

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата Младена Ђурђевића, мастер хемичара, дипломираног биохемичара, докторанда Универзитета у Београду – Хемијског факултета, истраживача-приправника запосленог на Универзитету у Београду – Институту за хемију, технологију и металургију – Институту од националног значаја за Републику Србију (ИХТМ).

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 10. септембра 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације мастер хемичара Младена Ђурђевића, под насловом:

„Повећање растворљивости активних фармацеутских супстанци киселинско-базним интеракцијама: проучавање интеракција у раствору и својстава чврсте фазе у хетерогеним системима одабраних молекула и слабих органских киселина или база“

На основу увида у поднету документацију и досадашњи рад кандидата, подносимо Наставно-научном већу Хемијског факултета, следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Младен Ђурђевић рођен је 21. фебруара 1998. године у Лазаревцу, Република Србија, где је завршио основну и средњу школу. Основне академске студије, студијски програм Биохемија, на Универзитету у Београду – Хемијском факултету (УБ-ХФ), завршио је 2020. године са просечном оценом 8,91 и оценом 10 на завршном раду под називом „Имобилизација говеђег серум албумина на силика гелу и примена у екстракцији чврстом фазом“, под менторством др Татјане Вербић, редовног професора УБ-ХФ. Мастер академске студије, студијски програм Хемија, УБ-ХФ, завршио је 2021. године са просечном оценом 10,00 и оценом 10 на завршном раду под називом „Синтеза флуоресцентних деривата естрогена и естрадиола за примену у FPIA“, такође под менторством др Татјане Вербић, редовног професора УБ-ХФ.

2021. године био је ангажован као сарадник у настави на Катедри за аналитичку хемију Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета.

Од 2022. до 2024. године био је ангажован као асистент на Катедри за аналитичку хемију Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета и учествовао у извођењу практичне наставе на обавезним предметима Аналитичка хемија 1 (прва година интегрисаних академских студија (ИАС)) и Аналитичка хемија 2 (друга година ИАС),

као и на изборним предметима Увод у лабораторијски рад (прва година ИАС) и Одабрана поглавља аналитичке хемије са модулом Зелена хемија (трећа година ИАС). На студентским анкетама о вредновању педагошког рада сарадника оцењен је просечном оценом 4,86 (2022).

Од школске 2021/2022. године, студент је докторских академских студија Хемије на Катедри за аналитичку хемију, УБ-ХФ, под менторством др Татјане Вербић, редовног професора УБ-ХФ. До сада је положио све испите и испунио остале наставним планом предвиђене обавезе у оквиру студијског програма докторских академских студија (ДАС), осим израде и одбране докторске дисертације, и остварио 170 ЕСП бодова, уз просечну оцену 10,00. На основу ваннаставних активности додатно је остварио 2 ЕСП бода.

Добитник је Похвалнице за допринос развоју УБ-ХФ 2018. године.

Дана 23. септембра 2024. изабран је у звање истраживач-приправник на ИХТМ. Од 1. октобра 2024. године запослен је на ИХТМ. Истраживачки рад обавља у склопу групе за проучавање хемијских равнотежа др Т. Вербић, редовног професора УБ-ХФ. Тренутно се бави проучавањем интеракција које доводе до повећања растворљивости фармаколошки активних супстанци у присуству слабих органских киселина или база. Области интересовања су му и молекулски обележени полимери (МОП-и), имуноесеји на бази флуоресцентне поларизације, сорбенти на бази силика гела и модификовани β -циклодекстрини и њихова примена.

Коаутор је једног рада у водећем међународном часопису категорије М21а, два рада у водећим међународним часописима категорије М21, једног саопштења са међународног скупа штампаног у целини (М33), седам саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (М34) и девет саопштења са скупова националног значаја штампаних у изводу (М64).

Учествовао је на међународној летњој школи 6th *European Summer School on Drug Development (ESSDD-6)*, одржаној од 2. до 3. септембра 2023. године у Београду и на 10th *World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development (IAPC-10)* одржаној од 4. до 6. септембра 2023. у Београду у организацији УБ-ХФ и Међународне асоцијације физикохемичара (*International Association of Physical Chemists – IAPC*).

У периоду од 2018. до 2019. године био је председник Студентског парламента УБ-ХФ, био је учесник и координатор различитих манифестација за промоцију науке, хемије и Хемијског факултета, члан више комисија из реда студената на УБ-ХФ, и студент сарадник у Истраживачкој станици Петница (ИСП) на програмима Хемије и Експерименталне биологије и хемије у периоду од 2019. до 2021. године. Члан је Српског хемијског друштва од 2021. године. Учествовао је у реализацији лабораторијских вежби УБ-ХФ на предметима: Аналитичка хемија 2 (основне академске студије (ОАС), студијски програми (СП) Хемија (302Н2) и Биохемија (302В2)), Одабране методе инструменталне анализе (351Н2) и Аналитичке методе у дизајну и развоју лекова (356Н2) (мастер академске студије (МАС), СП Хемија).

Корисни линкови и идентификациони број кандидата:

IHTM: <https://ihtm.bg.ac.rs/sr/centri/centar-za-hemiju/nas-tim/mladen-durdevic>

eNauka: <https://enauka.gov.rs/cris/rp/rp20511>

ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Mladen-Djurdjevic>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8235-4003>

Б. Објављени научни радови и саопштења

Научноистраживачки рад кандидата Младена Ђурђевића обухвата неколико области аналитичке и фармацеутске хемије. Један део истраживања усмерен је на проучавање растворљивости и интеракција активних фармацеутских супстанци (АФС) у концентрованим растворима слабих органских киселина. Засебан део истраживања односи се на физичко-хемијску карактеризацију аминокиселина и њихову примену у комплексирању АФС ради повећања њихове растворљивости и фотостабилности. Кандидат се бавио и развојем и применом сорбената на бази протеина модификованог силика гела, као и синтезом, карактеризацијом и применом молекулски обележених полимера за различите сврхе. Истраживачки рад обухватао је и примену аналитичких метода у анализи узорка хране и животне средине и процени здравственог и еколошког ризика.

Досадашњи резултати, од којих је велики део већ представљен на научним скуповима, показују искуство кандидата у примени аналитичких метода у проучавању система релевантних за предложену тему докторске дисертације. Коаутор је једног рада у водећем међународном часопису категорије **M21a**, два рада у водећим међународним часописима категорије **M21**, једног саопштења са међународног скупа штампаног у целини (**M33**), седам саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (**M34**) и девет саопштења са скупова националног значаја штампаних у изводу (**M64**). Целокупна библиографија кандидата, категорисана према важећим критеријумима, дата је у Прилогу 1.

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Аналитичка хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет предложене докторске дисертације је испитивање фактора и интеракција који доводе до повећања растворљивости активних фармацеутских супстанци (АФС) у хетерогеним системима са slabим органским киселинама или базама. Растворљивост јонизабилних АФС у воденој средини зависи од њихових киселинско-базних својстава, али и од састава и физичко-хемијских својстава раствора, као и од природе формиране чврсте фазе у равнотежи са раствором.

Киселинско-базна суперсолубилизација (КБС, енгл. *acid-base supersolubilization*) описана је као метода изразитог повећања растворљивости слабо растворљивих АФС у

концентрираним растворима слабих органских киселина или база. Иако киселинско-базне интеракције и јонизација АФС имају значајну улогу у овим системима, изражено повећање растворљивости које се јавља са порастом концентрације слабе органске киселине или базе није могуће у потпуности објаснити само променом степена јонизације АФС. Због тога ће у оквиру предложеног истраживања бити испитане промене молекулског окружења АФС и физичко-хемијских својстава раствора, као и њихова повезаност са повећањем растворљивости и природом формиране чврсте фазе.

Истраживање ће бити спроведено на одабраним модел-системима који обухватају АФС различитих киселинско-базних својстава. Као модел базне АФС одабран је халоперидол, антипсихотик и слабо растворљива органска база за коју је претходно показано изразито повећање растворљивости у концентрираним растворима слабих органских киселина. Биће испитивани хетерогени системи халоперидола са сирћетном, винском и глутарном киселином. Као модел киселе АФС одабран је ибупрофен, широко примењиван нестероидни антиинфламаторни лек (НСАИЛ), чија ће растворљивост бити испитана у концентрираним растворима одабраних слабих органских киселина. Поред наведених система, биће коришћен и систем халоперидол-етаноламин, у коме ће бити испитана промена растворљивости базне АФС са повећањем концентрације слабе органске базе. Заједно са системом ибупрофен-слаба органска киселина, у коме ће бити испитана промена растворљивости киселе АФС са повећањем концентрације слабе органске киселине, овај систем ће омогућити поређење понашања АФС различитих киселинско-базних својстава у концентрираним растворима различитог састава. Поређење ових система ће омогућити испитивање улоге киселинско-базних интеракција и јонизације АФС, као и других концентрационо зависних фактора који могу допринети повећању растворљивости.

Додатно ће бити урађена и физичко-хемијска карактеризација раствора малих органских киселина кроз одређивање густине, електричне и моларне проводљивости ради добијања података о промени средине у растворима са повећањем концентрације киселина. Ови подаци ће омогућити додатан увид у промене до којих долази у систему по додатку слабо растворљивих АФС у растворе слабих киселина.

Истраживања ће обухватати одређивање профила растворљивости одабраних АФС у функцији концентрације киселине/базе и рН вредности након успостављања равнотежног стања у хетерогеном систему са АФС. На основу добијених профила растворљивости биће испитано да ли се са повећањем концентрације киселине или базе јављају различити трендови у повећању растворљивости и да ли се уочене промене могу повезати са променама других испитиваних својстава система.

Промене у растворима одабраних АФС ће бити испитиване једно- и дводимензионалном NMR спектроскопијом, праћењем концентрационо зависних промена хемијских померања, молекулског окружења и конформационог понашања одабраних АФС.

Паралелно са испитивањем раствора након успостављања термодинамичке равнотеже у испитиваним хетерогеним системима биће одређен састав и урађена карактеризација изоловане чврсте фазе. АФС и органске киселине у раствору, као и у чврстој фази, биће квантификоване применом течне хроматографије високих

перформанси (HPLC), док ће инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (FTIR), диференцијална скенирајућа калориметрија (DSC), термогравиметријска анализа (TGA) и дифракција X-зрака на праху (PXRD) бити искоришћене за испитивање природе чврстих фаза.

Експериментални резултати ће бити допуњени рачунарским моделовањем. COSMO-RS моделовање ће бити примењено за анализу солватационих својстава испитиваних система. Резултати моделовања биће разматрани заједно са експериментално утврђеним трендовима растворљивости и спектроскопским подацима.

Оригиналност предложеног истраживања лежи у чињеници да до данас нису разјашњени разлози због којих долази до значајног повећања растворљивости у хетерогеним системима АФС и слабих органских киселина или база. Додатни допринос предложеног истраживања представља повезивање промена у раствору, растворљивости и природи чврсте фазе у истим равнотежним системима (у постојећој литератури нагласак је углавном на испитивању својстава раствора). Предложено истраживање омогућиће поређење утицаја промене степена јонизације АФС, молекулског окружења у концентрованим растворима слабих органских киселина и база и природе чврсте фазе на повећање растворљивости АФС.

3. Научни циљ истраживања

Општи циљ ове докторске дисертације је стицање увида у факторе који доводе до повећања растворљивости халоперидола и ибупрофена као одабраних АФС у системима слабих органских киселина или слабе органске базе (етаноламина).

Специфични циљеви истраживања:

1. одредити густину, електричну и моларну проводљивост изабраних раствора слабих органских киселина и повезати испитиване параметре са променом састава и својстава испитиваних раствора;
2. испитати утицај концентрације слабих органских киселина или база на растворљивост одабраних АФС и утврдити да ли се са променом састава система мења и начин на који се растворљивост АФС повећава;
3. испитати значај промене степена јонизације АФС, молекулског окружења у концентрованим растворима и природе чврсте фазе за повећање растворљивости у испитиваним системима;
4. испитати концентрационо зависне промене молекулског окружења, конформационог понашања и могуће асоцијације халоперидола у растворима одабраних слабих киселина и утврдити њихову повезаност са повећањем растворљивости;
5. утврдити како се са променом концентрације органске киселине мењају састав и структура чврсте фазе и испитати повезаност ових промена са повећањем растворљивости АФС;
6. окарактерисати чврсте фазе применом FTIR, DSC, TGA и PXRD метода;

7. повезати повећање растворљивости са концентрацијом киселина/база, густином раствора, променом молекулског окружења у концентрованим растворима и својствима изолованих чврстих фаза;
8. упоредити модел-системе различитих киселинско-базних својстава и проценити допринос јонизације у односу на друге концентрационо зависне факторе.

4. Методе истраживања

Током истраживања ће бити коришћене различите аналитичке методе. Експерименти ће бити извођени уз контролу температуре, времена успостављања равнотеже и састава хетерогеног система.

- **Физичко-хемијска карактеризација раствора слабих органских киселина различитих концентрација.** Промена својстава испитиваних раствора са повећањем концентрације органске киселине или базе ће бити праћена потенциометријски, кондуктометријски и одређивањем густине раствора. рН вредности раствора пре додавања АФС, током и након успостављања равнотеже као и након одвајања фаза, биће измерене употребом специфичне микро-рН стаклене електроде, при чему ће мерења рН вредности у деутерисаној средини бити коригована према литератури и прерачуната у рD вредности. Густина испитиваних раствора биће одређена пре додатка АФС и након раздвајања фаза (у супернатантима, након експеримената за одређивање растворљивости АФС).
- **Одређивање растворљивости АФС.** Растворљивост одабраних АФС у различитим системима органских киселина или базе биће одређена *shake-flask* методом. Након мешања и седиментације, односно након успостављања стабилне равнотеже, течна и чврста фаза биће раздвојене центрифугирањем. Концентрација АФС у супернатанту ће бити одређена HPLC методом.
- **NMR проучавање раствора.** Супернатанти добијени након испитивања растворљивости АФС у деутерисаним системима ће бити анализирани применом ^1H и ^{13}C NMR спектроскопије и дводимензионалних (2D) NMR техника (COSY, HSQC, HMBC и NOESY). Биће анализиране промене хемијских померања, интеграла, мултиплицитета сигнала, као и промене које указују на различито молекулско окружење између добијених раствора. H/D измена у молекулу халоперидола ће бити праћена снимањем ^1H NMR спектра истог узорка халоперидола у дефинисаним временским интервалима.
- **Испитивање чврсте фазе.** Добијене чврсте фазе ће након одвајања центрифугирањем бити припремљене за анализу испирањем и сушењем под контролисаним условима, а садржај АФС и органске киселине/базе биће одређен HPLC методом. На основу добијених резултата биће израчунати масени удели и моларни односи компонената чврсте фазе. Одабране изоловане чврсте фазе биће испитане FTIR спектроскопијом, DSC, TGA и PXRD техникама.

- **FTIR спектроскопија.** FTIR спектроскопија ће бити искоришћена за упоредну анализу полазних супстанци и изолованих чврстих фаза. Биће праћени положај, интензитет, облик и промене карактеристичних вибрационих трака.
- **Термичка и дифракциона карактеризација.** Термичке промене у одабраним чврстим фазама биће испитане применом DSC и TGA техника. PXRD ће бити употребљена за испитивање кристалности одабраних чврстих фаза и њихово поређење са полазним АФС.
- **Компјутерско моделовање.** COSMO-RS моделовање ће бити примењено за процену солватационих својстава и термодинамичких трендова испитиваних система. Резултати добијених прорачуна ће бити упоређени са експериментално уоченим трендовима растворљивости и добијеним спектроскопским подацима.

5. Актуелност проблематике у свету

Растворљивост АФС у воденој средини условљена је протолитичким равнотежама у раствору и фазним равнотежама које се у хетерогеном систему успостављају између раствора и издвојене чврсте фазе. Промена рН вредности водених раствора слабо растворљивих АФС утиче на промену растворљивости уколико долази до промена степена јонизације АФС у испитиваном опсегу рН вредности. На својства хетерогеног система у коме је успостављена стабилна термодинамичка равнотежа осим рН вредности утичу и укупна јонска сила раствора, као и природа и концентрације свих присутних врста у раствору (супстанца, пуфер(и), позадински електролит(и)), солватација, као и састав и стабилност чврсте фазе [1-3]. Стога се промене растворљивости АФС не могу тумачити искључиво на основу рН вредности и степена јонизације према *Henderson-Hasselbalch*-овој једначини, што је чест случај у научној литератури која се бави овом тематиком.

Метода повећања растворљивости киселинско-базним интеракцијама (киселинско-базна суперсолубилизација, КБС) је описана као приступ којим се применом концентрованих раствора слабих органских киселина или база може постићи изразито повећање растворљивости слабо растворљивих АФС. При избору киселинско-базних парова као користан емпиријски критеријум може се применити ΔpK_a правило, при чему се ΔpK_a дефинише као разлика између pK_a коњуговане киселине базе и pK_a киселе компоненте. При вредностима ΔpK_a већим од 4 пренос протона и формирање соли су изразито фаворизовани, док се при вредностима у прелазном опсегу $-1 < \Delta pK_a < 4$ формирање соли не може поуздано предвидети само на основу pK_a вредности компонената, већ зависи и од других међумолекулских интеракција и структуре настале чврсте фазе [4].

КБС приступ је првобитно испитиван на примеру халоперидола, код кога је у концентрованим растворима слабих органских киселина постигнуто вишеструко повећање растворљивости, уз настанак аморфних чврстих фаза након сушења добијених система [5]. Халоперидол је слаба органска база чија pK_a вредност на 25 °C износи 8,60 [3], док је на пример pK_a сирћетне киселине 4,76 [1], па за овај киселинско-базни пар

ΔpK_a износи приближно 3,8. Ова вредност припада прелазном подручју ΔpK_a правила, због чега се формирање соли у систему халоперидол-сирћетна киселина не може унапред предвидети само на основу киселинско-базних својстава компонената. Стога је за разумевање оваквих система неопходно, поред испитивања промена у раствору, одредити и састав и природу чврсте фазе која се успоставља у равнотежи са раствором.

Могућност примене КБС приступа показана је и за друге слабо растворљиве базне АФС, укључујући итраконазол [6], а новија истраживања су принцип КБС проширила и на киселе АФС, као што је флурбипрофен, применом слабих органских база [7]. Ови резултати показују да КБС представља појаву применљиву на различите структурне и киселинско-базне типове АФС, али и да је достигнути степен повећања растворљивости специфичан за сваки испитивани систем и да до сада нису у потпуности разјашњени принципи по којима долази до овако значајног повећања растворљивости.

Значај природе настале чврсте фазе за понашање оваквих система показан је у истраживањима халоперидола са различитим карбоксилним киселинама. У претходним истраживањима је показано да халоперидол са различитим карбоксилним киселинама може да формира различите чврсте фазе. У зависности од структуре киселине и односа компонената добијене су соли, хидрати и полиморфне форме [4,8]. Поред тога, новија испитивања растворљивости клофазимина у присуству различитих малих органских киселина показала су да степен повећања растворљивости значајно зависи од структуре и концентрације употребљене киселине [9]. Резултати ових истраживања указују да поред киселинско-базних својстава компонената треба узети у обзир и специфичне интеракције у раствору и природу чврсте фазе која се формира у равнотежи са раствором.

Иако је КБС испитана на више модел-система, интеракције и промене које прате значајно повећање растворљивости у концентрованим растворима слабих органских киселина и база још увек нису систематски повезани са уоченим повећањем растворљивости. Посебно су од интереса промене молекулског окружења АФС до којих долази са повећањем концентрације органске киселине или базе и њихова повезаност са променама растворљивости и својствима формиране чврсте фазе. Ово је нарочито значајно у веома концентрованим растворима, у којима промена концентрације органске киселине или базе, поред промене киселинско-базних услова, доводи и до значајне промене састава и физичко-хемијских својстава раствора. Због тога истовремено испитивање раствора и чврсте фазе може пружити потпунију слику о факторима који утичу на повећање растворљивости него посматрање само рН вредности или концентрације растворене АФС.

Паралелно праћење физичко-хемијских својстава раствора, промена молекулског окружења АФС и састава и својстава издвојених чврстих фаза може значајно допринети потпунијем разумевању ових хетерогених система. Овакав приступ омогућава да се уочене промене посматрају кроз различите параметре, као и испитивање њихове повезаности са повећањем растворљивости. Поређење система различитих киселинско-базних својстава може додатно допринети процени значаја јонизације АФС и других интеракција присутних у концентрованим растворима слабих киселина или база. Резултати оваквог приступа требало би да прошире постојећа сазнања о КБС и омогуће

боље разумевање понашања слабо растворљивих АФС у концентрованим растворима слабих органских киселина или база.

Литература

- [1] Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007, 59(7), 603-616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>.
- [2] Li, S.; Wong, S.; Sethia, S.; Almoazen, H.; Joshi, Y. M.; Serajuddin, A. T. M. Investigation of Solubility and Dissolution of a Free Base and Two Different Salt Forms as a Function of pH. *Pharmaceutical Research* 2005, 22, 628-635. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-2504-z>.
- [3] Avdeef, A.; Fuguet, E.; Llinàs, A.; Ràfols, C.; Bosch, E.; Völgyi, G.; Verbić, T.; Boldyreva, E.; Takács-Novák, K. Equilibrium Solubility Measurement of Ionizable Drugs-Consensus Recommendations for Improving Data Quality. *ADMET & DMPK* 2016, 4(2), 117-178. <https://doi.org/10.5599/admet.4.2.292>.
- [4] Acebedo-Martínez, F. J.; Alarcón-Payer, C.; Domínguez-Martín, A.; Frontera, A.; Verdugo-Escamilla, C.; Choquesillo-Lazarte, D. Impact of the Coformer Carbon-Chain Length on the Properties of Haloperidol Pharmaceutical Salts. *Crystal Growth & Design* 2025, 25(9), 3169-3185. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5c00251>.
- [5] Singh, S.; Parikh, T.; Sandhu, H. K.; Shah, N. H.; Malick, A. W.; Singhal, D.; Serajuddin, A. T. M. Supersolubilization and Amorphization of a Model Basic Drug, Haloperidol, by Interaction with Weak Acids. *Pharmaceutical Research* 2013, 30, 1561-1573. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-0994-7>.
- [6] Parikh, T.; Sandhu, H. K.; Talele, T. T.; Serajuddin, A. T. M. Characterization of Solid Dispersion of Itraconazole Prepared by Solubilization in Concentrated Aqueous Solutions of Weak Organic Acids and Drying. *Pharmaceutical Research* 2016, 33(6), 1456-1471. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1890-8>.
- [7] Syed, M. I.; Kandagatla, H. P.; Avdeef, A.; Serajuddin, A. T. M. Supersolubilization and Amorphization of a Weakly Acidic Drug, Flurbiprofen, by Applying Acid-Base Supersolubilization (ABS) Principle. *International Journal of Pharmaceutics* 2024, 663, 124548. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124548>.
- [8] Aitipamula, S.; Wong, A. B. H.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H. Pharmaceutical Salts of Haloperidol with Some Carboxylic Acids and Artificial Sweeteners: Hydrate Formation, Polymorphism, and Physicochemical Properties. *Crystal Growth & Design* 2014, 14, 2542-2556. <https://doi.org/10.1021/cg500245e>.
- [9] Topalović, I. A.; Marković, O. S.; Pešić, M. P.; Kathawala, M. H.; Kuentz, M.; Avdeef, A.; Serajuddin, A. T. M.; Verbić, T. Ž. Effects of Different Weak Small Organic Acids on Clofazimine Solubility in Aqueous Media. *Pharmaceutics* 2024, 16(12), 1545. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121545>.

6. Основне хипотезе истраживања

Основне хипотезе докторске дисертације су:

1. повећање растворљивости слабо растворљивих АФС у концентрованим растворима слабих органских киселина или база се не може објаснити само променом степена јонизације АФС и протолитичким равнотежама, већ на њега може утицати солватација, асоцијација растворених врста и промена састава и својстава чврсте фазе.
2. Степен и начин повећања растворљивости слабо растворљивих АФС у системима описаним под хипотезом 1 зависни су од структуре, концентрације и физичко-хемијских својстава слабих органских киселина или база.
3. У концентрованим растворима слабих киселина долази до промена конформационог понашања халоперидола.
4. Састав и структура чврсте фазе у испитиваним хетерогеним системима мењају се са променом концентрације органске киселине или базе, а ове промене повезане су са променама растворљивости АФС.
5. Повећање растворљивости АФС се може јавити и у системима у којима није очекивана значајна промена у степену јонизације АФС, што би указало да и други фактори могу допринети повећању растворљивости АФС у концентрованим системима слабих органских киселина или база.

7. Очекивани резултати и научни допринос

Очекује се да ће истраживања у оквиру предложене докторске дисертације омогућити:

1. утврђивање концентрационо зависних промена растворљивости и њихове повезаности са киселинско-базним условима, својствима концентрованих раствора, променама молекулског окружења и природом чврсте фазе;
2. идентификацију концентрационо зависних промена хемијског окружења халоперидола, конформационих промена и испитивање могуће асоцијације растворених врста, као и њихове повезаности са повећањем растворљивости;
3. идентификацију промена састава, структуре и физичко-хемијских својстава чврсте фазе које прате промене растворљивости АФС и испитивање њихове повезаности са равнотежним процесима у систему;
4. добијање експерименталне основе за тумачење понашања сродних слабо растворљивих АФС у концентрованим системима слабих органских киселина или база;
5. значајан допринос рационалнијем планирању састава формулација тешко растворљивих АФС, а посредно и потенцијалном побољшању биорасположивости.

Научни допринос дисертације огледаће се у унапређењу разумевања улоге киселинско-базних, солватационих, асоцијативних и фазних процеса у повећању растворљивости АФС у концентрованим системима слабих органских киселина или база. Паралелно испитивање промена у раствору и чврстој фази ће омогућити да се систем разматра у целини, прошире знања о киселинско-базној суперсолубилизацији и потпуније сагледају услови и фактори повезани са овом појавом. Добијени резултати могу представљати основу за испитивање сродних система других АФС и рационалније планирање формулација усмерених ка повећању растворљивости. Оваква сазнања могу бити од значаја и за развој приступа којима би се, посредно, допринело побољшању биорасположивости слабо растворљивих АФС.

Г. Закључак

На основу свих елемената изложених у овом Извештају, Комисија сматра да је приложена тема научно заснована и актуелна, а да је постављени приступ погодан за систематско испитивање фактора повезаних са значајним повећањем растворљивости одабраних активних фармацеутских супстанци у концентрованим растворима слабих органских киселина или база. Посебна вредност предложеног истраживања огледа се у паралелном испитивању раствора и чврсте фазе истих хетерогених система, па ће одређена растворљивост АФС моћи да се пореди са променама у молекулском окружењу АФС и својствима добијене чврсте фазе.

Комисија очекује да ће резултати предложеног истраживања допринети бољем разумевању фактора повезаних са повећањем растворљивости АФС у концентрованим растворима слабих органских киселина или база. Очекивани резултати могу представљати значајан допринос области аналитичке хемије, нарочито проучавању растворљивости и равнотежних процеса у хетерогеним системима активних фармацеутских супстанци.

Сагласно Закону о високом образовању и Статуту Универзитета у Београду - Хемијског факултета и Правилнику о докторским академским студијама, Комисија сматра да кандидат испуњава све потребне услове за израду предложене докторске дисертације. На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета, да мастер хемичару **Младену Ђурђевићу**, одобри израду докторске дисертације под измењеним насловом:

**„Проучавање интеракција у хетерогеним системима које доводе до повећања
растворљивости активних фармацеутских супстанци у присуству слабих
органских киселина или база.“**

За ментора предлажемо др Татјану Ж. Вербић, редовног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

Списак радова предложеног ментора из којих се може видети да испуњава услове из Стандарда за акредитацију студијских програма докторских студија дат је у Прилогу 2.

У Београду,
25. 9. 2026. године

Комисија:

др Татјана Ж. Вербић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет; ментор

др Милош Пешић, доцент,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Илија Цвијетић, доцент,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Александра Маргетић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију –
Институт од националног значаја за Републику Србију (ИХТМ)

Прилог 1. Библиографија кандидата категорисана према Правилнику о стицању истраживачких и научних звања („Сл. гласник РС“, бр. 80/2024 и 70/2025).

Публикације

1. M20 – Радови објављени у научним часописима међународног значаја:

M21a – Рад у водећем међународном часопису категорије M21a

1.1. Đogo Mračević, S., Stanković, M., Đurđević, M., Vizi, A. & Ražić, S. (2025). Children's playgrounds and urban pollution: Ecological and health risks from Cr, Ni, Pb, As, Cd, Cu, and Zn. *Environmental Geochemistry and Health*, 47(10), 401. <https://doi.org/10.1007/s10653-025-02694-4>, IF₂₀₂₅ 4,3 (Public, Environmental & Occupational Health 66/443)

M21 – Рад у водећем међународном часопису категорије M21

1.2. Đurđević, M., Pešić, M. & Verbić, T. (2025). Application of BSA-modified silica for solid phase extraction of progesterone from river water samples. *Talanta Open*, 12, 100545. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2025.100545>, IF₂₀₂₅ 5,1 (Chemistry, Analytical 29/110)

1.3. Đurđević, M., Stanković, M., Ražić, S. & Đogo Mračević, S. (2025). Sustainable Fluoride Determination in Selected Infant Juices Available on the Serbian Market: Health Risk Assessment. *Biological Trace Element Research*, 203(11), 5954-5963. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04617-x>, IF₂₀₂₅ 4,3 (Endocrinology & Metabolism 65/198)

Тезе

Мастер рад – Универзитет у Београду – Хемијски факултет: „Синтеза флуоресцентних деривата естрогена и естрадиола за примену у FPIA“, 2021, ментор: ванредни професор др Татјана Вербић.

Завршни рад – Универзитет у Београду – Хемијски факултет: „Имобилизација говеђег серум албумина на силика гелу и примена у екстракцији чврстом фазом“, 2020, ментор: ванредни професор др Татјана Вербић.

2. M30 – Зборници међународних научних скупова

M33 – Саопштење са међународног скупа штампано у целини

2.1. Verbić, T., Marković, O., Pešić, M. & Đurđević, M. (2026). Pharmaceutical solubility as a critical determinant of drug quality and performance. 9th Workshop on Food and Drug Safety and Quality. Online Satellite Event, September 23rd, 2026. Book of Proceedings (u štampi)

M34 – Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

2.2. Đurđević, M., Pavićević Nedeljković, A., & Pešić, M. (2026). Enhanced solubility and photostability of Furosemide through complexation with Ethylenediamine-modified β -cyclodextrin. First International Conference on Medical, Pharmaceutical and Cosmetic Chemistry, Household and Industrial Chemistry, Forensic and Analytical Chemistry -

ChemInno 2026. Book of Abstracts: p294. ISBN: 978-86-908815-2-9. Belgrade, Serbia. Institute of General and Physical Chemistry. May 5th, 2026.

2.3. **Durđević, M.**, Pešić, M., & Verbić, T. (2026). Enhanced solubility of Haloperidol in highly concentrated Tartaric acid solutions, mechanistic insights into acid-base supersolubilization. First International Conference on Medical, Pharmaceutical and Cosmetic Chemistry, Household and Industrial Chemistry, Forensic and Analytical Chemistry - ChemInno 2026. Book of Abstracts: p293. ISBN: 978-86-908815-2-9. Belgrade, Serbia. Institute of General and Physical Chemistry. May 5th, 2026.

2.4. Stanković, M., **Durđević, M.**, Radojčić, Đ., Ražić, S. & Đogo Mračević, S. (2024). Evaluation of trace and macro elements in honey from different regions of Serbia. 56th Days of Preventive Medicine – International Congress. Book of Abstracts: p20. ISBN: 978-86-900283-5-1. Niš, Serbia. September 24th-27th, 2024.

2.5. Verbić, T. Ž., Pešić, M. P., **Durđević, M.**, Topalović, I. A., Marković, O. S., Kuentz, M., Avdeef, A. & Serajuddin, A. T. M. (2024). Solubilizing poorly soluble drugs with acid-base (super)solubilization principle – interactions that make it work. 9th IAPC Meeting, International Conference on Emerging Technologies in Drug Discovery and Development (IAPC-9). Book of Abstracts: p31. Shanghai, China. September 23rd-25th, 2024.

2.6. Verbić, T., Marković, O., Pešić, M., Topalović, I., **Durđević, M.**, Kuentz, M., Avdeef, A. & Serajuddin, A. (2024). Drug solubility enhancement: from buffer complexes formation to acid-base supersolubilization. 21st IUPAC International Symposium on Solubility Phenomena and Related Equilibrium Processes (ISSP21). Book of Abstracts: p13. ISBN: 978-86-7031-667-6. Novi Sad, Serbia. September 9th-13th, 2024.

2.7. **Durđević, M.**, Stanković, M., Ražić, S. & Đogo Mračević, S. (2024). Determination of fluoride in infant juices using fluoride ion-selective electrode. 3rd International UNIFood Conference - UNIFood2024. Book of Abstracts: p136. ISBN: 978-86-7834-438-1. Belgrade, Serbia. June 28th-29th, 2024.

2.8. **Durđević, M.**, Pešić, M. & Verbić, T. (2023). NMR study of haloperidol in weak acid solutions. 10th IAPC Meeting - Tenth World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery & Sixth World Conference on ADMET and DMPK. Book of Abstracts: p69. Belgrade, Serbia. September 4th-6th, 2023.

3. M60 – Зборници националних научних скупова, критичко приређивање извора

M64 – Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

3.1. **Durđević, M.**, Pavićević Nedeljković, A., Radisavljević, M. & Pešić, M. (2025). Determination of pKa values and water solubility of amino-modified β -CDs. 11th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p114. ISBN: 978-86-7132-090-0. Kragujevac, Serbia. October 25th, 2025.

3.2. Pavićević Nedeljković, A., **Durđević, M.** & Pešić, M. (2025). Enhanced photostability of naproxen through complexation with amino-modified beta-cyclodextrin. 11th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p130. ISBN: 978-86-7132-090-0. Kragujevac, Serbia. October 25th, 2025.

3.3. Dakić, A., **Đurđević, M.**, Verbić, T. & Pešić, M. (2024). Examination of the effect of functional monomer mole fraction on the imprinting of polymers with procaine. 10th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p184. ISBN: 978-86-7132-087-0. Belgrade, Serbia. October 26th, 2024.

3.4. Vulićević, A., Marušić, U., **Đurđević, M.**, Verbić, T. & Pešić, M. (2024). HPLC-monitored controlled release of donepezil by molecularly imprinted polymers under various physiological conditions. 10th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p185. Belgrade, Serbia. October 26th, 2024.

3.5. Anđelković, I., **Đurđević, M.**, Verbić, T. & Pešić, M. (2024). Molecular imprinting of polymers with lactoferrin. 10th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p177. ISBN: 978-86-7132-087-0. Belgrade, Serbia. October 26th, 2024.

3.6. Radisavljević, M., Verbić, T., Pešić, M. & **Đurđević, M.** (2024). Preparation of sorbents with a potential application in solid-phase extraction of octyl salicylate. 10th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p178. ISBN: 978-86-7132-087-0. Belgrade, Serbia. October 26th, 2024.

3.7. Stanković, M., **Đurđević, M.**, Ražić, S. & Đogo Mračević, S. (2024). Sadržaj toksičnih elemenata u zemljištu dečjih igrališta urbanog područja Beograda. 60th Meeting of the Serbian Chemical Society. Kratki izvodi radova: p81. ISBN: 978-86-7132-086-3. Niš, Serbia. June 8th-9th, 2024.

3.8. Pešić, M., **Đurđević, M.** & Verbić, T. (2021). Imobilizacija goveđeg serum albumina na silika gelu i primena u ekstrakciji čvrstom fazom. 57th Meeting of the Serbian Chemical Society. Kratki izvodi radova, Knjiga radova: p33. ISBN: 978-86-7132-077-1. Kragujevac, Serbia. June 18th-19th, 2021.

3.9. Ugrinov, S., **Đurđević, M.**, Todorov, M. & Pešić, M. (2019). Molecularly imprinted polymers for diosgenin. 7th Conference of Young Chemists of Serbia. Book of Abstracts: p72. ISBN: 978-86-7132-071-9. Belgrade, Serbia. November 2nd, 2019.

Прилог 2. Изабрани радови предложеног ментора др Татјане Ж. Вербић

- [1] Olivera S. Marković, Miloš P. Pešić, Alex Avdeef, Abu T. M. Serajuddin, **Tatjana Ž. Verbić***, Imipramine solubility-pH profiles: self-aggregation vs. common-ion effect, *ADMET and DMPK*, Advanced Online Articles, 2025, 3128. <https://doi.org/10.5599/admet.3128> **M21, IF₂₀₂₄ 4,3** (Chemistry, Medicinal 21/72; Pharmacology & Pharmacy 69/352).
- [2] Igor A. Topalović, Olivera S. Marković, Miloš P. Pešić, Mufaddal H. Kathawala, Martin Kuentz, Alex Avdeef, Abu T. M. Serajuddin, **Tatjana Ž. Verbić***, Effects of Different Weak Small Organic Acids on Clofazimine Solubility in Aqueous Media, *Pharmaceutics* 16(12), 2024, 1545. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121545> **M21a, IF₂₀₂₄ 5,5** (Pharmacology & Pharmacy 34/352).
- [3] Hari P. Kandagatla, Mufaddal H. Kathawala, Amber Syed, **Tatjana Ž. Verbić**, Alex Avdeef, Martin Kuentz, Abu T. M. Serajuddin, Highly Increasing Solubility of Clofazimine, an Extremely Water-insoluble Basic Drug, in Lipid-based SEDDS Using Digestion Products of Long-chain Lipids, *J. Pharm. Sci.* 114(6), 2025, 103782. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.103782> **M21, IF₂₀₂₄ 3,8** (Pharmacology & Pharmacy 92/352).
- [4] Olivera S. Marković, Nirali G. Patel, Abu T. M. Serajuddin, Alex Avdeef, and **Tatjana Ž. Verbić***, Nortriptyline Hydrochloride Solubility-pH Profiles in a Saline Phosphate Buffer: Drug-Phosphate Complexes and Multiple pHmax Domains with a Gibbs Phase Rule “Soft” Constraints, *Mol. Pharm.* 19(2), 2022, 710-719. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00919> **M21, IF₂₀₂₁ 5,364** (Pharmacology & Pharmacy 65/279).
- [5] Olivera S. Marković, Miloš P. Pešić, Ankita V. Shah, Abu T.M. Serajuddin, **Tatjana Ž. Verbić***, Alex Avdeef, Solubility-pH profile of desipramine hydrochloride in saline phosphate buffer: Enhanced solubility due to drug-buffer aggregates, *Eur. J. Pharm. Sci.* 133, 2019, 264-274. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.014> **M21, IF₂₀₁₉ 3,616** (Pharmacology & Pharmacy 77/271).