

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ

35/540
(Број захтева)
22.01.2016.
(датум)

Образац 2
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ
НАУКА

(назив већа научне области коме се захтев упућује)

Београд, Студентски трг бр. 1

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета" број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата

МАРИЈЕ (Мирослав) БАБИЋ, дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

КАНДИДАТ: **МАРИЈА (Мирослав) БАБИЋ, дипл. инж.**
пријавила је докторску дисертацију под називом:

„Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“

Из научне области: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**

Универзитет је дана **06.07.2015.** године, својим актом **02 број: 61206-3087/2-15** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

МАРИЈЕ (Мирослав) БАБИЋ, дипл. инж.
(име, име једног од родитеља и презиме)

образована је на седници одржаној **22.10.2015.** године Одлуком Факултета под бр. **35/502**, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област
1. Др Симонида Томић	Ванредни професор	Полимерно инжењерство
2. Др Гордана Ушћумлић	Редовни професор	Органска хемија
3. Др Биљана Божић	Ванредни професор	Имунобиологија

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **03.12.2015.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 03.12.2015. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Симонида Томић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Гордана Ушћумлић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Биљана Божић, ванредни професор Универзитета у Београду, Биолошки факултет, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „**Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина**“ коју је поднела **МАРИЈА БАБИЋ**, дипл. инж. и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Марије Бабић под називом „**Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина**“ Одлуком 02 број: 61206-3087/2-15 од 06.07.2015. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M21:

1. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Božić, B.Đ., Filipović, J.M., Ušćumlić, G.S., Tomić, S.Lj.: Evaluation of novel antiproliferative controlled drug delivery system based on poly(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid) hydrogels and nickel complex with Oxaprozin, - *Materials Letters*, vol. 163, pp. 214-217, 2016 (**IF(2014)=2.489**) (ISSN 0167-577X).
2. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Božić, B.Đ., Filipović, J.M., Ušćumlić, G.S., Tomić, S.Lj.: Evaluation of poly(hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hydrogels for controlled delivery of transition metal complexes with Oxaprozin as potential antiproliferative agent, - *Journal of Materials Science*, vol. 50, no. 18, pp. 6208-6219, 2015 (**IF(2014)=2.371**) (ISSN 0022-2461).
3. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Antić, K.M., Jovašević Vuković, 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, pp. 64-68, 2015 (**IF(2014)=2.489**) (ISSN 0167-577X).
4. **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, no. 2, pp. 906–922, 2014 (**IF(2014)=2.371**) (ISSN 0022-2461).

Категорија М34:

1. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ, Antić, K.M., Jovašević Vuković, J.S., Perišić, M.D., Filipović, J.M., Tomić, S.Lj.: "Polymeric martices 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, 2014., p.1 (ISBN 978-86-80321-30-1).
2. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Antić, K.M., Vuković, J.S., Perišić, M.D., Filipović, J.M., Tomić, S.Lj.: "Development of multifunctional Oxaprozin/poly(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid) delivery system," - *Programme and the book of abstracts, The 17th Annual Conference - YUCOMAT 2015*, Herceg Novi, Montenegro, August 31- September 4, 2015, p. 86 (ISBN 978-86-919111-0-2).

Докторска дисертација и Реферат о оцени докторске дисертације достављају се на увид јавности, а по истеку рока од 30 дана, на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета, докторанду, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Марије Бабић

Одлуком бр. 35/502 од 30.10.2015. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Марије Бабић, под насловом:

„Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидаткињом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

2010/2011. године кандидаткиња Марија Бабић, дипл. инж. технолог., уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, научна област Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство.

30.04.2015. године кандидаткиња Марија Бабић пријавила је тему докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“.

11.05.2015. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је Одлука (бр. 35/193) о именовању чланова Комисије за оцену подобности теме докторске дисертације Марије Бабић, под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“, а за ментора је именована др Симонида Томић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

05.06.2015. године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/218) о прихватању оцене Комисије о научној заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“, кандидаткиње Марије Бабић.

13.08.2015. године на седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Марије Бабић, под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“ (Одлука бр. 986/1).

30.10.2015. године Наставно научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/502) о именовању чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Марије Бабић, под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“ у саставу: ванред. проф. др Симонида Томић (ТМФ, Универзитет у Београду),

ред. проф. др Гордана Ушћумлић (ТМФ, Универзитет у Београду) и ванред. проф. др Биљана Божић (Биолошки факултет, Универзитет у Београду).

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет матична установа. Ментор је др Симонида Томић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Марија Бабић, дипл. инж. технол., 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, Универзитета у Београду, на Катедри за органску хемијску технологију, са просечном оценом током студија 8,33. Специјалистичке академске студије завршила је на Фармацеутском факултету у Београду 2013. године, са просечном оценом 10,0. Школске 2010/2011. године уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на студијском програму Хемијско инжењерство, на Катедри за органску хемијску технологију.

Марија Бабић је од 2010. године ангажована на два научно-истраживачка пројекта у области основних истраживања које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије: „Синтеза и карактеризација нових функционалних полимера и полимерних нанокомпозита“ и „Динамика нелинеарних физичкохемијских и биохемијских система са моделирањем и предвиђањем њихових понашања под неравнотежним условима“. Од 2014. године је ангажована на међународном пројекту (руководилац проф. др Симонида Томић): „Intelligent Scaffolds as a Tool for Advanced Tissue Regeneration“ (Serbia-Slovenia-Switzerland, SCOPES – Swiss National Science Foundation).

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација Марије Бабић, дипл. инж. технол., написана је на 141 страни и садржи следећа поглавља: *Увод* (2 стране), *Теоријски део* (47 страна), *Експериментални део* (11 страна), *Резултати и дискусија* (53 стране), *Закључак* (4 стране) и *Литература* са 196 референци (19 страна). Кандидаткиња је уз текст дисертације приложила и Биографију (1 страна) и додатке прописане правилима Универзитета о подношењу докторских теза на одобравање (4 стране). На почетку дисертације дат је Извод на српском и енглеском језику. Дисертација садржи укупно 77 слика, 5 шема и 9 табела.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

Наслов докторске дисертације је јасно формулисан и указује на садржај обављених истраживања, док је у Изводу приказан кратак преглед остварених резултата, као и научни допринос резултата истраживања.

У Уводном делу је истакнут значај развоја софистицираних полимерних система за контролисано отпуштање активних супстанци у циљу постизања ефикасније фармакотерапије. Указано је и на најновија истраживања у области биомедицине и фармације која се односе на проучавање полимерних материјала са потенцијалном применом у системима за контролисано отпуштање активних супстанци који ће обезбедити ефикаснију

фармакотерапију, бољу комплијансу код пацијената и превенцију нежељених ефеката активне супстанце.

Теоријски део садржи три поглавља: *Хидрогелови*, *Системи за контролисано отпуштање активних супстанци* и *Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)*.

У првом поглављу Теоријског дела дисертације дефинисани су хидрогелови, приказана је њихова подела, као и методе њихове синтезе. У даљем тексту дефинисана су специфична својства и структура полимерне мреже, са акцентом на хидрогелове осетљиве на дејство спољних стимуланса (рН- и температурно осетљиви хидрогелови) и њихову примену, посебно у биомедицини и фармацији.

У поглављу *Системи за контролисано отпуштање активних супстанци* указано је на недостатке конвенционалне фармакотерапије као и на могуће начине њиховог превазилажења. Приказани су основни типови система за контролисано отпуштање активних супстанци и примена полимера у њиховој изради. Описани су могући механизми отпуштања активне супстанце из полимерних система за контролисано отпуштање, као и значај примене „интелигентних“ хидрогелова у изради поменутих система. Поред тога, приказани су могући начини уградње активне супстанце у полимерни материјал, као и могући путеви примене (перорална, окуларна, трансдермална и субкутана примена) полимерних система за контролисано отпуштање активних супстанци.

У трећем поглављу Теоријског дела дисертације дефинисани су нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ-ови), објашњен је механизам њиховог деловања и наведени су нежељени ефекти ових лекова, као и механизми њиховог настанка. У даљем тексту приказан је оксапрозин, као један од најчешће примењиваних НСАИЛ-ова у фармакотерапији бројних инфламаторних мишићно-скелетних болести. Описан је начин синтезе оксапрозина и приказана су његова физичко-хемијска својства. Поред тога, објашњен је механизам деловања оксапрозина, као и механизми настанка озбиљних нежељених ефеката услед терапије овим леком и представљени су могући начини њихове превенције развојем адекватних формулација на бази полимерних материјала. Такође су наведене и конвенционалне дозне форме оксапрозина које су заступљене на тржишту, препоручене и максималне дневне дозе и начини примене конвенционалне формулације овог лека.

Експериментални део ове дисертације се састоји из 5 поглавља: *Синтеза хидрогелова на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине*, *Синтеза активне супстанце*, *Уградња активне супстанце у хидрогелове*, *Карактеризација хидрогелова пре и после уградње активне супстанце* и *Ин витро испитивање отпуштања оксапрозина и његових деривата*.

Прва два поглавља Експерименталног дела дисертације односе се на синтезу две серије хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и 2-хидроксипропил акрилата са различитим уделима итаконске киселине, као и на синтезу активне супстанце – оксапрозин и његових деривата (потенцијално биолошки активних супстанци са антипролиферативним ефектом). Описани су материјали који су се користили у синтезама, као и поступци синтеза.

У поглављу *Уградња активне супстанце у хидрогелове* детаљно је описан поступак уградње оксапрозина и његових деривата у синтетисане хидрогелове и приказан је начин одређивања ефикасности уградње активне супстанце у хидрогелове.

Поглавље *Карактеризација хидрогелова пре и после уградње активне супстанце* се односи на примењене методе испитивања хемијске структуре, морфологије, термичких својстава, наелектрисања површине, као и бубрења синтетисаних хидрогелова пре и после уградње активне супстанце.

На крају Експерименталног дела дисертације описан је поступак испитивања контролисаног отпуштања оксапрозина и његових деривата из синтетисаних хидрогелова. Такође су приказане једначине (доступне у литератури) које су примењене на експерименталне податке добијене током контролисаног отпуштања оксапрозина и његових деривата из синтетисаних хидрогелова, у циљу анализе механизма транспорта активне супстанце кроз полимерне матрице.

Део дисертације који се односи на Резултате и дискусију састоји се из шест поглавља: *Хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као полимерне матрице за контролисано отпуштање оксапрозина, Хидрогелови на бази 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине као полимерне матрице за контролисано отпуштање оксапрозина, Процена подобности хидрогелова на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци, Утицај састава хидрогелова на њихова својства као полимерних матрица за контролисано отпуштање оксапрозина, Утицај типа активне супстанце на својства хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци и Утицај типа активне супстанце на својства хидрогелова на бази 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци.* У овим поглављима су приказани и дискутовани добијени резултати у вези са дефинисањем структуре, морфологије, термичких својстава, наелектрисања површине и „интелигентног“ понашања хидрогелова пре и после уградње оксапрозина. У циљу процене подобности синтетисаних хидрогелова као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци, поред активне супстанце – оксапрозин, коришћени су и његови деривати (Zn(II) и Ni(II) комплекс са оксапрозином). Добијени резултати испитивања утицаја типа активне супстанце на својства синтетисаних хидрогелова су приказани и дискутовани у овом делу дисертације. Такође су приказани резултати који се односе на ефикасност уградње активних супстанци у синтетисане полимерне матрице, као и резултати отпуштања активних супстанци у медијумима различитих рН вредности. Поред тога, приказани су резултати примене различитих једначина доступних у литератури, на експерименталне податке добијене испитивањем процеса отпуштања оксапрозина и његових деривата из синтетисаних полимерних матрица.

У *Закључку* су концизно сумирани добијени резултати истраживања са посебним освртом на њихову иновативност и потенцијалну примену. На крају дисертације наведена је *Литература* која садржи све референце цитиране у раду.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Једна од најизазовнијих области научних истраживања у биомедицини и фармацији представља дизајн софистицираних система за контролисано отпуштање активних супстанци који ће обезбедити већу ефикасност фармакотерапије, превенцију нежељених ефеката и бољу комплијансу код пацијената. У циљу развоја ефикасног система за контролисано отпуштање активних супстанци, у оквиру ове дисертације су синтетисане две серије хидрогелова као полимерних матрица за контролисано отпуштање оксапрозина и његових деривата. Прву серију хидрогелова чине хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине, док је друга серија хидрогелова на бази 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине. Полазни мономери (2-хидроксиетил акрилат и 2-хидроксипропил акрилат) за синтезу полимерних матрица су одабрани као, у литератури недовољно испитани, структурни аналози опсежно примењиваног (посебно у биомедицини и фармацији) мономера - 2-хидроксиетил метакрилата. Оксапрозин је један од најчешће

примењиваних нестероидних антиинфламаторних лекова, који поред бројних предности у лечењу разних инфламаторних мишићно-скелетних болести испољава и озбиљне нежељене ефекте нарочито на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта, које је неопходно редуковати. Поред тога, оксапрозин припада II класи Биофармацеутског класификационог система, што значи да је високо пермеабилан и нерастворан у води. Активне супстанце које припадају II класи Биофармацеутског класификационог система представљају велики изазов за развој њихових формулација.

У оквиру ове дисертације испитана је хемијска структура, морфологија, термичка својства, наелектрисање површине, као и „интелигентно“ понашање синтетисаних хидрогелова пре и после уградње активне супстанце. У циљу процене подобности синтетисаних хидрогелова као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци, поред активне супстанце оксапрозин, коришћени су и деривати оксапрозина (Zn(II) и Ni(II) комплекс са оксапрозином) као потенцијално биолошки активне супстанце са антипролиферативним ефектом. Хидрогелови су испитани као полимерне матрице за контролисано отпуштање активних супстанци, са акцентом на оксапрозин у циљу превенције озбиљних нежељених ефеката које ова активна супстанца испољава на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта.

Резултати остварени у оквиру ове дисертације представљају оригинални научни допринос развоју софистицираних система за контролисано отпуштање активних супстанци, нарочито оних које су нестабилне у присуству ензима и киселим условима желуца или активних супстанци које испољавају нежељене ефекте на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта. Такође, специфична својства хидрогелова на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине, испитана и анализирана у оквиру ове дисертације чине их погодним полимерним материјалима за израду система за циљану терапију.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији је цитирано 196 литературних навода што указује на детаљан увид у проучавану проблематику, као и њену актуелност. Наведени литературни радови су коришћени како приликом планирања експерименталног рада, тако и у тумачењу и анализи резултата истраживања, дискусији и извођењу закључака. Савремена истраживања објављена у проучаваним радовима указују на велики значај система за контролисано отпуштање активних супстанци, са акцентом на полимерне системе. Развој софистицираног система за контролисано отпуштање активних супстанци подразумева детаљно познавање начина добијања и својстава синтетисаног полимерног материјала, као и физичко-хемијских својстава и механизма деловања активне супстанце и жељеног профила њеног отпуштања.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

У оквиру ове дисертације хидрогелови су синтетисани методом полимеризације преко слободних радикала у циљу добијања система за контролисано отпуштање активне супстанце. Активна супстанца – оксапрозин, као и деривати оксапрозина су синтетисани методама наведеним у литератури. Структурна анализа синтетисаних хидрогелова пре и после уградње активне супстанце извршена је Инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом (ФТ-ИЦ), морфологија је анализирана скенирајућом електронском микроскопијом (СЕМ), док су термичка својства одређена диференцијалном скенирајућом калориметријом (ДСЦ). Наелектрисање површине синтетисаних хидрогелова, као и утицај уграђене активне супстанце на наелектрисање површине хидрогела, испитано је методом одређивања тачке нултог наелектрисања (ПЗЦ) описаном у литератури. „Интelligentно“ понашање синтетисаних хидрогелова пре и после уградње активне супстанце испитивано је у медијумима различитих рН вредности и температуре,

гравиметријском методом. Отпуштање оксапрозина и његових деривата је испитивано Ултра-љубичастом видљивом спектрофотометријом, у медијумима различитих pH вредности.

На основу примењених метода за структурну, морфолошку и термичку карактеризацију синтетисаних хидрогелова пре и после уградње активне супстанце и методе за утврђивање ефикасности отпуштања оксапрозина из синтетисаних система, веома су успешно доведени у везу састав хидрогелова и њихове перформансе као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци.

3.4. Применљивост остварених резултата

Оригинални резултати остварени при изради ове дисертације су патентабилни, доприносе развоју софистицираних система за контролисано отпуштање активних супстанци и пружају могућност потенцијалне примене у фармакотерапији у циљу постизања веће ефикасности лечења, превенције нежељених ефеката и побољшања комплијансе код пацијената. Поред ефикасности за уградњу и контролисано отпуштање оксапрозина, синтетисане полимерне матрице су испитане и као системи за уградњу и контролисано отпуштање хидрофобних деривата оксапрозина (Zn(II) и Ni(II) комплекса са оксапрозином - потенцијално биолошки активних супстанци са антипролиферативним ефектом). Добијени резултати указују на могућност ефикасне примене хидрогелова на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине као полимерних матрица за уградњу и контролисано отпуштање различитих молекула. Специфична својства испитиваних хидрогелова чине их изузетним кандидатима за израду полимерних система за контролисано отпуштање активних супстанци које су нестабилне у присуству ензима и у киселој средини желуца или активних супстанци које испољавају нежељене ефекте на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта. „Интелигентно“ понашање хидрогелова на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине сврстава их у полимерне материјале погодне за израду система за циљану терапију.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидаткиња Марија Бабић је током израде ове докторске дисертације показала самосталност у креирању и реализацији експеримента, као и обради и анализи резултата. Успешна примена савремених научних сазнања и метода, као и показана одговорност и зрелост у приступу и реализацији истраживања указују да је Кандидаткиња способна за даљи самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Истраживања остварена у овој дисертацији имала су за циљ развој полимерног система за контролисано отпуштање активних супстанци са акцентом на системе за отпуштање оксапрозина којим ће се обезбедити превенција озбиљних нежељених ефеката које ова активна супстанца испољава на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта. Научни допринос остварених истраживања пре свега односи се на:

- Синтезу две нове серије хидрогелова:
 - а) хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата и итаконске киселине и
 - б) хидрогелови на бази 2-хидроксипропил акрилата и итаконске киселине.
- У обе серије хидрогелова вариран је удео итаконске киселине (0,0; 2,0; 3,5; 5,0 и 7,0 мол %).

- Испитивање утицаја састава синтетисаних хидрогелова на хемијску структуру, морфологију, термичка својства, наелектрисање површине, понашање при бубрењу у медијумима различите рН вредности и температуре, као и на својства уградње и контролисаног отпуштања активних супстанци.
- Испитивање утицаја уграђене активне супстанце – оксапрозин, на хемијску структуру, морфологију, термичка својства, наелектрисање површине и „интелигентно“ понашање синтетисаних хидрогелова.
- Испитивање ефикасности уградње и контролисаног отпуштања хидрофобне активне супстанце – оксапрозин и његових деривата (Zn(II) и Ni(II) комплекса са оксапрозином) као потенцијално биолошки активних супстанци са антипролиферативним ефектом, из синтетисаних хидрогелова у циљу верификације хидрогелова као ефикасних полимерних матрица за контролисано отпуштање различитих типова молекула.
- Испитивање утицаја типа уграђене активне супстанце на својства хидрогелова као полимерних матрица за контролисано отпуштање активних супстанци.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Дефинисањем циљева истраживања утврђена је методологија истраживања примењена током израде докторске дисертације. Увидом у доступну литературу из ове области истраживања, јасно је показано да се инфламација изазвана различитим факторима налази у основи великог броја болести и представља један од највећих здравствених проблема у свету. Ефикасност антиинфламаторних лекова је у потпуности постигнута и доказана, међутим њихов штетан утицај на организам није у потпуности превазиђен те даља истраживања у области развоја нових активних супстанци са антиинфламаторним ефектом или нових формулација већ постојећих активних супстанци са антиинфламаторним ефектом, представљају значајан изазов. Један од најчешће примењиваних лекова из групе нестероидних антиинфламаторних лекова је оксапрозин. Оксапрозин поред бројних предности и ефикасне фармакотерапије многих инфламаторних болести, испољава и озбиљне нежељене ефекте посебно на органима горњег дела гастроинтестиналног тракта што представља озбиљан здравствени проблем у свету који је неопходно превазићи. С тога, предмет и циљ ове докторске дисертације је развој полимерног система за ефикасну уградњу и контролисано отпуштање оксапрозина, којим ће се обезбедити ефикаснија фармакотерапија и превенција озбиљних нежељених ефеката ове активне супстанце на органе горњег дела гастроинтестиналног тракта. Истраживања у овом раду су показала утицај састава хидрогелова, као и присуства активне супстанце на својства (структуру, морфологију, термичка својства, наелектрисање површине, ефикасност уградње активне супстанце, „интелигентно“ понашање, својства при отпуштању активне супстанце) синтетисаних хидрогелова као полимерних матрица за контролисано отпуштање оксапрозина и његових деривата.

Целокупним сагледавањем циљева и постављених хипотеза у односу на добијене резултате, може се констатовати да приказана истраживања у потпуности задовољавају критеријуме једне докторске дисертације. Увидом у доступну литературу из ове области, као и у остварене резултате, може се закључити да су коришћене методе у складу са савременим методама и да су остварени резултати значајни не само са научног, већ и са потенцијално практичног аспекта.

4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21:

1. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Božić, B.Đ., Filipović, J.M., Ušćumlić, G.S., Tomić, S.Lj.: Evaluation of novel antiproliferative controlled drug delivery system based on poly(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid) hydrogels and nickel complex with Oxaprozin, - *Materials Letters*, vol. 163, pp. 214-217, 2016 (**IF(2014)=2.489**) (ISSN 0167-577X).
2. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Božić, B.Đ., Filipović, J.M., Ušćumlić, G.S., Tomić, S.Lj.: Evaluation of poly(hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hydrogels for controlled delivery of transition metal complexes with Oxaprozin as potential antiproliferative agent, - *Journal of Materials Science*, vol. 50, no. 18, pp. 6208-6219, 2015 (**IF(2014)=2.371**) (ISSN 0022-2461).
3. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Antić, K.M., Jovašević Vuković, 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, pp. 64-68, 2015 (**IF(2014)=2.489**) (ISSN 0167-577X).
4. **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, no. 2, pp. 906-922, 2014 (**IF(2014)=2.371**) (ISSN 0022-2461).

Категорија M34:

1. **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, 2014., p.1 (ISBN 978-86-80321-30-1).
2. **Babić, M.M.**, Božić, B.Đ., Antić, K.M., Vuković, J.S., Perišić, M.D., Filipović, J.M., Tomić, S.Lj.: "Development of multifunctional Oxaprozin/poly(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid) delivery system," - *Programme and the book of abstracts, The 17th Annual Conference - YUCOMAT 2015*, Herceg Novi, Montenegro, August 31-September 4, 2015, p. 86 (ISBN 978-86-919111-0-2).

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу претходно изложеног Комисија сматра да докторска дисертација Марије Бабић, дипл. инж. технол., под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“, представља оригинално научно дело у области Хемијског инжењерства, што је потврђено публикавањем делова дисертације у врхунским међународним часописима (4 рада) као и саопштењима на међународним конференцијама.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, да се докторска дисертација под насловом: „Синтеза и карактеризација полимерних матрица на бази 2-хидроксиалкил акрилата и итаконске киселине за контролисано отпуштање оксапрозина“, кандидаткиње Марије Бабић, прихвати, изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, те да након завршетка ове процедуре, позове кандидаткињу на усмену одбрану дисертације, пред Комисијом у истом саставу.

У Београду 06.11.2015. године

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 Биљана Божић, ванред. проф.
Универзитет у Београду, Биолошки факултет