Rad se bavi ispitivanjem imobilizacije leka, diklofenaka, na selektivno oksidovanu celulozu. Rad je lepo koncipiran, daje jednu zaokruženu celinu, diskusija koje se tiče hemijskih veza između nosača i lekovite komponente je vrlo detaljna i potkovana ftir analizom. Medjutim, neki rezultati bi mogli biti predstavljeni na relevantniji način što bi omogućilo i detaljniju diskusiju.

Predlažem sledeće izmene:

Abstrakt

38 red …”sa uzorku sa”

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena**, dio …”sa uzorku sa”je zamijenjen dijelom “ uzorak sa“

Uvod

Preporucujem da tvrdnja Međutim, nema literaturnih podataka o istraživanju vezivanja diklofenaka na oksidovanoj celulozi u obliku zavoja. stoji nakon objašnjenja sta se podrazumeva pod pojmom oksdivane celuloze (linije 69-72). Takođe, preporučujem da se navedu kakvi su do sada lekovi na oksidativnoj celulozi primenjeni i koje su najbitnije prednosti ovih sistema.

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** rečenica” Međutim, nema literaturnih podataka o istraživanju vezivanja diklofenaka na oksidovanoj celulozi u obliku zavoja. je prebačena iza objašnjenja šta podrazumjeva OC, i navedeni su lijekovi koji su do sad vezani na OC i prednosti ovih sistema, pa sad taj dio izgleda ovako: „Međutim, nema literaturnih podataka o istraživanju vezivanja diklofenaka na oksidovanoj celulozi u obliku zavoja.

Uvođenjem karboksilnih grupa u položaj C6 glukopiranozne jedinice dobijaju se grupe pogodne za fizičko i hemijsko vezivanje lijekova [23].

Do sada su na oksidovanu celulozu vezivani uglavnom antibiotici [24] i analgetici [25]. Prednost ovih sistema se ogleda u produženom vremenu djelovanja [4]. “

Metode

2.2 Dobijanje oksidovane celuloze

Koji je odnos celuloze i rastvora kojim je tretirana?

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** odnos celuzloze i oksidacionog sredstva je dopunjen i sad ta rečenica glasi „Oksidacija je vršena potapanjem 50 g celuloze u 700 ml smjese HNO3/H3PO4 (2:1 v/v) i NaNO2 (1,43 % m/v ) na sobnoj temperaturi (25±1 0C), u trajanju od 5, 10 i 20 h.“

2.3. Određivanja sadržaja karboksilnih grupa

Ko je određen sadržaj vlage (%) u jednačini (1). Da li je izračunat na osnovu zapremine kalcijum-acetata i dodatog titracionog rastvora (NaOH)?

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** sadržaj vlage je određen standardnom gravimetrijskom metodom prema standardu SRPS.F.S3.101. Ovaj podatak je samo iskorišten kod računanja karboksilnih i karbonilnih grupa. Nigdje nije razmatran u radu, te nisam ni prikazivao metodu njegovog računanja i dobijene rezultate.

2.9. Otpuštanje diklofenaka sa OC

Koliko uzoraka je potopljeno u 100 ml fiziološkog rastvora

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** data je masa uzorka koji je potopljen u 100 ml fiziološkog rastvora. “Otpuštanje diklofenaka sa OC vršeno je u statičkim uslovima potapanjem 1 g uzoraka u 100 ml fiziološkog rastvora (0,95% NaCl) na sobnoj temperaturi (25±1°C) tokom 24 časa.“

Rezultati i diskusija

line 185, jedinice za sadržaj COOH grupa su mmol/g

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** jedinica je popravljen sa mmo/l u mmol/l. “Sadržaj karboksilnih grupa je određen kalcijum-acetatnom metodom [26] i kreće se u intervalu od 0,547 do 2,199 mmol/g OC.“

Rezultati

Tabela 2. Umesto termina “količina vezanog diklofenaka” preooručujem termin “količina adsorbovanog diklofenaka” ili termin “imobilisanog diklofenaka“ (ukoliko mehanizam vezivanja diklofenaka ne želite da svedete samo na adsorpciju). A takođe i u diskusiji

**ODGOVOR: Primjedba je djelimično uvažena,** jer se u našem slučaju ne radi ni o adsorpciji ni o imobilizaciji (jer lijek nije imobilisan, odnosno vezan kovalentnim vezama) nego se radi o sorpciji, odnosno složenom mehanizmu koji vjerovatno obuhvata kombinaciju adsorpcije, absorpcije i hemisorpcije.

Diskusija od reda 228 do 235 treba da bude u jednom paragrafu.

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** diskusija se sad nalazi u jednom paragrafu. ”Sekundarna amino grupa diklofenaka može da gradi jonske veze sa karboksilnim grupama oksidovane celuloze. Karboksilna grupa analgetika može da se poveže vodoničnim vezama sa karboksilnim grupama OC uz stvaranje dimera [19]. Takođe, benzenski prstenovi diklofenaka mogu učestvovati u stvaranju Van der Wals-ovih interakcija sa glukoznim jedinicama celuloze (π-π interakcije) i OH grupama celuloze (π-H interakcije) [33]. ”

red 236… spojene reči

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** riječi su razdvojene. ”Izmjerene pH vrijednosti rastvora tokom sorpcije kretale su se od...“

Naziv slike tri – slovna greška

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** naslov je popravljen. ”Slika 3. FTIR spektar diklofenaka (a), OC (b) i OC sa sorbovanim diklofenakom (c)“

Tabela 2– nedostaju jedinice za koncentracije rastvora.

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** ali pošto ste u zadnjoj primjedbi predložili da se reziltati sorpcije i desorpcije prikažu krivom kinetike sorpcije odnosno desorpcije i fituju, to je prihvaćeno pa više nema rezultata prikazanih u tabeli.

Tabela 3 procenat vezanog diklofenaka u odnosu na količinu leka u rastvoru se može nazvati efikasnošću imobilizacije

**ODGOVOR: Primjedba je djelimično uvažena,** jer se u našem slučaju ne radi ni o adsorpciji ni o imobilizaciji (jer lijek nije imobilisan, odnosno vezan kovalentnim vezama) nego se radi o sorpciji, odnosno složenom mehanizmu koji vjerovatno obuhvata kombinaciju adsorpcije, absorpcije i hemisorpcije. ” Tabela3. „Efikasnost sorpcije diklofenaka izražena u %, nakon 24h“

Proširiti diskusiju o poređenju ispitanog sistema sa aspekta količine imobilisanog leka u odnosu na literaturne podatke o drugim sistemima sa imobilisanim diklofenakom.

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** u diskusiji je dato poređenje količine sorbovanog lijeka u našem eksperimentu u odnosu na literaturne podatke. „Količina vezanog lijeka je nešto manja u odnosu na količinu diklofenaka vezanog na Eudgarit polimer (vezuje se od 98,97% do 101,45 % u odnosu na masu polimera)[14], u odnosu na HPMC (vezuje 100% diklofenaka u odnosu na masu polimera) [18] kao i u odnosu na smjesu alagnit/hitozan (vezuje od 99,07 do 99,87 % u odnosu na masu polimera)[12].“

Tabela 4. Koncentracije rastvora koji su korišćeni za imobilizaciju dikofenaka na nosač nisu relevantni za kinetiku desorpcije. Umesto ovako prikazane tabele 4 treba prikazati zavisnost količine otpuštenog dikolofenaka u odnosu na imobilisani (u procenatima) ili u odnosu na ukupnu količinu otpuštenog leka i to u funkciji vremena (kriva kinetike desorpcije). Na taj način bi se imalo bolji uvid u poređenje različitih sistema (nosači sa različitim sadržajem karboksilnih grupa i sa različitim sadržajem diklofenaka po jedinici mase nosača). Takoђе, i tabela 2 je mogla da bude predstavljena kao grafik koji pokazuje kinetiku sorpcije, što daje mogućnost da se rezultati fituju i nekim matematičkim modelima koje možete pronaći u literaturi.

**ODGOVOR: Primjedba je uvažena,** rezultati sorpcije su prikazani krivom kinetike sorpcije. Urađeno je fitovanje krive kinetike sorpcije prema Lagrgrenovom modelu za kinetiku pseudo-prvog i pseudo-drugog reda. Kriva kinetike desorpcije data je kao odnos količine desorbovanog lijeka sa vremenom.