматолошка обољења представљају четврти најчешћи узрок морбидитета на глобалном нивоу, а трећина светске популације је погођена барем једним дерматолошким обољењем (3). У последње време, природни производи и активне компоненте природних производа су у значајном

фокусу за примену у дерматологији и козметичкој индустрији, услед њиховог позитивног ефекта на стање коже, које је доказано претходним истраживањима (4).

Нар представља грм или мало дрво раста 4 до 5 m, пореклом из медитеранских регија. Ова биљка припада фамилији *Lythraceae* (раније *Punicaceae*), а њене карактеристике су округло стабло са наизменичним трновитим гранама, љускаста кора црвенобраон боје која временом постаје сива (5,6). Због прилагодљиве природе, нар може да расте у различитим регионима широм света са различитим типовима климатских услова, као што су медитерански региони Азије, Африке, Америке и Европе (7).

Нар садржи бројне активне састојке као што су полифеноли, флавоноиди, стероли и политерпени. Најзаступљеније активне компоненте у нару су полифеноли и флавоноиди (8). Кора нара се сматра делом биљке са највишом концентрацијом активних састојака (9). Изоловање активних компоненти нара може се извршити екстракцијом са различитим растварачима, од којих се етанол издваја као растварач чији екстракт садржи највише концентрације терапијски активних супстанци (10). Високе концентрације полифенола, фенолних киселина, антоцијана и флавоноида, као потентних антиоксиданаса омогућава различите системске ефекте нара као што су антиоксидативно, антихипертензивно деловање, као и позитивне ефекте код пацијената са дијабетесом и гојазношћу (10). Такође, доказана је и антимикуробна активност према различитим Грам-позитивним и Грам-негативним бактеријама, као и антиинфламаторна, антигенотоксична и антималаријска активност (6).

- 1 Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules*. 2023;28(12):4839. doi: 10.3390/molecules28124839.
- 2 Papp N, Czégényi D, Tóth M, et al. Ethnomedicine survey on folk dermatology in Transylvania, Romania. *Clin Dermatol*. 2022;40(6):651-664. doi: 10.1016/j.clindermatol.2022.07.013.
- 3 Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1527-1534. doi: 10.1038/jid.2013.446.
- 4 Kumar A, Kaur S, Sangwan PL, Tasduq SA. Therapeutic and cosmeceutical role of glycosylated natural products in dermatology. *Phytother Res*. 2023;37(4):1574-1589. doi: 10.1002/ptr.7752.
- 5 Guerrero-Solano JA, Jaramillo-Morales OA, Jiménez-Cabrera T, et al. Punica protopunica Balf., the Forgotten Sister of the Common Pomegranate (*Punica granatum* L.): Features and Medicinal Properties-A Review. *Plants (Basel)*. 2020;9(9):1214. doi: 10.3390/plants9091214.
- 6 Maphetu N, Umuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113256. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113256.
- 7 Mashavhathakha K.L. Yield and Quality of Pomegranate on Selected Geographical Areas in Western Cape Province, South Africa, University of South Africa, 2014.
- 8 Marsoul A, Ijjaali M, Elhajjaji F, Taleb M, Salim R, Boukir A. Phytochemical screening, total phenolic and flavonoid methanolic extract of pomegranate bark (*Punica granatum* L): Evaluation of the inhibitory effect in acidic medium 1 M HCl. *Mater. Today. Proc.* 27 (2020) 3193–3198, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.202>.

- 9 Adiga S, Trivedi P, Ravichandra V, Deb D, Mehta F. Effect of Punica granatum peel extract on learning and memory in rats, *Asian Pac. J. Trop. Med.* 3 (9) (2010) 687–690, [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(10\)60166-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(10)60166-6).
- 10 Mayasankaravalli C, Deepika K, Esther Lydia D, et al. Profiling the phyto-constituents of Punica granatum fruits peel extract and accessing its in-vitro antioxidant, anti-diabetic, anti-obesity, and angiotensin-converting enzyme inhibitory properties. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(12):3228-3234. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.046

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Хиперпигментација коже представља промену на кожи, праћену повећаном продукцијом меланина, која може бити последица различитих фактора, а промењена кожа постаје осетљива на спољашње факторе и склона даљим оштећењима. Поред бројних доступних терапијских опција намењених за третирање овог стања коже, све већу пажњу привлаче природни производи засновани на примени различитих биљних екстраката.

Имајући у виду традиционалну употребу различитих делова нара у терапији бројних обољења коже и побољшању њеног стања, као и доказане антиоксидационе, антиинфламаторне, хемопротективне терапијске ефекте ове биљке, постављена је хипотеза да би екстракт нара могао значајно утицати на хиперпигментационе промене на кожи.

Ова студија има за циљ да развије адекватне формулације на бази екстракта нара за локалну примену и испита потенцијални дерматолошки ефекат смањења хиперпигментисане коже.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Јована Димитријевић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Истраживања у Фармацији ИП14

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Јована Димитријевић рођена је 26.09.1997. у Крушевцу. Основну и средњу медицинску школу завршила је у Крушевцу. Након завршене средње школе 2016. године уписује Факултет медицинских наука који завршава 2021. године са просеком 9,35 при чему је била корисник стипендије за изузетно надарене студенте, као и добитник Доситејеве стипендије. Похађала је и програм енглеског језика за студенте завршних година при чему је добила Б2 сертификат. Докторске студије уписује 2021. године на Факултету медицинских наука.

Контакт телефон: 069/1369258; E-mail: dijovana@gmail.com

Место становања: Црвене заставе 4/9; 34 000 Крагујевац

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат магистар фармације, Јована Димитријевић, као студент докторских академских студија активно учествује у настави и научно истраживачком раду на Факултету медицинских наука, што показује објављена публикација.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
Dimitrijevic J , Tomovic M, Bradic J, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SD, Simanic I, Dragicevic N. Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. <i>Pharmaceutics</i> . 2024 Mar 26;16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458. M21
2.6.Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Кандидат је као први аутор објавио један рад у целини у часопису категорије M21, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1.Име и презиме предложеног ментора:
Марина Томовић
3.2.Звање и датум избора:
Редовни професор 02.02.2024
3.3.Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Фармацеутска технологија
3.4.НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу
3.5.Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bradic J, Andjic M, Novakovic J, Kocovic A, Tomovic M, Petrovic A, Nikolic M, Mitrovic S, Jakovljevic V, Pecarski D. Lady's Bedstraw as a Powerful Antioxidant for Attenuation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. <i>Antioxidants (Basel)</i>. 2023; 12(6):1277. doi: 10.3390/antiox12061277, M21a, IF= 7.3 2. Nikolic M, Jakovljevic V, Bradic J, Tomovic M, Petrovic B, Petrovic A. Korean and Siberian pine: Review of chemical composition and pharmacological profile. <i>Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research</i>. 2022; 79(6): 785-797. doi: 10.32383/appdr/161040, M23 IF= 0.645 3. Milevic A, Simic M, Tomovic M, Rankovic M, Jakovljevic V, Bradic J. The effects of methanol extract of Galium verum L on cardiac redox state in hypertensive rats. <i>Braz. J. Pharm. Sci.</i> 2022;58: e191062. doi: 10.1590/s2175-97902022e191062, M23 IF= 1.7 4. Mićović T, Katanić Stanković JS, Bauer R, Nöst X, Marković Z, Milenković D, Jakovljević V, Tomović M, Bradić J, Stešević D, Stojanović D, Maksimović Z. In vitro, in vivo and in silico evaluation of the anti-inflammatory potential of Hyssopus officinalis L. subsp. aristatus (Godr.) Nyman (Lamiaceae). <i>J Ethnopharmacol</i>. 2022;293:115201. doi: 10.1016/j.jep.2022.115201, M21 IF= 5.4 5. Andjić M, Božin B, Draginić N, Kočović A, Jeremić JN, Tomović M, Milojević Šamanović A, Kladar N, Čapo I, Jakovljević V, Bradić JV. Formulation and Evaluation of Helichrysum

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

<p>italicum Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(8):813. doi: 10.3390/ph14080813, M21 IF= 5.711</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Petkovic A, Jakovljevic V, Tomovic M, Jeremic J, Ristic G, Bradic J. Improving Oxidative Stability of Cosmetic Emulsions with Plant Extracts: Current Status and Potential. Journal of Cosmetic Science. 2021; 72(2): 189-99. issn: 1525-7886, M23 IF= 0.948 7. Bradic J, Jeremic N, Petkovic A, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Sretenovic J, Matic S, Jakovljevic V, Tomovic M. Cardioprotective effects of Galium verum L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. Arch Physiol Biochem. 2020;126(5):408-415. doi: 10.1080/13813455.2018.1551904, M21 IF= 4.076 8. Krivokapic MZ, Jakovljevic VLj, Sovrlie MM, Bradic JV, Petkovic AM, Radojevic ID, Brankovic SR, Comic LJR, Andjic MM, Kocovic AG, Tomovic MT. Biological activities of different extracts from Allium ursinum leaves. Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug research. 2020; 77(1):121-129. doi: 10.32383/appdr/112429, M23 IF= 0.667 9. Dimitrijevic J, Tomovic M, Bradic J, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SD, Simanic I, Dragicevic N. Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. Pharmaceutics. 2024; 16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458, M21 IF=5.4 10. Nikolic M, Andjic M, Bradic J, Kocovic A, Tomovic M, Samanovic AM, Jakovljevic V, Veselinovic M, Capo I, Krstonosic V, Kladar N, Petrovic A. Topical Application of Siberian Pine Essential Oil Formulations Enhance Diabetic Wound Healing. Pharmaceutics. 2023; 15(10):2437. doi: 10.3390/pharmaceutics15102437, M21 IF=5.4
<p>3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predlozenom temom doktorске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Andjic M, Božin B, Draginić N, Kočović A, Jeremić JN, Tomović M, Milojević Šamanović A, Kladar N, Čapo I, Jakovljević V, Bradić JV. Formulation and Evaluation of Helichrysum italicum Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(8):813. doi: 10.3390/ph14080813, M21 IF= 5.711 2. Petkovic A, Jakovljevic V, Tomovic M, Jeremic J, Ristic G, Bradic J. Improving Oxidative Stability of Cosmetic Emulsions with Plant Extracts: Current Status and Potential. Journal of Cosmetic Science. 2021; 72(2): 189-99. issn: 1525-7886, M23 IF= 0.948 3. Dimitrijevic J, Tomovic M, Bradic J, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SD, Simanic I, Dragicevic N. Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. Pharmaceutics. 2024; 16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458, M21 IF=5.4 4. Nikolic M, Andjic M, Bradic J, Kocovic A, Tomovic M, Samanovic AM, Jakovljevic V, Veselinovic M, Capo I, Krstonosic V, Kladar N, Petrovic A. Topical Application of Siberian Pine Essential Oil Formulations Enhance Diabetic Wound Healing. Pharmaceutics. 2023; 15(10):2437. doi: 10.3390/pharmaceutics15102437, M21 IF=5.4 5. Draginic N, Andjic M, Jeremic J, Zivkovic V, Kocovic A, Tomovic M, Bozin B, Kladar N, Bolevich S, Jakovljevic V, Milosavljevic I. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Melissa officinalis Extracts: A Comparative Study. Iran J Pharm Res. 2022;21(1):e126561. doi: 10.5812/ijpr-126561. M23 IF=1,6
<p>3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?</p>
<p>ДА</p>
<p>3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):</p>

Комисија сматра да предложени ментор, проф. др Марина Томовић, испуњава све услове за ментора докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

Нина Драгићевић

4.2. Звање и датум избора:

Редовни професор; 18.04.2024.

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Фармацеутска технологија

4.4. НИО у којој је запослен:

Универзитет Сингидунум

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

1. **Dragicevic N**, Predic-Atkinson J, Nikolic Malic Z. Coenzyme Q10-loaded nanoemulsion hydrophilic gel: Development, characterization, stability evaluation and in vivo effects in skin. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024; 92, 105383. doi:10.1016/j.jddst.2024.105383 M21, IF=5.
2. **Dragicevic N**, Predic-Atkinson J, Nikolic B, Pajovic SB, Ivkovic S, Adzic M. Nanocarriers in topical photodynamic therapy. *Expert Opin Drug Deliv*. 2024 Feb;21(2):279-307. doi: 10.1080/17425247.2024.2318460. M21a, IF=7
3. **Dragicevic N**, Maibach HI. Liposomes and Other Nanocarriers for the Treatment of Acne Vulgaris: Improved Therapeutic Efficacy and Skin Tolerability. *Pharmaceutics*. 2024 Feb 22;16(3):309. doi: 10.3390/pharmaceutics16030309. M21, IF=5,4
4. Dimitrijevic J, Tomovic M, Bradic J, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SD, Simanic I, **Dragicevic N**. Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. *Pharmaceutics*. 2024; 16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458, M21 IF=5.4
5. Casula L, Pireddu R, Cardia MC, Pini E, Valenti D, Schlich M, Sinico C, Marceddu S, **Dragičević N**, Fadda AM, Lai F. Nanosuspension-Based Dissolvable Microneedle Arrays to Enhance Diclofenac Skin Delivery. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2308. doi: 10.3390/pharmaceutics15092308. M21 IF=5.4
6. Adzic M, Lukic I, Mitic M, Glavonic E, **Dragicevic N**, Ivkovic S. Contribution of the opioid system to depression and to the therapeutic effects of classical antidepressants and ketamine. *Life Sci*. 2023;326:121803. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121803 M21, IF=6,1
7. **Dragicevic N**, Nikolic B, Albrecht V, Fahr A. Biodistribution of the photosensitizer temoporfin after in vivo topical application of temoporfin-loaded invasomes in mice bearing subcutaneously implanted HT29 tumor. *Int J Pharm*. 2022;629:122374. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122374. M21, IF=5,8.
8. **Dragicevic N**, Maibach H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;127:58-84. doi: 10.1016/j.addr.2018.02.003. M21a, IF=16,1
9. **Dragicevic N**, Krajisnik D, Milic J, Fahr A, Maibach H. Development of hydrophilic gels containing coenzyme Q10-loaded liposomes: characterization, stability and rheology measurements. *Drug Dev Ind Pharm*. 2019;45(1):43-54. doi: 10.1080/03639045.2018.1515220. M22, IF=3.4

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. **Dragicevic N**, Predic-Atkinson J, Nikolic Malic Z. Coenzyme Q10-loaded nanoemulsion hydrophilic gel: Development, characterization, stability evaluation and in vivo effects in skin. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024; 92, 105383. doi.:10.1016/j.jddst.2024.105383 M21, IF=5.
2. **Dragicevic N**, Predic-Atkinson J, Nikolic B, Pajovic SB, Ivkovic S, Adzic M. Nanocarriers in topical photodynamic therapy. *Expert Opin Drug Deliv*. 2024 Feb;21(2):279-307. doi: 10.1080/17425247.2024.2318460. M21a, IF=7
3. **Dragicevic N**, Maibach HI. Liposomes and Other Nanocarriers for the Treatment of Acne Vulgaris: Improved Therapeutic Efficacy and Skin Tolerability. *Pharmaceutics*. 2024 Feb 22;16(3):309. doi: 10.3390/pharmaceutics16030309. M21, IF=5,4
4. Dimitrijevic J, Tomovic M, Bradic J, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SĐ, Simanic I, **Dragicevic N**. Punica granatum L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. *Pharmaceutics*. 2024; 16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458, M21 IF=5.4
5. Casula L, Pireddu R, Cardia MC, Pini E, Valenti D, Schlich M, Sinico C, Marceddu S, **Dragičević N**, Fadda AM, Lai F. Nanosuspension-Based Dissolvable Microneedle Arrays to Enhance Diclofenac Skin Delivery. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2308. doi: 10.3390/pharmaceutics15092308. M21 IF=5.4

a. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

b. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да предложени коментор, проф. др Нина Драгићевић, испуњава све услове за ментора докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

6. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Јовани Димитријевић одобри израда докторске дисертације под насловом „Развој топикалних формулација на бази екстракта *Punica granatum L* и испитивање њиховог потенцијала у третману хиперпигментисане коже” и да се за ментора/коментора именује **Марина Томовић**, редовни професор за ужу научну област Фармацеутска технологија / **Нина Драгићевић**, редовни професор за ужу научну област Фармацеутска технологија.

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:

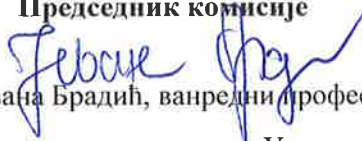


др Аница Петровић, доцент

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,

за ужу научну област Фармацеутска технологија

Председник комисије



др Јована Брадић, ванредни професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,

за ужу научну област Фармацеутска технологија

Члан комисије



др Ана Жугић, виши научни сарадник

Институт за проучавање лековитог биља „ Др
Јосиф Панчић“ у Београду,

за ужу научну област Биљна биотехнологија

Члан комисије