

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI
FAKULTET

35/81
(Broj zahteva)

29.03.2013.
(Datum)

UNIVERZITET U BEOGRADU

Veće naučnih oblasti tehničkih nauka
(Naziv veća naučne oblasti i kome se
zahtev upućuje)

Z A H T E V
za davanje saglasnosti na predlog teme doktorske disertacije

Molimo da, shodno članu 46. st. 5. tačl. 3 Statuta Univerziteta u Beogradu („Glasnik Univerziteta“, broj 131/06), date saglasnost na predlog teme doktorske disertacije:

**„SINTEZA I KARAKTERIZACIJA HIDROGELOVA NA BAZI 2-HIDROKSJETIL
(MET)AKRILATA, ITAKONSKE KISELINE I POLI(VINIL PIROLIDONA)“**
(pun naziv predložene teme doktorske disertacije)

NAUČNA OBLAST: TEHNOLOŠKO INŽENJERSTVO

PODACI O KANDIDATU:

1. Ime, ime jednog od roditelja i prezime kandidata:

BOJANA (Dragoljub) KREZOVIĆ

2. Naziv i sedište fakulteta na kome je stekao visoko obrazovanje: **Univerzitet u Beogradu-Tehnološko-metalurški fakultet**

3. Godina diplomiranja: 2008.

4. Naziv magistarske teze kandidata: /

Upisana na doktorske studije šk. 2009/2010. godine.

5. Naziv fakulteta na kome je magistarska teza odbranjena: /

6. Godina odbrane magistarske teze: /

Obaveštavamo Vas da je **Nastavno-naučno veće,**

(naziv nadležnog tela Fakulteta)

na sednici održanoj **28.03.2013. godine** razmotrilo predloženu temu i zaključilo da je tema podobna za izradu doktorske disertacije.

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Đorđe Janačković

Prilog: 1. Predlog teme doktorske disertacije sa obrazloženjem.

2. Akt nadležnog tela fakulteta o podobnosti teme za izradu doktorske disertacije.

3. Podaci o mentoru

Na osnovu čl. 30. stav 3. Zakona o visokom obrazovanju, čl. 38. Statuta TMF-a i čl. 32. Pravilnika o doktorskim studijama TMF, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta od 28.03.2013. godine, doneta je

O D L U K A

***o prihvatanju Izveštaja Komisije za ocenu naučne zasnovanosti
teme i odobrenju izrade doktorske disertacije***

Prihvata se Izveštaj Komisije za ocenu naučne zasnovanosti predložene teme i odobrava izrada *doktorske disertacije* doktorantu **BOJANI KREZOVIĆ**, dipl. inž., pod nazivom: „**SINTEZA I KARAKTERIZACIJA HIDROGELOVA NA BAZI 2-HIDROKSJETIL (MET)AKRILATA, ITAKONSKE KISELINE I POLI(VINIL PIROLIDONA)**“, uz uslov da Veće naučnih oblasti Univerziteta u Beogradu da saglasnost na predlog teme.

Za mentora se određuje: dr Simonida Tomić, vanredni profesor TMF.

Odluku dostaviti: Veću naučnih oblasti na saglasnost, kandidatu, mentorima, Službi za nastavno studentske poslove i arhivi Fakulteta.

D E K A N

Prof. dr Đorđe Janačković

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Бојану Крезовић

Име и презиме ментора: Симонида Томић

Звање: ванредни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Tomić S.Lj.**, Mičić M.M., Dobić, S.N., Filipović J.M., Suljovrujić E.H., Smart poly(2-hydroxyethylmethacrylate/itaconic acid) hydrogels for biomedical application, *Radiation Physics and Chemistry* 79 (2010) 643-649. ISSN 0969-806X, IF(2010)=1.132
2. Jovanović Ž., Krklješ A., Stojkowska J., **Tomić S.**, Obradović B., Mišković-Stanković V., Kačarević-Popović Z., Synthesis and characterization of silver/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposite obtained by *in situ* radiolytic method, *Radiation Physics and Chemistry* 80 (2011) 1208-1215. ISSN 0969-806X, IF(2011)=1.227
3. Dobić S.N., Filipović J.M., **Tomić S.Lj.**, Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid/poly(ethylene glycol) dimethacrylate) hydrogels, *Chemical Engineering Journal* 179 (2012) 372–380. ISSN 1385-8947, IF(2011)=3.461
4. **Tomić S.Lj.**, Mičić M.M., Đokić D., Vasiljević-Radović D.G., Filipović J.M., Suljovrujić E.H., Preparation of Silver(I) Complexes with Itaconic Acid-Based Hydrogels for Biomedical Application, *Materials Manufacturing Processes* 24 (2009) 1197–1201. ISSN 1042-6914, IF(2009)=0.968
5. Babić M.M., Jovašević J.S., Filipović J.M., **Tomić S.Lj.**, Diffusion of drugs in hydrogels based on (meth)acrylates, poly(alkylene glycol)(meth)acrylates and itaconic acid, *Hemijska Industrija* 66 (6) (2012) 823-829. ISSN 0367-598X, IF(2011)=0.205

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничкотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, АНСИ или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, АНСИ и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће,

на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као М11, М12, М13, М14, М41 и М51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 27.03.2013.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

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

Predmet: Podobnost teme i kandidata Bojane Krezović za izradu doktorske disertacije

Odlukom br. 35/20 od 31.01.2013. imenovani smo za članove komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Bojane Krezović za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme: **“Sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, itakonske kiseline i poli(vinil pirolidona)”**.

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Bojana D. Krezović rođena je 19.02.1984. godine u Pljevljima, Republika Crna Gora, gde je završila osnovnu i srednju školu. Tehnološko-metalurški fakultet u Beogradu, odsek Organska hemijska tehnologija i polimerno inženjerstvo, je upisala 2002. godine. Diplomirala je 2008. godine, na katedri za Organsku hemijsku tehnologiju, sa diplomskim radom “Antimikrobna aktivnost hidrogelova na bazi poli(vinil pirolidona)”, sa ocenom 10 (deset). Prosečna ocena u toku studiranja je 7,84 (sedam 84/100).

Doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, odsek Hemijsko inženjerstvo, je upisala 2009. godine.

Ima objavljena dva rada u međunarodnom časopisu do sada, kao i dva saopštenja na skupovima međunarodnog značaja, objavljena u obliku kratkog izvoda.

Govori, čita i piše engleski i ruski jezik.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

U okviru doktorskih studija položila je sve ispite predviđene planom i programom, uključujući i završni ispit, postigavši sledeće ocene:

Predmet	ESPB	Ocena
Odabrana poglavlja matematičke analize	5	9
Hemijska kinetika	5	6
Hemijska termodinamika	5	9
Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	5	9
Principi organske sinteze-savremene metode i reakcije	6	10
Fizička organska hemija	5	10
Fizičko-hemijske osnove farmaceutskog inženjerstva	4	10
Heterogena kataliza	4	10
Polimerni biomaterijali	4	10
Bioaktivne materije u kozmetičkim proizvodima	4	10
Viši kurs karakterisanja makromolekula	4	9
Završni ispit	30	10
Prosek		9,33

Spisak objavljenih naučnih radova i saopštenja

Rad u časopisu istaknutog međunarodnog značaja (M₂₂)

1. Krezović B. D., Dimitrijević S. I., Filipović J. M., Nikolić R. R., Tomić S. Lj.: *Antimicrobial P(HEMA/IA)/PVP semi-interpenetrating network hydrogels*, Polymer Bulletin, 2013, DOI 10.1007/s00289-012-0830-y. ISSN 0170-0839, IF(2011)=1.532

Rad u časopisu međunarodnog značaja (M₂₃)

1. Tomić S. Lj., Mičić M. M., Krezović B. D., Dobić S. N., Suljovrujić E. H., Filipović J. M.: *Smart hydrogels based on itaconic acid for biomedical application*, Hemijska industrija, Vol 63, No 6, 2010, pp. 603-610. ISSN 0367-598X IF(2010)=0.137

Naučno saopštenje na skupu međunarodnog značaja, štampano u knjizi radova, u obliku kratkog izvoda (M₃₄)

1. Jovašević J. S., Vojisavljević M. D., Krezović B. D., Filipović J. M., Suljovrujić E. H., Tomić S.Lj.: *Swelling and biocompatibility behavior of P(HEA/IA/PEGDMA) hydrogels*, Tenth young researchers' conference materials science and engineering, Programme and book of abstracts XI/1, Belgrade, Serbia, 2011, p. 44 ISBN 978-86-80321-27-1
2. Jovašević J. S., Krezović B. D., Filipović J. M., Tomić S. Lj.: *pH Sensitive and Temperature Dependent Swelling of P(HEMA/IA/PEGDMA) Hydrogels*, Second International Workshop: Characterization, properties and applications of nanostructure ceramics, polymers and composites, Book of abstracts, Belgrade, 2011, p. 38, P8 ISBN 978-86-7401-278-9

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg angažovanja i pokazanih rezultata tokom doktorskih studija, Krezović Bojana, dipl. inženjer tehnologije, pokazala je sklonost i izrazitu sposobnost za bavljenje naučnoistraživačkim radom. Tema doktorske disertacije pripada oblasti iz koje je objavila dva rada u međunarodnim časopisima, kao i dva saopštenja na skupovima međunarodnog značaja, objavljena u obliku kratkog izvoda. Na osnovu ovoga se zaključuje da je ispunila potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

Naučni cilj istraživanja ove doktorske disertacije je sinteza nove klase hidrogelova koji sadrže 2-hidroksietil (met)akrilat, itakonsku kiselinu i poli(vinil pirolidon). Poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) i srodni hidrogelovi su do sada u znatnoj meri izučavani za različite primene u medicini i farmaciji. Hidrogel PHEMA pokazuje odličnu biokompatibilnost i fizičko-hemijska svojstva slična živim tkivima [1]. Njihova struktura omogućava sadržaj vode kao u živim tkivima. Do sada su izvedene studije modifikovanja PHEMA sa ciljem da se poboljšaju sposobnost upijanja vode i fluida, mehanička svojstva, kao i osetljivost na elektro-stimulanse i unapredi biološki odgovor [2-4]. Da bi se poboljšala svojstva upijanja fluida dodaju se različiti monomeri koji su hidrofilniji od HEMA kao što su: vinilpirolidon i etilen glikol dimetakrilat. Poli(vinil pirolidon) (PVP) i hidrogelovi na bazi PVP su važni zbog izražene biokompatibilnosti [5-7]. Nalaze primenu u farmaciji i medicini, kao i u aditivima u hrani i kozmetici. Takođe se koriste kao komponente za proizvodnju kontaktnih sočiva zbog hidrofilitnosti. Uspešno se primenjuju za lokalne prevlake u tretmanu rana kao što su opekotine, čirevi na koži i postoperativna oštećenja, u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova i sl.

Zahvaljujući specifičnim svojstvima, hidrogelovi su postali veoma atraktivni za primenu u biomedicinske svrhe [8, 9]. Posebno su interesantni hidrogelovi osetljivi na spoljašnje stimulanse, tzv. „inteligentni” hidrogelovi, jer se njihova fizičko-hemijska i

mehanička svojstva mogu kontrolisati promenama fizioloških uslova (pH vrednost, temperatura, jonska jačina, promena koncentracije biološki aktivnih agensa, itd.). Jedan od prvih hidrogelova, koji je primenjen za izradu kontaktnih sočiva, je bio na bazi 2-hidroksietil metakrilata, zbog zadovoljavajućih mehaničkih svojstava, odlične biokompatibilnosti, odgovarajućeg indeksa refrakcije i visoke propustljivosti kiseonika.

Homopolimerni hidrogelovi na bazi 2- hidroksietil akrilata (HEA), a naročito oni na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA), pokazuju mali stepen bubrenja i slaba mehanička svojstva. Uvođenje komonomerne (IK) i polimerne (PVP) komponente se radi sa namerom da se znatno poboljšaju biokompatibilnost, stepen bubrenja i mehanička svojstva kopolimera, koja su veoma značajna za biomedicinsku primenu.

Predmet ovog rada je sinteza novih tipova kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA) i 2-hidroksietil akrilata (HEA), sa itakonskom kiselinom (IK) i poli(vinil pirolidonom) (PVP). Prisustvo itakonske kiseline značajno doprinosi biokompatibilnosti i hidrofилnosti, a osim toga ona uvodi i svojstvo pH osetljivosti ovih kopolimernih hidrogelova [10, 11]. Hidrogelovi koji sadrže itakonsku kiselinu privlače sve veću pažnju naučne javnosti zbog mogućnosti dobijanja itakonske kiseline iz nepetrohemijjskih, bioobnovljivih izvora što je čini zanimljivom za različite primene, sa aspekta zaštite životne sredine i održivog razvoja. Pored toga što se dobija iz nepetrohemijjskih izvora, itakonska kiselina je zanimljiva jer ima dve karboksilne grupe sa različitim pKa vrednostima, čime se obezbeđuje pH-osetljivost hidrogelova u širem opsegu pH vrednosti. Osim gore navedenih svojstava, za biomedicinske primene hidrogelova je neophodno da poseduju i dobru permeabilnost, što se takođe postiže uvođenjem itakonske kiseline. Prisustvo polimerne komponente, poli(vinil pirolidona), doprinosi poboljšanju biokompatibilnosti i mehaničkih svojstava.

Hidrogelovi će biti sintetisani polimerizacijom preko slobodnih radikala. Pri sintezi će se varirati vrsta komponenti i njihov odnos u polaznoj smeši. Strukturna karakterizacija gelova će se izvesti korišćenjem infracrvene spektroskopije sa Fourier-ovom transformacijom. Morfologija gelova će se okarakterisati preko skenirajuće elektronske mikroskopije. Mehanička svojstva će se ispitati pomoću dinamičko-mehaničke analize. Studija bubrenja hidrogelova u puferima pH vrednosti koje imitiraju fiziološke i patofiziološke uslove, u fiziološki interesantnom temperaturnom opsegu, će se izvesti da bi se detektovala njihova pH i temperaturna osetljivost. Na osnovu rezultata bubrenja, odrediće se i kinetički parametri bubrenja. Odrediće se antimikrobna aktivnost hidrogelova.

Literatura

1. Peppas N. A., Huang Y., Torres-Lugo M., Ward J. H., Zhang J.: *Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology*, - Annu. Rev. Biomed. Eng., 2000, pp. 9-29.
2. Yanez F., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C.: *Macromolecule release and smoothness of semi-interpenetrating PVP-pHEMA networks for comfortable soft contact lenses*, - European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 69, 2008, pp. 1094–1103.
3. Mičić M. M., Tomić S. Lj., Filipović J. M., Suljovrujić E. H.: *Biokompatibilni i bioadhezivni hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil metakrilata i*

4. monofunkcionalizovanih poli(alkilenglikola) i itakonske kiseline, - Hem. Ind., Vol 61, No 2, 2007, pp. 83-89.
5. Tomic S. Lj., Mičić M. M., Dobić S. N., Filipović J. M., Suljovrujić E.H.: *Smart poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) hydrogels for biomedical application*, - Radiation Physics and Chemistry, Vol 79, 2010, pp. 643–649.
6. Jin S., Liu M., Zhang F., Chen S., Niu A.: *Synthesis and characterization of pH-sensitivity semi-IPN hydrogel based on hydrogen bond between poly(N-vinylpyrrolidone) and poly(acrylic acid)*, - Polymer, Vol 47, 2006, pp. 1526–1532.
7. Yaung J., Kwei T.K.: *pH-Sensitive Hydrogels Based on Polyvinylpyrrolidone – Polyacrylic Acid (PVP–PAA) Semi-Interpenetrating Networks (Semi-IPN): Swelling and Controlled Release*, - Journal of Applied Polymer Science, Vol. 69, 1998, pp. 921–930.
8. Abd El-Rehim H. A., Hegazy E. A., Hamed A. A., Swilem A. E.: *Controlling the size and swellability of stimuli-responsive polyvinylpyrrolidone–poly(acrylic acid) nanogels synthesized by gamma radiation-induced template polymerization*, - European Polymer Journal, Vol 49, 2013, pp. 601–612.
9. Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: *Hydrogels in pharmaceutical formulations*, - European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 50, 2000, pp. 27-46.
10. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kankane S.: *Responsive polymers in controlled drug delivery*, - Progress in Polymer Science, Vol 33, 2008, pp. 1088-1118.
11. Tomic S.Lj., Mičić M.M., Filipović J.M., Suljovrujić E.H.: *Swelling and drug release behavior of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels obtained by gamma irradiation*, - Radiation Physics and Chemistry, Vol 76, 2007, pp. 801–810.
12. Tomic S. Lj., Mičić M. M., Krezović B. D., Dobić S. N., Suljovrujić E.H. Filipović J.M.: *Inteligentni hidrogelovi na bazi itakonske kiseline za biomedicinsku primenu*, - Hem. ind., Vol 63, No 6, 2009, pp. 603-610.

3. Polazne hipoteze

Hidrogelovi su umreženi polimerni materijali koji mogu da apsorbuju velike količine fluida, pri čemu bubre, ali se ne rastvaraju u vodi i organskim rastvaračima. Grupa hidrogelova koji pokazuju promene u bubrenju, kao odgovor na delovanje stimulanasa iz spoljašnje sredine, kao što su pH, temperatura, jonska jačina rastvora, intenzitet svetlosti, jačina magnetnog i električnog polja, spadaju u "inteligentne" materijale. Značajna je primena hidrogelova u oblasti medicine i farmacije. Važno je da hidrogelovi tokom bubrenja ostaju mehanički dovoljno jaki, da su fleksibilni, da mogu kontrolisanom brzinom da otpuštaju molekule koji su uneti apsorpcijom fluida u mrežu.

Hidrogelovi na bazi kopolimera 2-hidroksietil (met)akrilata su od značajnog interesa za biomedicinske primene zbog njihovog odgovarajućeg hemijskog sastava i trodimenzione

strukture polimerne mreže. Ovi materijali su takođe interesantni i zbog dobre hemijske i biohemijske stabilnosti, izuzetne propustljivosti za vodorastvorne hranljive materije i metabolite.

4. Naučne metode istraživanja

Sintetisani hidrogelovi biće karakterisani studijama bubrenja u puferima fiziološki i patofiziološki značajnih pH vrednosti, radi određivanja kinetičkih parametara bubrenja hidrogelova, strukturnom analizom (infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom) (TMF Beograd, Katedra za OH), morfološkom analizom pomoću skenirajuće elektronske mikroskopije (TMF Beograd, Katedra za NHT), ispitivanjem mehaničkih svojstava pomoću dinamičko-mehaničke analize (TMF Beograd, Katedra za ONH), kao i analizom antimikrobne aktivnosti hidrogelova (TMF Beograd, Katedra za BIB).

5. Očekivani naučni doprinos

Do sada nema podataka da su sintetisani hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, itakonske kiseline i poli(vinil pirolidona), pa je ovim radom dat doprinos u oblasti polimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, itakonske kiseline i poli(vinil pirolidona). Rezultati u okviru ove disertacije će doprineti proširenju znanja iz oblasti primene sintetskih hidrogelova u biomedicinske svrhe, posebno kao hidrogelova koji poseduju antimikrobna svojstva.

6. Plan istraživanja i struktura rada

I Literaturni pregled prethodnih istraživanja:

I 1) hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil metakrilata, 2-hidroksietil akrilata, itakonske kiseline i poli(vinil pirolidona);

I 2) primena ovih hidrogelova u biomedicinske svrhe;

II Eksperimentalni deo

II 1) Sinteza kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA), 2-hidroksietil akrilata (HEA), itakonske kiseline (IK), poli(vinil pirolidona) (PVP);

II 2) FTIR analiza gelova;

II 3) Morfologija gelova (SEM);

II 4) Mehanička svojstva hidrogelova (DMA);

II 5) Studija bubrenja hidrogelova u puferima pH vrednosti koje imitiraju fiziološke i patofiziološke uslove, kao i u širem temperaturnom opsegu; izračunavanje kinetičkih parametara bubrenja hidrogelova;

II 6) Antimikrobna aktivnost hidrogelova;

III Diskusija dobijenih rezultata i zaključak.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da je tema doktorske disertacije pod naslovom „**Sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, itakonske kiseline i poli(vinil pirolidona)**“, koju je predložila Bojana Krezović, dipl. inženjer tehnologije, naučno zasnovana, pa predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta da je prihvati i da za mentora imenuje dr Simonidu Tomić, vanrednog profesora Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu.

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova.

U Beogradu, 18.03.2013. godine

Članovi Komisije:

Dr Simonida Tomić, van. prof., TMF
Univerziteta u Beogradu

Dr Melina Kalagasidis Krušić, van. prof., TMF
Univerziteta u Beogradu

Dr Gordana Ušćumlić, red. prof., TMF
Univerziteta u Beogradu

Dr Edin Suljovrujić, naučni savetnik, INN Vinča
Univerziteta u Beogradu