

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата дипл. инж. технол. Марије Бабић за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 35/193 од 11.05.2015. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Марије Бабић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме: "Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксилалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање Оксапрозина".

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Марија Бабић рођена је 31.03.1984. године у Београду где је завршила основну школу и XII београдску гимназију "Димитрије Туцовић". Дипломирала је 2010. године на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на катедри за Органску хемијску технологију са дипломским радом под називом: "Анализа интеракције лека и гела у системима за контролисано отпуштање терапеутски активних агенаса из хидрогелова на бази поли(мет(акрилата))". Просечна оцена положених испита је 8.33 (осам 33/100). Специјалистичке академске студије завршила је на Фармацеутском факултету у Београду 2013. године са просечном оценом 10.0. Школске 2010/11 године уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на студијском програму Хемијско инжењерство, на Катедри за Органску хемијску технологију.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Научно-истраживачки рад Марије Бабић је у области хемијског инжењерства и односи се на развој нових мултифункционалних полимерних материјала намењених применама у фармацији, за израду система за контролисано отпуштање активних супстанци.

Марија Бабић је од 2010. године ангажована на два научно-истраживачка пројекта у области основних истраживања: "Синтеза и карактеризација нових функционалних полимера и полимерних нанокомпозита" (ОИ 172062) и "Динамика нелинеарних физичкохемијских и биохемијских система са моделирањем и предвиђањем њихових понашања под

неравнотежним условима’’ (ОИ 172015), које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

У оквиру докторских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом. Завршни испит под називом ’’Хидрогелови на бази (мет)акрилата као матрице за контролисано отпуштање лекова’’ одбранила је 2012. године са оценом 10.

Положени испити и остварени бодови у оквиру докторских студија:		
Предмет	Оцена	ЕСПБ
1.Математичка обрада експерименталних података	8	5
2.Виши курс аналитичке хемије	9	5
3.Физичко-хемијске основе фармацеутског инжењерства	10	4
4.Аналогије феномена преноса	9	5
5.Структурна анализа органских молекула	10	6
6.Виши курс термодинамике	10	5
7.Одбрана поглавља инструменталне анализе	10	7
8.Принципи органске синтезе	10	6
9.Полимерни биоматеријали	10	4
10.Биоактивне материје у козметичким производима	10	4
11.Завршни испит	10	30
УКУПНО	9,64	81

Марија Бабић је коаутор шест радова објављених у међународним часописима (М21 – 3 рада, М22 – 1 рад, М23 – 2 рада), осам радова саопштених на међународним скуповима (М34) и једног рада саопштеног на националном скупу (М64). Из области истраживања из које је предложена тема докторске дисертације, кандидат је аутор два научна рада објављена у врхунским међународним часописима и три саопштења на међународним скуповима.

Списак објављених научних радова:

Радови у врхунском међународном часопису (М21)

1. **Babić M.M.**, Antić K.M., Jovašević Vuković J.S., Božić B.Đ., Davidović S.Z., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Oxaprozin/poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hydrogels: morphological, thermal, swelling, drug release and antibacterial properties*, - Journal of Materials Science, Vol 50, 2014, pp. 906–922. ISSN 0022-2461, IF(2013)=2.305.
2. **Babić M.M.**, Božić B.Đ., Antić K.M., Jovašević V.J.S., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Design of novel multifunctional Oxaprozin delivery system based on dual-sensitive poly(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid) hydrogels*, - Materials Letters, Vol 147, 2015, pp. 64-68, ISSN 0167-577X, IF(2013)=2.269.
3. Antić K.M., **Babić M.M.**, Vuković J.J.J., Vasiljević-Radović D.G., Onjia A.E., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Preparation and characterization of novel P(HEA/IA) hydrogels for Cd²⁺ ion removal from aqueous solution*, - Applied Surface Science, Vol 338, 2015, pp. 178-189, ISSN 0169-4332, IF(2013)=2.538.

Радови у истакнутом међународном часопису (М22)

1. Tomić S.Lj., **Babić M.M.**, Antić K.M., Jovašević V.J.S., Malešić N.B., Filipović J.M.: *pH-sensitive hydrogels based on (meth)acrylates and itaconic acid*, - Macromolecular Research, Vol 22, No 11, 2014, pp. 1203-1213, ISSN 15985032 IF(2013)=1.682.

Радови у међународном часопису (М23)

1. **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, Vol 66, No X, 2012, pp. 823-829 ISSN 0367-598X, IF(2012)=0.463.
2. Pavelkić V.M., Beljanski V.M., Antić K.M., **Babić M.M.**, Brdarić T.P., Gopčević K.R.: *Thermal stability of porcine pepsin influenced by Al(III) ion: DSC study*, - Russian Journal of Physical Chemistry A, Vol 85, No 13, 2011, pp. 2245-2250. ISSN 0036-0244 IF(2011)=0.459.

Зборници међународних научних скупова (M30)

Радови саопштени на скуповима међународног значаја, штампани у целини (M33)

1. **Babić M.M.**, Antić K.M., Pavelkić V.V., Tomić S.Lj.: *Hydrogels in controlled drug delivery systems*; Proceedings of the 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry "Physical Chemistry 2010", Belgrade, Serbia, 2010, Vol. 2, pp. 615-617, ISBN 978-86-82475-18-7. (M33).
2. Pavelkić V.M., Beljanski M.M., Antić K.M., **Babić M.M.**, Brdarić T.P., Gopčević K.M.: *Determination of ligand binding constants from DSC data*, Proceedings of the 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry "PHYSICAL CHEMISTRY 2010", Belgrade, Serbia, September 21-24, 2010, Vol 1, pp. 343-345, ISBN 978-86-82475-18-7 (M33).
3. Pavelkić V.V., Antić K.M., **Babić M.M.**, Gopčević K.M., Petković M.P.: *Analysis of thermal denaturation of pepsin on basis of maldi-tof ms and page experimental data*; Proceedings of the 11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry "PHYSICAL CHEMISTRY 2012", Belgrade, Serbia, September 24-28, 2012, Belgrade, Serbia, Vol.1, pp. 397-399, ISBN 978-86-82475-27-9.

Радови саопштени на скуповима међународног значаја, штампани књигама радова у облику кратког извода (M34)

1. Tomić S.Lj., Krezović B.D., **Babić M.M.**, Jovašević J.S., Antić K.M., Filipović J.M.: *Swelling behavior and controlled release properties of pH-sensitive hydrogels based on 2-hydroxypropyl acrylate and itaconic acid*, Programme and the book of abstracts, EUPOC 2014 Precision Polymers: Synthesis, Folding and Function, Gargnano, Lago di Garda (BS), Italy, May 25-29, 2014, p. 18.
2. **Babić M.M.**, Božić B.Đ., Antić K.M., Jovašević Vuković J.S., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Polymeric matrices based on 2-hydroxyethyl acrylate and itaconic acid for controlled drug release*, Programme and the book of abstracts I/1, Thirteenth young researchers' conference-Materials science and engineering, Belgrade, Serbia, December 8-12, 2014, ISBN 978-86-80321-30-1, Institute of Technical Sciences of SASA, p. 1.
3. Jovašević Vuković J.S., **Babić M.M.**, Antić K.M., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj.: *Structural, release and antibacterial properties of pH sensitive hydrogels based on 2-hydroxyethyl acrylate and itaconic acid with incorporated copper (II) ions*, Programme and the book of abstracts III/6, Thirteenth young researchers' conference-Materials science and engineering, Belgrade, Serbia, December 8-12, 2014, ISBN 978-86-80321-30-1, Institute of Technical Sciences of SASA, p. 11.

4. **Babić M.M.**, Jovašević J.S., Filipović J.M., Tomić S.Lj., *Effect of amniotic fluid on swelling and controlled release properties of hydrogels based on itaconic acid*, Programme and the book of abstracts, The 15th Annual Conference-YUCOMAT 2013, Herceg Novi, Montenegro, 2013, p. 148.
5. **Babić M.M.**, Jovašević J.S., Antić K.M., Krezović B.D., Perišić M.D., Filipović J.M., Tomić S.Lj., *Influence of amniotic fluid on swelling and controlled drug release of hydrogels based on 2-hydroxyethyl acrylate and itaconic acid*, Programme and Abstracts, 3rd Conference Innovation in Drug Delivery, Pisa, Italy, 2013, p 113.

Саопштења са националног скупа штампано у изводу (M64)

1. **Babić M.M.**, Antić K.M., Petrović M.P., Pavelkić V.M., Tomić S.Lj.: *Drug diffusion and controlled release studies from hydrogels based on (meth)acrylates and itaconic acid*, Knjiga izvoda radova, Nacionalna konferencija sa međunarodnim učešćem "Biotehnologija za održivi razvoj", Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2010, p. 86-87, ISBN 978-86-7401-269-7.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу претходног приказа резултата досадашњег рада и оствареног искуства током докторских студија, као и у оквиру научно-истраживачког рада на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Марија Бабић, дипл. инж. технологије, показала је изузетан смисао и способност за бављење научно-истраживачким радом, као и неопходну самосталност у креирању и реализацији истраживања како у експерименталном раду, тако и у обради резултата и публикацији радова. Из области истраживања којој припада предложена тема докторске дисертације, кандидат је објавио два рада у врхунским међународним часописима, један рад у међународном часопису и три саопштења на међународним скуповима, што указује на његов веома квалитетан рад. На основу изнетих података може се закључити да Марија Бабић испуњава све потребне услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Повећање ефикасности конвенцијалне фармакотерапије подразумева развој лекова који су селективнији у деловању, са мање нежељених ефеката, велике стабилности, одговарајућег фармакокинетичког профила и побољшане комплијансе код пацијената (1,2). Наведени циљеви се могу постићи развојем нових хемијских ентитета и/или развојем нових формулација или софистицираних носача активних супстанци (2,3). Дизајнирање и развој савремених система за контролисано отпуштање активних супстанци представљају велики изазов у актуелним биомедицинским истраживањима. Будући да развој од постојећег молекула активне супстанце преко конвенционалне формулације до новог, савременог система за контролисано отпуштање може значајно побољшати карактеристике лека (у погледу безбедности, ефикасности и комплијансе) (4).

Софистицирани системи за контролисано отпуштање активних супстанци имају велики потенцијал за постизање ефикасније фармакотерапије јер могу да обезбеде контролисано отпуштање, продужено време циркулације, повећање биолошке расположивости и редукцију нежељених ефеката активне супстанце (5). Прецизним дизајнирањем особина наведених система за контролисано отпуштање активних супстанци омогућава се контрола количине

активне супстанце у плазми и брзине отпуштања, као и крајње одредиште активне супстанце у ткиву, што обезбеђује предвидив и контролисан терапијски одговор. На тај начин се постиже прецизнија и контролисана фармакотерапија, са већом ефикасношћу, скраћеним временом медијације и умањеним или потпуно редукованим нежељеним ефектима.

У актуелним истраживањима из области система за контролисано отпуштање активних супстанци посебно и незамењиво место заузимају хидрогелови као потенцијални материјали за израду идеалних система који ће обезбедити превазилажење недостатака конвенционалних дозних форми, за различите типове активних супстанци (6,7). Појава хидрогелова са могућношћу примене у биомедицини датира од 1960. године, када су Witcherle и Lim објавили рад о употреби хидрофилне полимерне мреже поли(2-хидроксиетил метакрилат)-а, за израду контактних сочива (8). Од тада, интересовање за хидрогелове као биоматеријале експоненцијално расте, што потврђује и велики број радова публикованих последњих деценија на тему хидрогелова (9).

Хидрогелови су тродимензионалне, физички или хемијски умрежене полимерне структуре, које имају способност да апсорбују велику количину воде или других физиолошких флуида, уз очување своје димензионалне и структурне стабилности (10). Велики садржај воде, мека и еластична конзистенција, минимална тенденција адсорпције протеина на површину хидрогела, су основне карактеристике које чине хидрогелове веома сличним живим ткивима (11). Способност хидрогелова да везују и ослобађају различите молекуле омогућава њихову примену у изради система за контролисано отпуштање активних супстанци за оралну, назалну, букалну, ректалну, окуларну и парентералну примену. Посебну групу хидрогелова као биоматеријала чине такозвани "интелигентни" хидрогелови који имају способност препознавања дејства доминирајућег стимуланса у организму дајући као одговор на њега промене својих физичких или хемијских карактеристика (12). Системи за контролисано отпуштање активних супстанци израђени на бази "интелигентних" хидрогелова омогућавају отпуштање одређене количине активне супстанце, на одређеном месту у одређеном временском периоду, чиме се редукује фреквентност дозирања, побољшава терапијска ефикасност и комплијанса и смањује појава могућих нежељених ефеката (13).

Предмет и циљ ове докторске дисертације је синтеза и карактеризација две серије хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и 2-хидроксипропил акрилата са различитим уделима итаконске киселине, у циљу дизајнирања мултифункционалног система за контролисано отпуштање Оксапрозина као активне супстанце. Оксапрозин припада групи нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) и користи се за лечење бројних инфламаторних мишићно-скелетних болести (реуматоидни астритис, упале тетива) (14-16). Гастроинтестиналне компликације проузроковане употребом НСАИЛ-а представљају најучесталије и у целини најозбиљније нежељене ефекте ових лекова које је неопходно редуковати (17).

Циљеви истраживања у оквиру ове докторске дисертације су:

1. Синтеза две серије "интелигентних" хидрогелова:
 - а) на бази 2-хидроксиетил акрилата са различитим уделима итаконске киселине,
 - б) на бази 2-хидроксипропил акрилата са различитим уделима итаконске киселине.Удео итаконске киселине је вариран у циљу испитивања утицаја састава хидрогела на његове карактеристике као система за контролисано отпуштање Оксапрозина.
2. Испитивање ефикасности уградње хидрофобне активне супстанце, Оксапрозина, у синтетисане хидрогелове.
3. Испитивање утицаја уграђене активне супстанце на "интелигентно" понашање синтетисаних хидрогелова, њихову морфологију и термичка својства.

4. Испитивање синтетисаних хидрогелова као система за контролисано отпуштање Оксaproзина у симулираним рН условима гастроинтестиналног тракта.
5. Анализа механизма контролисаног отпуштања Оксaproзина из синтетисаних хидрогелова применом различитих моделних једначина.

1. Fuhrer C., *Moderne feste Arzneiformen*, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, R.H. Muller und G.E. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998, pp. 1-11.
2. Milić J., Petrović S.: *Karakteristike savremenih farmaceutskih oblika*, - Hemijska industrija, Vol 57, No 10, 2003, pp. 424-436.
3. Tiwari G., Tiwari R., Sriwastawa B., Bhati L., Pandey S., Bannarjee S.K.: *Drug delivery systems: An update review*, - International Journal of Pharmaceutical Investigation, Vol 2, No 1, 2012, pp. 2-11.
4. Verma R.K., Garg S.: *Current Status of Drug delivery technologies and future direction*, - Pharmaceutical Technology On-line, Vol 25, No 2, 2001, pp. 1-14.
5. Malmsten M., Ed. *Surfactants and Polymers in Drug Delivery*, Lancaster P.A., Dekker M., Inc., New York, 2002.
6. Jaiswal M., Dinda A.K., Gupta A., Koul V.: *Polycaprolactone diacrylate crosslinked biodegradable semi-interpenetrating networks of polyacrylamide and gelatin for controlled drug delivery*, - Biomedical Materials, Vol 5, No 6, 2010, pp. 1-13.
7. Yin W., Su R., Qi W., He Z.: *A casein-polysaccharide hybrid hydrogel cross-linked by transglutaminase for drug delivery*, - Journal of Materials Science, Vol 47, 2012, pp. 2014-2055.
8. Wichterle O., Lim D.: *Hydrophilic Gels for Biological Use*, - Nature, Vol 185, 1960, pp. 117-118.
9. Lee S.C., Kwon K., Park K.: *Hydrogels for delivery of bioactive agents: A historical perspective*, - Advanced Drug Delivery Reviews, Vol 65, No 1, 2013, pp. 17-20.
10. Jaiswai M., Koul V.: *Assessment of multicomponent hydrogel scaffolds of poly(acrylic acid-2-hydroxy ethyl methacrylate)/gelatin for tissue engineering applications*, - Journal of Biomaterials Applications, Vol 27, 2013, pp. 848-861.
11. Yaszemski M., Trntolo D., Lewandrowski K.U., Hasirci V., Altobelli D., Wise D. (Eds.): *Tissue Engineering and Novel Delivery Systems*, CRC Press 2003, ISBN-13: 978-0824789459.
12. Buenger D., Topuz F., Groll J.: *Hydrogels in sensing application*, - Progress in Polymer Science, Vol 37, 2012, pp. 1678-1719.
13. Chan Y., Wong T., Byrne F., Kavallaris M., Bulmus V.: *Acid-labile core cross-linked micelles for pH-triggered release of antitumor drugs*, - Biomacromolecules, Vol 9, No 7, 2008, pp. 1826-1836.
14. Brown K., Cavalla J.F., Green D., Wilson A.B., *Diaryloxazole and diarylthiazole alkanoic acids: two novel series of nonsteroidal anti-inflammatory agents*, - Nature, Vol 219, 1968, p. 164.
15. Winter L., Post A.: *Double-blind comparison of single oral doses of oxaprozin, aspirin, and placebo for relief of postoperative oral surgery pain*, - Journal of International Medical Research, Vol 11, No 5, 1983, pp. 308-314.
16. Kean W.F.: *Oxaprozin: kinetic and dynamic profile in the treatment of pain*, - Current Medical Research and Opinion, Vol 20, No 8, 2004, pp. 1275-1277.
17. Henry D.A.: *Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs*, - Bailliere's Clinical Rheumatology, Vol 2, No 2, pp. 425-454.

3. Полазне хипотезе

Основне хипотезе на којима се базира израда предложене дисертације су:

- Специфичне карактеристике хидрогелова (биокомпатибилност, велики садржај воде, конзистенција слична живим ткивима, "интелигентно" понашање) чине хидрогелове веома атрактивним материјалима посебно за медицинску и фармацеутску примену. Стога, полазне хипотезе на којима се базира ова дисертација произилазе из детаљног прегледа литературе из

области примене различитих врста хидрогелова. У овом истраживању постављена је хипотеза да се синтетишу две серије "интелигентних" хидрогелова за примену у системима за контролисано отпуштање активних супстанци.

- Посебни значај у изради система за контролисано отпуштање активних супстанци имају "интелигентни" хидрогелови. Поли(2-хидроксиетил акрилат) је сличне биокompatibilности као детаљно испитан и често примењиван поли(2-хидроксиетил метакрилат), што га чини веома атрактивним материјалом за биомедицинске примене. Поли(2-хидроксипропил акрилат) је температурно осетљив материјал који је недовољно испитан у области система за контролисано отпуштање активних супстанци. Итатонска киселина, природног порекла, представља веома атрактивну компоненту која значајно доприноси хидрофилности и рН осетљивости хидрогелова. С тим у вези је постављена хипотеза да се адекватном комбинацијом различитих мономера синтетишу хидрогелови који ће истовремено показати "интелигентно" понашање у присуству више различитих стимуланса (рН и температура).

- Израда формулација са хидрофобним активним супстанцама представља веома сложен процес који најчешће подразумева употребу више различитих, често токсичних ексципијенаса. Прецизним дизајнирањем перформанси хидрогелова могућа је израда система за ефикасну уградњу и контролисано отпуштање хидрофобних активних супстанци. Активна супстанца Оксапрозин (pK_a вредност 4.3) на основу Биофармацеутског система класификације лекова припада класи II (висока пермеабилност, веома слаба растворљивост), што представља велики изазов за дизајнирање и развој формулације наведене активне супстанце. Са друге стране, синтетисани хидрогелови имају израженију способност бубрења у базним условима те представљају одличне кандидате за ефикасну уградњу хидрофобне активне супстанце Оксапрозина, процесом дифузије.

- Примена софистицираних, мултифункционалних система за контролисано отпуштање активних супстанци омогућава превазилажење основних недостатака конвенционалне фармакотерапије тиме што обезбеђује смањење флукуације концентрације активне супстанце у плазми, редукцију честог дозирања (тиме је побољшана и комплијанса код пацијената) и могуће побољшање фармаколошке активности активне супстанце што последично доводи до повећане ефикасности фармакотерапије, смањеног времена медијације и редукције нежељених ефеката. У овом истраживању ће се синтетисани "интелигентни" хидрогелови испитати као системи за контролисано отпуштање Оксапрозина у симулираним рН условима различитих делова гастроинтестиналног тракта.

- Гастроинтестиналне компликације које су последица терапије нестероидним анти-инфламаторним лековима су селектоване као најучесталије и најозбиљније нежељене појаве и представљају проблем који је неопходно превазићи. Уградњом Оксапрозина у рН-осетљиве хидрогелове омогућава се заштита активне супстанце у киселој средини (желудац), спечава се њено отпуштање у горњем делу гастроинтестиналног тракта и тиме се редукују могући нежељени ефекти попут перфорације и крварења у желуцу, улцерације и осталих нежељених ефеката.

- Испитивања која ће бити извршена у оквиру ове докторске дисертације допринеће развоју нових "интелигентних" хидрогелова, који истовремено показују осетљивост на дејство различитих стимуланса (рН и температура). Синтетисани хидрогелови ће бити дизајнирани као системи за ефикасну уградњу и контролисано отпуштање хидрофобне активне супстанце Оксапрозина. Испитивани системи су од посебног значаја као носачи активних супстанци нестабилних у киселој средини желуца као и за супстанце које испољавају нежељене ефекте у горњем делу гастроинтестиналног тракта. Резултати ове дисертације могу бити од великог интереса и за клиничка испитивања у циљу побољшања ефикасности фармакотерапије, редукције нежељених ефеката у горњем делу гастроинтестиналног тракта и побољшања комплијансе код пацијената.

4. Научне методе истраживања

Две серије хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и 2-хидроксипропил акрилата са различитим уделима итаконске киселине биће синтетисани полимеризацијом преко слободних радикала. Хидрофобна активна супстанца, Оксапрозин, биће синтетисана према методама из литературе и методом дифузије биће уграђена у синтетисане хидрогелове. Уградња активне супстанце као и хемијска структура синтетисаних хидрогелова биће анализирана помоћу инфрацрвене спектроскопије са Fourier-овом трансформацијом. Испитаће се утицај уграђене активне супстанце и састава хидрогелова на њихово "интелигентно" понашање, морфологију, термичке карактеристике и карактеристике отпуштања.

Студије бубрења синтетисаних хидрогелова и хидрогелова са уграђеном активном супстанцом биће испитиване у широком опсегу физиолошке рН и температуре, гравиметријском методом. На основу резултата бубрења биће одређени параметри бубрења (експонент дифузије, кинетичка констата и коефицијент дифузије) и утврдиће се утицај уграђене активне супстанце на вредности параметара бубрења.

Морфологија синтетисаних хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на морфолошка својства хидрогелова биће испитивани помоћу скенирајуће електронске микроскопије. Термичке карактеристике хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на њихова термичка својства биће анализирани употребом диференцијалне скенирајуће калориметрије.

Контролисано отпуштање Оксапрозина из синтетисаних хидрогелова пратиће се помоћу УВ-вис спектрофотометрије (на λ 284nm за Оксапрозин) у различитим медијумима који симулирају рН услове у желуцу и доњем делу гастроинтестиналног тракта. Добијени резултати отпуштања Оксапрозина анализираће се применом различитих моделних једначина.

5. Очекивани научни допринос

Резултати и реализација предложене докторске дисертације допринели би:

- синтези и дизајнирању нових "интелигентних" хидрогелова;
- анализом резултата уградње активне супстанце као и њеног контролисаног отпуштања извешће се закључак о погодности и ефикасности синтетисаних хидрогелова као система за уградњу и контролисано отпуштање хидрофобне активне супстанце Оксапрозина;
- резултати студије бубрења показате "интелигентно" понашање хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на рН и температурну осетљивост синтетисаних хидрогелова;
- резултати бубрења у симулираним условима гастроинтестиналног тракта дефинисаће погодност примене синтетисаних хидрогелова као система за контролисано отпуштање активних супстанци за оралну примену;
- резултати добијени скенирајућом електронском микроскопијом дефинисаће морфологију хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на морфолошке карактеристике синтетисаних хидрогелова;
- диференцијалном скенирајућом калориметријом биће одређене T_g вредности хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на термичка својства синтетисаних хидрогелова;
- испитаће се утицај хемијског састава хидрогелова на ефикасност уградње и отпуштање Оксапрозина;
- применом различитих моделних једначина на добијене резултате отпуштања Оксапрозина биће анализиран механизам отпуштања активне супстанце из синтетисаних хидрогелова.

Свеобухватни резултати који ће бити приказани и детаљно анализирани у предложеној докторској дисертацији дефинисаће подобност и ефикасност две серије хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине за примену у системима за контролисано отпуштање хидрофобне активне супстанце Оксапрозина. Разумевање предности и евентуалних недостатака дизајнираних система, као и могућа

усавршавања чине да предложена дисертација представља базу за будућа клиничка испитивања предложених система у циљу побољшања ефикасности фармакотерапије, редукције нежељених ефеката и побољшања комплијансе код пацијената.

6. План истраживања и структура рада

У оквиру предложене докторске дисертације биће обрађена следећа поглавља: *Увод*, *Теоријски део*, *Експериментални део*, *Резултати и дискусија*, *Закључак*, *Литература*.

У поглављу *Увод* биће дефинисана област истраживања, као и предмет и циљ истраживања.

Теоријски део докторске дисертације обухватиће анализу претходних истраживања која се односе на :

- хидрогелове, њихову поделу, начине добијања,
- хидрогелове на бази 2-хидроксиетил акрилата и 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине;
- примену хидрогелова у системима за контролисано отпуштање активних супстанци и њихове предности у односу на конвенционалне дозне форме;
- активну супстанцу Оксапрозин, деловање и нежељене ефекте.

У *Експерименталном делу* биће приказани:

- материјали и хемикалије које су коришћене у овом раду;
- начин синтезе хидрогелова;
- начин синтезе активне супстанце, Оксапрозина;
- начин уградње активне супстанце у синтетисане хидрогелове;
- методе карактеризације синтетисаних хидрогелова пре и након уградње активне супстанце;
- студије бубрења синтетисаних хидрогелова пре и након уградње активне супстанце;
- контролисано отпуштање Оксапрозина у различитим медијумима који симулирају рН услове различитих делова гастроинтестиналног тракта;
- различити типови моделних једначина за анализу механизма отпуштања активне супстанце из синтетисаних хидрогелова.

У поглављу *Резултати и дискусија* биће приказани и дискутовани резултати експерименталног рада:

- приказ свих података добијених након извршених карактеризација хидрогелова пре и након уградње активне супстанце: Инфрацрвена спектроскопија са Fourier-овом трансформацијом, Скенирајућа електронска микроскопија, Диференцијална скенирајућа калориметрија.
- приказ резултата студије бубрења и "интелигентно" понашање хидрогелова као и утицај уграђене активне супстанце на "интелигентно" понашање;
- приказ резултата студије отпуштање Оксапрозина;
- приказ и анализа примене различитих моделних једначина на добијене резултате отпуштања Оксапрозина из синтетисаних хидрогелова.

У *Закључку* ће бити сумирани добијени резултати, уз осврт на њихову иновативност и потенцијалну примену. Биће приказани релевантни закључци, изведени на основу досадашњег испитивања.

У делу *Литература* биће наведене референце цитиране у дисертацији, укључујући научне публикације проистекле истраживањем у оквиру ове дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изнетих података, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације Марије Бабић, дипл. инж. технологије, ”Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање Оксапрозина”, научно заснована и предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да прихвати предложену тему и одобри израду наведене докторске дисертације под менторством др Симониде Томић, ванредног професора Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду. Истраживања у оквиру ове дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет, Универзитета у Београду, матична установа.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Симонида Томић, ванред. проф.
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Гордана Ушћумлић, ред. проф.
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет,

.....
Др Стево Најман, ред. проф.
Универзитет у Нишу, Медицински факултет