

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

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu održanoj 27.01.2011. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom:

“Sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, funkcionalizovanih poli(etilen glikola) i itakonske kiseline“

koju je predložio kandidat Sava Dobić, dipl.inž. tehnologije.

Komisija je pregledala prijavu i predlog teme i o njenoj naučnoj zasnovanosti podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

Sava Dobić je rođen u Kraljevu, 4. 4. 1980. godine. Osnovnu školu i Gimnaziju, kao đak generacije, je završio u Vrnjačkoj Banji. Tokom školovanja je osvajao brojne nagrade na takmičenjima iz hemije i fizike, među kojima je i Zlatna medalja sa Republičkog takmičenja iz hemije. Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1999. godine. Diplomirao je na katedri za Organsku hemijsku tehnologiju 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,65, odbranivši diplomski rad na temu „Hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil metakrilata, funkcionalizovanih poli(alkilen glikol)a i itakonske kiseline“ sa ocenom 10, a pod mentorstvom prof. dr Jovanke Filipović. Iste godine upisao je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Hemija i inženjerstvo polimera i položio sve predviđene ispite, kao i Završni ispit sa srednjom ocenom 9,60. Tokom osnovnih studija bio je stipendista Fonda za mlade talente Ministarstva prosvete Republike Srbije i dobitnik je nagrada za najbolje studente „Mihajlo Pupin“ i „Dr. Zoran Đinđić“, stipendije Kraljevine Norveške, kao i priznanja „Panta S. Tutundžić“ za izuzetan uspeh na osnovnim studijama. Od upisa na doktorske studije stipendista je Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

Sava Dobić je do sada objavio jedan rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M21), jedan rad u međunarodnom časopisu (M23) i 4 naučna saopštenja na međunarodnim skupovima (M34). Govori engleski jezik i odlično poznaje rad na računaru.

OBJAVLJENI NAUČNI RADOVI I SAOPŠTENJA

Naučni radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima (M21)

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(2009)=1.149

Naučni radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M23)

Tomić S.Lj., Mičić M.M., Krezović B.D., **Dobić S.N.**, Suljovrujić E.H., Filipović J.M., Inteligentni hidrogelovi na bazi itakonske kiseline za biomedicinsku primenu, Hemijska industrija 63 (6) (2009) 603-610. ISSN 0367-598X IF(2009)=0.117

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

Tomić S.Lj., Mičić M.M., **Dobić S.N.**, Marinković A.D., Suljovrujić E.H., Filipović J.M., B₃ vitamin release from P(HEMA/PEGDMA/IA) copolymeric hydrogels, 1st Conference on Innovation in Drug Delivery: From Biomaterials to Devices, 2007, Naples, Italy, Programme and Abstracts, p 109 (2007)

Tomić S.Lj., Dimitrijević S.I., Filipović J.M., **Dobić S.N.**, Silver/(2-Hydroxyethyl Methacrylate-co-Itaconic Acid/Poly(Vinyl Pyrrolidone)) Semi-Interpenetrating Hydrogel Networks, The 8th International Conference on Advanced Polymers via Macromolecular Engineering, APME 2009, Dresden, Germany, Book of Abstracts, p 235 (2009)

Tomić S.Lj., Jovašević J.S., Filipović J.M., **Dobić S.N.**, *In vitro* cephalexin release study from new poly(2-hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) copolymeric hydrogels, 2th Conference Innovation in Drug Delivery, Aix-en-Provence, France, Programme and Abstracts, p 154 (2010)

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, Beograd, Knjiga izvoda radova, p 92-93 (2010) ISBN 978-86-7401-269-7

2. Predmet i cilj istraživanja

Naučni cilj istraživanja ove doktorske disertacije je sinteza nove klase hidrogelova koji sadrže 2-hidroksietil (met)akrilat, itakonsku kiselinu i funkcionalizovane poli(etilen glikole), različitog sastava. Osnovni cilj je da se ispita uticaj sastava hidrogelova sa aspekta odnosa i vrste komponenata u sintezi na svojstvo bubrenja. Dalje, cilj je i

ispitivanje mogućnosti primene ovih hidrogelova u biomedicinske svrhe, prevashodno u sistemima za kontrolisano otpuštanje terapijskih agenasa.

Zahvaljujući specifičnim svojstvima danas su hidrogelovi postali veoma atraktivni za primenu u biomedicinske svrhe, a posebno su interesantni hidrogelovi osetljivi na spoljašnje stimulanse, tzv. „inteligentni” hidrogelovi, jer se njihova fizičko-hemijska i mehanička svojstva mogu kontrolisati promenama fizioloških uslova (pH vrednost, temperatura, jonska jačina, promena koncentracije biološki aktivnih supstanci, itd.). Jedan od prvih hidrogelova koji je primenjen za izradu kontaktnih sočiva, je bio na bazi 2-hidroksietil metakrilata, zbog zadovoljavajućih mehaničkih svojstava, odlične biokompatibilnosti, odgovarajućeg indeksa refrakcije i visoke propustljivosti kiseonika.

Homopolimerni hidrogelovi na bazi 2- hidroksietil akrilata (HEA), a naročito oni na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA), pokazuju mali stepen bubrenja i slaba mehanička svojstva. Uvođenjem komonomera moguće je da se znatno poboljšaju biokompatibilnost, stepen bubrenja i mehanička svojstva kopolimera, koja su veoma značajna za njihovu primenu u medicini.

Predmet ovog rada je sinteza novih tipova kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA) i 2-hidroksietil akrilata (HEA), sa sledećim komponentama: itakonskom kiselinom (IK) i funkcionalizovanim poli(etilen glikolima). Poli(etilen glikol) i itakonska kiselina značajno doprinose biokompatibilnosti i hidrofilitnosti, a itakonska kiselina osim toga uvodi i svojstvo pH osetljivosti ovih kopolimernih hidrogelova. Hidrogelovi koji sadrže itakonsku kiselinu privlače sve veću pažnju naučne javnosti zbog mogućnosti dobijanja itakonske kiseline iz nepetrohemijских, bioobnovljivih izvora što je čini zanimljivom za različite primene u industriji sa aspekta zaštite životne sredine. Pored toga što se dobija iz nepetrohemijских izvora, itakonska kiselina je zanimljiva jer ima dve karboksilne grupe sa različitim pKa vrednostima, čime se obezbeđuje pH-osetljivost hidrogelova u širem opsegu pH vrednosti. Osim gore navedenih svojstava, za biomedicinske primene hidrogelova je neophodno da poseduju i dobru permeabilnost, što se takođe postiže uvođenjem itakonske kiseline.

Hidrogelovi će biti sintetisani polimerizacijom preko slobodnih radikala, na 50 °C. Pri sintezi će se varirati vrsta komponenti i njihov odnos u polaznoj smeši. Strukturna karakterizacija gelova će se izvesti korišćenjem infracrvene spektroskopije sa Fourier-ovom transformacijom. Morfologija gelova će se okarakterisati preko skenirajuće elektronske mikroskopije. Studija bubrenja hidrogelova u puferima pH vrednosti koje imitiraju fiziološke i patofiziološke uslove, u fiziološki interesantnom temperaturnom opsegu, će se izvesti da bi se detektovala njihova pH i temperaturna osetljivost. Na osnovu rezultata bubrenja, odrediće se i kinetički parametri bubrenja. Hidrogelovi koji pokazuju najpovoljnija svojstva pri bubrenju, biće testirani kao matrice u sistemima za kontrolisano otpuštanje terapijskih agenasa, u *in vitro* uslovima. Definisaće se profili otpuštanja i odrediti kinetički parametri otpuštanja. Iz tih rezultata će se predložiti najpogodniji modeli otpuštanja iz ovih polimernih sistema.

3. Polazne hipoteze

Hidrogelovi su izuzetno interesantni materijali za istraživanje, jer su zbog velikog sadržaja vode najbliži živim tkivima. Postoji hipoteza da je prvi život nastao u sredini koja je jako slična hidrogelovima. Sinteza i primena hidrogelova u biomedicinske svrhe je poslednjih godina postala veoma značajna oblast polimerne hemije. Struktura i hemijski sastav hidrogela određuju potencijalnu primenu, tako da je poznavanje uslova sinteze važno za dobijanje efikasnih polimernih sistema. Jedan od izazova istraživačima predstavlja mogućnost primene hidrogelova za kontrolisano otpuštanje terapijskih agenasa, jer se lek dozira u određenom vremenskom periodu, na ciljano mesto i u terapijskom intervalu koncentracije, čime se mogu sprečiti pojave štetnih efekata suviše malih ili velikih doza leka tokom terapije.

Zahvaljujući mogućnosti dizajniranja željenih svojstava hidrogelova, promenom sastava pri sintezi kopolimera, njihova primena i u mnogim drugim oblastima se detaljno ispituje, o čemu govori veliki broj objavljenih naučnih radova. Najnovija istraživanja na polju hidrogelova ukazuju na to da je moguće dobiti hidrogelove tačno definisanih svojstava za vrlo specifične primene. Na osnovu dosadašnjih rezultata u ovoj oblasti može se izdvojiti nekoliko pravaca u kojima će se kretati naredna istraživanja.

4. Nučne metode istraživanja

Sintetisani hidrogelovi biće karakterisani studijama bubrenja u puferima fiziološki i patofiziološki značajnih pH vrednosti, radi određivanja kinetičkih parametara bubrenja hidrogelova, FTIR (Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom) spektroskopijom (TMF Beograd, Katedra za OH), SEM analizom (Skenirajuća elektronska mikroskopija) (TMF Beograd, Katedra za NHT), i spektrofotometrijski na UV/Vis Spektrofotometru (TMF Beograd, Katedra za OH).

5. Očekivani naučni doprinos

Iako u literaturi postoji veliki broj radova o hidrogelovima na bazi 2-hidroksietil metakrilata, do sada nema rezultata o ovakvim tipovima, koji sadrže itakonsku kiselinu i funkcionalizovane poli(etilen glikole). O hidrogelovima na bazi 2-hidroksietil akrilata do sada ima jako malo podataka. Rezultati u okviru ove disertacije će doprineti proširenju znanja iz oblasti primene sintetskih hidrogelova u biomedicinske svrhe, posebno kao polimernih matrica za terapijske agense.

6. Plan istraživanja i struktura rada

I Literaturni pregled prethodnih istraživanja:

I.1) hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil metakrilata i 2-hidroksietil akrilata;

I.2) primena ovih hidrogelova u biomedicinske svrhe;

II Eksperimentalni deo

- II.1) Sinteza dva nova tipa kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA), itakonske kiseline (IK) i funkcionalizovanih poli(etilen glikola), i 2-hidroksietil akrilata (HEA), itakonske kiseline (IK) i funkcionalizovanih poli(etilen glikola);
- II.2) FTIR analiza gelova;
- II.3) Morfologija gelova-SEM;
- II.4) Studija bubrenja hidrogelova u puferima pH vrednosti koje imitiraju fiziološke i patofiziološke uslove, kao i u širem temperaturnom opsegu; Izračunavanje kinetičkih parametara bubrenja hidrogelova;
- II.5) Testiranje odabranih hidrogelova kao polimernih matrica u sistemima za kontrolisano otpuštanje terapijskih agenasa, u *in vitro* uslovima; Izračunavanje kinetičkih parametara otpuštanja; Uklapanje dobijenih eksperimentalnih rezultata u različite modele otpuštanja, da bi se predložio najoptimalniji model;
- II.6) Ispitivanje biokompatibilnosti hidrogelova na HeLa ćelijskoj liniji;
- III Diskusija dobijenih rezultata i zaključak.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da je tema doktorske disertacije pod naslovom „**Sinteza i karakterizacija hidrogelova na bazi 2-hidroksietil (met)akrilata, funkcionalizovanih poli(etilen glikola) i itakonske kiseline**“, koju je predložio Sava Dobić, dipl. inž., naučno zasnovana, pa predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta da je prihvati i da za mentora imenuje dr Simonidu Tomić, docenta Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu.

U Beogradu, 30.3.2011. godine

Članovi Komisije:

Dr Simonida Tomić, docent TMF

Dr Ivanka Popović, red. prof. TMF

Dr Jovanka Filipović, naučni savetnik IHTM