

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI
FAKULTET

35/164
(Broj zahteva)

10.06.2013.
(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 AKRILATA I
ITAKONSKE KISELINE ZA PRIMENU U KONTROLISANOM OTPUŠTANJU TERAPEUTSKI
AKTIVNIH JONA METALA“**

(pun naziv predložene teme doktorske disertacije)

NAUČNA OBLAST: TEHNOLOŠKO INŽENJERSTVO

PODACI O KANDIDATU:

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

JOVANA (Slaviša) JOVAŠEVIĆ

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 30.05.2013. 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, a na osnovu Zaključka Veća naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu 02 broj 61206-1840/2-13 od 15.04.2013. godine, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta od 30.05.2013. godine, doneta

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 JOVANE JOVAŠEVIĆ, dipl. inž.,*** pod nazivom: **„SINTEZA I KARAKTERIZACIJA HIDROGELOVA NA BAZI 2-HIDROKSJETIL AKRILATA I ITAKONSKE KISELINE ZA PRIMENU U KONTROLISANOM OTPUŠTANJU TERAPEUTSKI AKTIVNIH JONA METALA“**, 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, mentoru, Službi za nastavno studentske poslove i arhivi Fakulteta.

D E K A N

Prof. dr Đorđe Janačković

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Јовану Јовашевић

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., Stojkovska 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, *Hemijaska 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 техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI 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, AHCI 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 M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

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 односно 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: 05.06.2013.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

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

Predmet: Podobnost teme i kandidata Jovane Jovašević za izradu doktorske disertacije

Odlukom br. 35/21 od 31.01.2013. imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Jovane Jovašević za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme: **“Sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi 2-hidroksietil akrilata i itakonske kiseline za primenu u kontrolisanom otpuštanju terapijski aktivnih jona metala”**.

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Dipl. ing. Jovana S. Jovašević je rođena 07.07.1984. godine u Požegi. Završila je osnovnu i srednju školu u Arilju. Tehnološko-metalurški fakultet u Beogradu, smer OHTPI, je upisala 2003. godine, a diplomirala je 2008. godine na katedri za Organsku hemijsku tehnologiju sa diplomskim radom "Antimikrobna aktivnost hidrogelova na bazi poli(vinil pirolidona) sa srebrom", sa ocenom 10 (deset). Prosečna ocena u toku studija je bila 8.76 (osam 76/100). Upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, septembra 2009. godine, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo.

Govori, čita i piše engleski jezik. Član je Srpskog hemijskog društva.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

U periodu od 2010. do 2011. Jovana Jovašević bila je angažovana na dva projekta: "Razvoj nanokompozita na bazi hidrogelova za primene u rekonstruktivnoj hirurgiji" (MNTR 19027) i "Regeneracija skeletnih tkiva pomognuta biomaterijalima kao tkivnim matricama-*in vivo* i *in vitro* studija" (MNTR 145072).

Od 2011. je uključena na dva projekta: "Hemijsko i strukturno dizajniranje nanomaterijala za primenu u medicini i inženjerstvu tkiva" (MNTR 172026) i "Sinteza i karakterizacija novih funkcionalnih polimera i polimernih nanokompozita" (MNTR 172062).

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	8
Hemijska kinetika	5	10
Hemijska termodinamika	5	10
Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	5	10
Principi organske sinteze-savremene metode i reakcije	6	10
Fizička organska hemija	5	10
Fizičko-hemijske osnove farmaceutskog inženjerstva	4	10
Strukturna analiza organskih molekula	6	10
Polimerni biomaterijali	4	10
Bioaktivne materije u kozmetičkim proizvodima	4	10
Viši kurs karakterisanja makromolekula	4	10
Završni ispit	30	10
Prosek		9,83

Do sada ima četiri rada objavljena u međunarodnom časopisu. Ima deset saopštenja na naučnom skupu međunarodnog značaja i dva saopštenja na naučnom skupu nacionalnog značaja.

Spisak objavljenih radova i saopštenja

Naučni radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M23)

1. Jovašević J.S., Mičić M.M., Suljovrujić E.H., Filipović J.M., Dimitrijević S.I., Tomić S.Lj.: *Antimikrobna aktivnost hibridnih hidrogelova na bazi poli(vinilpirolidona) koji sadrže srebro*, - Hemijska industrija, Vol 64, No 3, 2010, pp. 209-214. ISSN 0367-598X
2. Jovašević J.S., Dimitrijević S.I., Filipović J.M., Tomić S.Lj., Mičić M.M., Suljovrujić E.H.: *Swelling, Mechanical and Antimicrobial Studies of Ag/P(HEMA/IA)/PVP Semi-IPN Hybrid Hydrogels*, - Acta Physica Polonica A, Vol 120, No 2, 2011, pp. 279-283. ISSN 0587-4246
3. Dobić S.N., Jovašević J.S., M.D. Vojisavljević, S.L. Tomić: *Hemocompatibility and swelling studies of poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-itaconic acid-co-poly(ethylene glycol) dimethacrylate) hydrogels*, - Hemijska industrija 65, Vol 6, 2011, pp. 675-685. ISSN: 0367598X
4. 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 [difuzija lekova u hidrogelovima na bazi (met)akrilata,*

poli(alkilenglikol)-(met)akrilata i itakonske kiseline], - Hemijska Industrija, Vol 66, No 6, 2012, pp. 823-829.

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja, štampani u knjigama radova u obliku kratkog izvoda (M34)

1. Suljovrujić E.H., Mičić M.M., Jovašević J.S., Dimitrijević S.I., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Swelling, Mechanical and Antimicrobial Properties of Ag/P(HEMA/IA)/PVP Semi-Interpenetrating Hydrogel Networks*, The 12th Annual Conference-YUCOMAT 2010, Programme and The Book of Abstracts, Herceg Novi, Montenegro 2010, p.173. ISBN 978-86-80321-25-7
2. Tomić S.Lj., Jovašević J.S., Filipović J.M., Dobić S.N.: *In vitro cephalixin release study from new poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels*, 2th Conference Innovation in Drug Delivery, Programme and Abstracts, Aix-en-Provence, France 2010, p.154.
3. Jovašević J.S., Mičić M.M., Suljovrujić E.H., Tomić S.Lj.: *Effects of composition and crosslinker content on swelling and mechanical properties of poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hydrogels*, Ninth Young Researchers Conference Materials Sciences and Engineering, Program and the Book of Abstracts V/2, Belgrade Serbia, 2010, p. 21. ISBN 978-86-80321-26-4
4. 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
5. 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 nanostructured ceramics, polymers and composites, Book of Abstracts, Belgrade 2011, P8.
6. Jovašević J.S., Dobić S.N., Perić-Grujić A.A., Dimitrijević S.I., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Controlled release and antimicrobial activity studies of zinc/poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hybrid hydrogels*, 3rd International Congress on Biohydrogels, Florence, Italy 2011, p. 95.
7. Suljovrujić E.H., Jovašević J.S., Lišanin G., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *pH sensitive copper/poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hybrid hydrogels*, The 13th Annual Conference-YUCOMAT, Programme and the book of abstracts, Herceg Novi, Montenegro 2011, p.170. ISBN 978-86-80321-27-1
8. Suljovrujić E.H., Jovašević J.S., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Effect of silver(I) and copper(II) ions on controlled release and antimicrobial activity of silver and copper/poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hybrid hydrogels*, The 14th Annual Conference-YUCOMAT, Programme and the book of abstracts, Herceg Novi, Montenegro 2012, p.115.
9. Tomić S.Lj., Jovašević J.S., Vojisavljević M.D., Filipović J.M.: *Controllable Properties and Microstructure of Hydrogels Based on Poly(ethyleneglycol) Dimethacrylates*, 5th International Conference on Polymer Behavior, Multiphysics

- Approaches for the Behavior of Polymer and Polymer-Based Nanomaterials, Program Book, Aveiro, Portugal 2012, A036, p. 8.
10. Jovašević J.S., Vojisavljević M.D., Dimitrijević S.I., Perić-Grujić A.A., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Itaconic Acid Based Nanohybrid Hydrogels. Swelling, Controlled Release of Copper Ion and Antimicrobial Activity Studies*, First International conference on processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology, Nanobelgrade, Book of abstracts, Belgrade 2012, p. 35. ISBN 978-86-7401-285-7

Radovi saopšteni na skupu nacionalnog značaja, štampano u knjigama radova u obliku kratkog izvoda (M₆₄):

1. Jovašević J.S., Mičić M.M., Suljovrujić E.H., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Kompleksi srebra i kopolimernih hidogelova na bazi itakonske kiseline*, Osmo konferencija mladih istraživača-nauka i inženjerstvo novih materijala, Zbornik apstrakata V/9, Beograd 2009, str. 23. ISBN 978-86-80321-22-6
2. Jovašević J.S., Radović J., Dobić S.N., Perić-Grujić A.A., Tomić S.Lj.: *Copper(II)-ion release study from copper/poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hybrid hydrogels*, Biotehnologija za održivi razvoj, TMF, Knjiga izvoda radova, Beograd 2010, p 92-93. ISBN 978-86-7401-269-7

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg angažovanja i pokazanih rezultata tokom doktorskih studija, kao i u okviru rada na projektima Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, Jovašević Jovana, diplomirani inženjer tehnologije, pokazala je sklonost i izrazitu sposobnost za bavljenje naučnoistraživačkim radom. Tema doktorske disertacije pripada oblasti iz koje je objavila četiri rada u međunarodnim časopisima, deset saopštenja na skupovima međunarodnog značaja, dva saopštenja na skupovima nacionalnog 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

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije je sinteza i karakterizacija dve nove klase hidogelova, koji će naći primenu u medicini i farmaciji kao novi polimerni biomaterijali, prevashodno kao sistemimi za kontrolisano otpuštanje terapijski aktivnih jona srebra, bakra i cinka.

Već je u drevnoj istoriji bilo poznato da određeni metali, kao što su srebro, bakar i cink pokazuju biološke aktivnosti pri lečenju nekih oboljenja. Razvojem medicine i nauke uopšte, došlo se do saznanja da ovi metali poseduju izražene antimikrobnu aktivnost, kao i to da su neki od njih bitni činiooci u normalnom funkcionisanju ljudskog organizma.

Srebro predstavlja jedan od najčešće izučavanih metala sa aspekta antimikrobne aktivnosti. Pokazuje izraženu antimikrobnu aktivnost prema sojevima bakterija kao što su *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* [13]. U skladu sa navedenim karakteristikama, srebro je našlo primenu u širokom spektru oblasti, počevši od prečišćavanja voda, lečenja rana, do različitih medicinskih i hirurških pomagala. Takođe, jedno od najbitnijih svojstava ovog metala jeste niska toksičnost koju ispoljava u ljudskom organizmu, pa je shodno tome rizik od neželjenih efekata sveden na minimum. Tako se sa pravom može reći da je srebro postalo neizostavno u brojnim farmaceutskim formulacijama, kao i u različitim medicinskim tretmanima [14].

Bakar je jedan od oligoelemenata, tj. elemenata koji se u određenim količinama nalaze u ljudskom organizmu i imaju značajnu ulogu u brojnim biohemijskim procesima; deluje antiinflamatorno, koristi se kao antitumorni agens, inhibitor enzima, inhibira virus influence A, dok je, s druge strane, bitan činilac u procesu lečenja rana [15, 16]. U uslovima gde je neophodan visoki nivo higijene, preporučuje se korišćenje površina napravljenih od bakra ili materijala na bazi bakra, jer pokazuje izuzetnu antimikrobnu aktivnost prema bakterijskoj kulturi *E. coli*, koja je jedan od glavnih uzročnika infekcija [17,18].

Cink, kao i bakar, pripada grupi oligoelemenata, i samim tim, neophodan je za normalno funkcionisanje ljudskog organizma. Poznato je da se nalazi u ekstracelularnom matriksu u obliku proteinskih kompleksa, gde stabilise ćelijske membrane. Pokazuje antimikrobnu aktivnost, inhibirajući rast određenih bakterijskih vrsta. U poslednje vreme se sve više izučava u svrhu lečenja različitih vrsta rana [19, 20].

Korišćenjem ovih metala u njihovom elementarnom obliku u cilju terapijske primene mogu se pojaviti negativne reakcije u ljudskom organizmu, prvenstveno povećana toksičnost. Veoma je bitno da se njihova koncentracija nalazi u terapijskom opsegu, i da svoju biološku aktivnost pokazuju bez posledica koje bi mogle biti štetne. Ugradnjom srebra, bakra i cinka u hidrogelove postiže se efekat kontrolisanog otpuštanja jona, u terapijskom opsegu koncentracija, kao i definisanom vremenskom intervalu, na ciljanom mestu.

Hidrogelovi su sintetički, polimerni biomaterijali, koji po svojim svojstvima najviše liče živim tkivima. Zahvaljujući tome su i zauzeli značajno mesto u oblasti biomaterijala. Poslednjih decenija se može uočiti izuzetan razvoj ovih materijala, a samim tim i raznolikost njihove primene, od medicine i farmacije, pa do poljoprivrede i elektronike. Od pojave prvog hidrogela, na bazi 2-hidroksietil metakrilata, koji je korišćen za izradu kontaktnih sočiva, ovi materijali postaju nezaobilazna tema u području biomedicinskih istraživanja [1-8].

"Inteligentni" hidrogelovi čine posebno značajnu grupu hidrogelova, s obzirom da se njihova specifičnost ogleda u tome da sa promenom spoljašnjih stimulansa (pH, temperatura, jonska jačina, pritisak, magnetno polje, koncentracija agensa), dolazi do promene u zapremini, a samim tim i mehaničkih, fizičkih i hemijskih svojstava [9-11]. Promenom spoljašnjih stimulansa može se vršiti uticaj na procese kao što su bubrenje, difuzija, otpuštanje aktivnih agensa. To je značajno kod materijala koji za cilj imaju buduću primenu u sistemima za kontrolisano otpuštanje. Na taj način može se postići otpuštanje aktivnog agensa ugrađenog u hidrogel na ciljano mesto, u kontrolisanom vremenskog periodu, kao i u terapijskom opsegu koncentracija.

2-hidroksietil akrilat (HEA) i 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) kao analog, su se pokazali kao značajni monomeri u sintezi hidrogelova koji potencijalnu primenu nalaze u medicini i farmaciji [12]. S druge strane, prisustvo itakonske kiseline značajno doprinosi biokompatibilnosti i hidrofilnosti hidrogelova, zbog prirodnog porekla - dobija se od sirovina nepetrohemijuskog porekla. Osim toga ona uvodi i svojstvo pH osetljivosti ovih kopolimernih hidrogelova.

Ciljevi istraživanja u okviru ove doktorske disertacije su:

- 1) Dizajn novih biomaterijala, i to dve klase: hidrogelovi sa ugrađenim jonima srebra, bakra i cinka, i hidrogelovi sa česticama ovih metala. U oba slučaja će biti variran udeo itakonske kiseline, da bi se ispitao uticaj sastava hidrogelova na njihova svojstva;
- 2) Analiza "inteligentnog" ponašanja dobijenih materijala;
- 3) Ispitivanje hidrogelova kao sistema za kontrolisano otpuštanje terapijskih jona;
- 4) Utvrđivanje antimikrobne aktivnosti ugrađenih metala;
- 5) Uspostavljanje korelacije između oblika ugrađenih metala (joni ili čestice) i karakteristika i aktivnosti koje ispoljavaju ovi hidrogelovi;
- 6) Analiza kontrolisanog otpuštanja jona srebra, bakra i cinka iz hidrogelova korišćenjem poznatih matematičkih modela, i moguće definisanje novih, koji će biti prilagođeni ovim specifičnim hidrogelovima.

Literatura:

1. Deligkaris K., Tadele S.T., Olthuis W., Van den Berg A.: *Hydrogel-based devices for biomedical applications*, - Sensors and Actuators B, Vol 147, 2010, pp. 765–774.
2. Slaughter B.V., Khurshid S.S., Fisher O.Z., Khademhosseini A., Peppas N.A.: *Hydrogels in Regenerative Medicine*, - Advanced Materials, Vol 21, 2009, pp. 3307–3329.
3. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: *Hydrogels in pharmaceutical applications*, - Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 50, 2000, pp. 27-46.
4. Yu H., Xu X., Chen X., T. Lu, Zhang P., Jing X.: *Preparation and Antibacterial Effects of PVA-PVP Hydrogels Containing Silver Nanoparticles*, - Journal of Applied Polymer Science, Vol 103, 2007, pp. 125–133.
5. Y.Y. Liu, D.M. Liu, S.Y. Chen, T.H. Tung, T.Y. Liu: *In situ synthesis of hybrid nanocomposite with highly order arranged amorphous metallic copper nanoparticle in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) and its potential for blood-contact uses*, - Acta Biomaterialia, Vol 4, 2008, pp. 2052–2058.
6. Thomas V., Namdeo M., Mohan Y. M., Bajpai S. K., M. Bajpai: *Review on Polymer, Hydrogel and Microgel MetalNanocomposites: A Facile Nanotechnological Approach*, - Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, Vol 45, 2008, pp. 107–119.
7. Jovašević J.S., Dimitrijević S.I., Filipović J.M., Tomić S.Lj., Mičić M.M., Suljovrujić E.H.: *Swelling, mechanical and antimicrobial studies of Ag/P(HEMA/IA)/PVP semi-IPN hybrid hydrogels*, - Acta Physica Polonica, Vol 120, 2011, pp. 279-283.

8. Tomić S.Lj., Dimitrijević S.I., Marinković A.D., Najman S., Filipović J.M.: *Synthesis and characterization of poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels*, - Polymer Bulletin, Vol 63, No 6, 2009, pp. 837-851.
9. Hoffman A.S.: *Stimuli-responsive polymers: Biomedical applications and challenges for clinical translation*, - Advanced Drug Delivery Reviews, Vol 65, 2013, pp. 10–16.
10. Qiu Y., Park K.: *Environment-sensitive hydrogels for drug delivery*, - Advanced Drug Delivery Reviews, Vol 64, 2012, pp. 49-60.
11. 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.
12. Ferrer G.G., Pradas M.M., Gomez Ribelles J.L., Sanchez M.S.: *Thermodynamical analysis of the hydrogel state in poly(2-hydroxyethyl acrylate)*, - Polymer, Vol 45, 2004, pp. 6207–6217.
13. Lansdown A.B.G.: *Silver in Health Care: Antimicrobial Effects and Safety in Use*, - Current Problems in Dermatology, Vol 33, 2006, pp 17–34.
14. Jung W.K., Koo H.C., Kim K.W., Shin S., Kim S.H., Park Y.H.: *Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli*, - Applied and Environmental Microbiology, Vol 74, 2008, pp.2171–2178.
15. Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S.M.: *Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach*, - Molecular Biology International, Vol 2011, 2011, Article ID 594529.
16. Borkow G., Okon-Levy N., Gabbay J.: *Copper Oxide Impregnated Wound Dressing: Biocidal and Safety Studies*, - Wounds, Vol 22, 2010, pp.301–310.
17. Michels H.T., Moran W., Michel J.: *Antimicrobial Properties of Copper Alloy Surfaces, with a Focus on Hospital-Acquired Infections*, - Advanced Materials and Processes, Vol 166, 2008, pp.1-12.
18. Grass G., Rensing C., Solioz M.: *Metallic Copper as an Antimicrobial Surface*, - Applied and Environmental Microbiology, Vol 77, 2011, pp.1541–1547.
19. Lansdown A.B.G., Mirastschijski U., Stubbs N., Scanlon E., Agren M.S.: *Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects*, - Wound Repair and Regeneration, Vol 15, 2007, pp.1-16.
20. Bradbury S.: *Wound healing: is oral zinc supplementation beneficial?*, - Wounds UK, Vol 2, 2006, pp.54-58.

3. Polazne hipoteze

Polazne hipoteze vezane za ovu doktorsku disertaciju proizilaze iz prethodnih istraživanja u oblasti primene različitih vrsta hidrogelova. Zahvaljujući svojim karakteristikama kao što su biokompatibilnost, antimikrobna aktivnost, strukturna i morfološka i mehanička svojstva koja omogućavaju ugradnju širokog spektra aktivnih agensa, kao i njihovo "inteligentno" ponašanje koje se ogleda kroz njihovo kontrolisano otpuštanje, ovi multifunkcionalni materijali postaju epicentar izučavanja, posebno u

oblasti biomedicinskih nauka, gde potreba za materijalima od kojih će se proizvoditi različita medicinska pomagala kao i farmaceutski sistemi, postaje prioritet.

Jedan od najvećih problema u savremenoj medicini predstavljaju različiti tipovi infekcija prouzrokovani dejstvom mikroorganizama. Ova pojava najčešće uzrokuje niz komplikacija prilikom primene farmaceutskih agensa u lečenju oboljenja, posthirurškom tretmanu rana i ožiljaka. U cilju što bržeg oporavka organizma, neophodna je aplikacija materijala i agensa koji će obezbediti uslove za normalno odvijanje biohemijskih procesa regeneracije oštećenog tkiva.

Iako na tržištu postoji veliki broj preparata, čija je osnovna funkcija inhibicija mikrobnih organizama i uspostavljanje optimalnih uslova za oporavak tkiva na koje se aplikuje, i dalje naučnici širom sveta tragaju za novim, efikasnijim biomaterijalima sa minimalnom mogućnošću pojave negativnih reakcija organizma.

Ugradnjom srebra, bakra i cinka u hidrogelove na bazi 2-hidroksietil akrilata i itakonske kiseline dobijaju se novi biomaterijali, koji obezbeđuju kontrolisano otpuštanje jona metala sa antimikrobnim dejstvom, pri čemu se izbegava njihova moguća toksičnost, a samim tim i neželjeni efekti.

4. Naučne metode istraživanja

Hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil akrilata i itakonske kiseline biće sintetisani polimerizacijom preko slobodnih radikala. Joni srebra, bakra i cinka će biti ugrađivani u hidrogelove nakon njihove sinteze. U cilju dobijanja dve klase hidrogelova, biće izvršena redukcija jona metala u hidrogelu tako da će se analizirati hidrogelovi sa jonima metala i hidrogelovi sa česticama metala. Variraće se udeo itakonske kiseline kao hidrofilne komponente, pa će biti ispitivan i uticaj sastava hidrogelova na "inteligentno" ponašanje, kontrolisano otpuštanje i svojstva koja će proizići iz karakterizacija materijala.

Bubrenje hidrogelova biće ispitivano u širokom opsegu pH i temperaturnih vrednosti, koje simuliraju fiziološke i patofiziološke uslove, gravimetrijskom metodom. Iz rezultata bubrenja biće određeni kinetički parametri bubrenja: eksponent difuzije, kinetička konstanta i koeficijent difuzije. Kontrolisano otpuštanje jona metala iz hidrogelova pratiće se pomoću atomske apsorpcione spektrometrije (AAS), pri čemu će se izračunati parametri kontrolisanog otpuštanja. Određivaće se antimikrobna aktivnost prema kulturama *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* u periodu kontrolisanog otpuštanja.

Morfološka svojstva biće ispitana pomoću skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM) koja će dati uvid u način ugradnje i raspodelu metalnih jona ili čestica u hidrogelovima. Pomoću infracrvene mikroskopije sa Fourier-ovom transformacijom (FTIR) biće analizirane strukturne karakteristike ovih materijala, dok će mehanička svojstva biti ispitivana dinamičko-mehaničkom analizom (DMA). Termičke karakteristike biće određene diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (DSC).

Koristiće se postojeći matematički modeli za analizu kontrolisanog otpuštanja aktivnih agensa iz hidrogelova u cilju uspostavljanja matematičkih korelacija u ponašanju ovih hidrogelova prilikom kontrolisanog otpuštanja metalnih jona.

5. Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos ogledaće se u rezultatima koji će biti prikazani u doktorskoj disertaciji:

- Dizajn novih biomaterijala;
- Analizom kontrolisanog otpuštanja jona srebra, bakra i cinka iz hidrogelova, izvešće se zaključak o pogodnosti i efikasnosti ovih hidrogelova kao sistema za kontrolisano otpuštanje;
- Uvid u "inteligentno" ponašanje hidrogelova daće studije bubrenja urađene u širokom opsegu pH vrednosti i temperatura, simulirajući fiziološke i patofiziološke uslove;
- Studije ispitivanja antimikrobne aktivnosti pokazaće koji od ugrađenih metala i u kom obliku, u ispitivanim uslovima, pokazuje najefikasnije delovanje prema kulturama *E. coli*, *S. aureus* i *C. Albicans*;
- Utvrdiće se korelacija između ispitivanih svojstava i sadržaja itakonske kiseline kao i vrste i oblika ugrađenog metala;
- Primenom postojećih matematičkih modela koji opisuju kontrolisano otpuštanje aktivnih agenasa iz hidrogelova na ispitivane uzorke, analiziraće se moguće matematičke pravilnosti, kao i eventualne korekcije modela u cilju prilagođavanja ovim specifičnim hidrogelovima.

Na osnovu svih rezultata koji će biti predstavljeni i detaljno analizirani, doneće se zaključak o terapijskoj efikasnosti i predložiće se moguće primene u medicini i farmaciji, kao i moguća usavršavanja, tako da će ova doktorska disertacija predstavljati bazu za neka buduća istraživanja predloženih sistema u svrhu pomenute primene.

6. Plan istraživanja i struktura rada

Plan izrade doktorske disertacije imaće sledeću strukturu: *Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura.*

U poglavlju *Uvod* biće, u kratkim crtama, definisana oblast ispitivanja, kao i predmet i cilj istraživanja.

Teorijski deo sadržaće, kako i sam naziv kaže, teorijski osvrt na oblast hidrogelova, uključujući tipove hidrogelova, načine dobijanja, neke posebne grupe kao što su „inteligentni“ hidrogelovi, pregled prethodnih istraživanja naglašavajući hidrogelove i njihovu primenu u biomedicinskoj oblasti; hidrogelove na bazi 2-hidroksietil akrilata, kao i one sa ugrađenim metalima (kako u jonskom, tako i u čestičnom obliku), sa akcentom na srebro, bakru i cinku.

Eksperimentalni deo daće prikaz materijala i hemikalija koje su korišćene u ovom radu, način sinteze hidrogelova i ugradnje jona i čestica pomenutih metala, studije bubrenja i kontrolisanog otpuštanja, metode karakterizacije dobijenih hidrogelova.

U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće predstavljeni rezultati dobijeni u eksperimentalnom radu. Rezultati svake urađene studije biće detaljno prikazani i diskutovani, kao i metode karakterisanja.

Sumiranje dobijenih rezultata u ovom radu biće prikazano u *Zaključku*. *Literatura* je sastavni deo doktorske disertacije u kojoj će biti navedene reference koje su citirane u ovom radu.

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 akrilata i itakonske kiseline za primenu u kontrolisanom otpuštanju terapijski aktivnih jona metala**“, koju je predložila Jovana Jovašević, diplomirani 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, 16.05.2013. godine

Članovi Komisije:

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

Dr Aleksandra Perić-Grujić, van. prof., TMF Univerziteta u Beogradu

Dr Suzana Dimitrijević, van. prof., TMF Univerziteta u Beogradu

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

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