

Датум: 11.12.2014.

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата магистра наука који брани дисертацију према ранијим прописима

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-
пречишћен и текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ: Маја, Мијодраг, Мићић

пријавио је докторску дисертацију под називом:

Радијациона синтеза и арактеризација кополимерних хидрогелова на бази 2-хидроксиетил метакрилата и
функционализованих олиго(алкилен гликол) (мет)акрилата

из научне области:

Физичка хемија

Универзитет је дана 28.11.2013. својим актом под бр. 02 број: 61206-5712/2-13 МЦ дао сагласност на предлог теме докторске
дисертације која је гласила:

Радијациона синтеза и арактеризација кополимерних хидрогелова на бази 2-хидроксиетил метакрилата и
функционализованих олиго(алкилен гликол) (мет)акрилата

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 15.10.2014.,

одлуком факултета под бр. 1048, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	<u>Горан Бачић;</u>	<u>редовни професор;</u>	<u>биофизичка хемија;</u>	<u>Факултет за физичку хемију</u>
2.	<u>Боривој Аднађевић;</u>	<u>редовни професор;</u>	<u>физичка хемија агрегатних стања;</u>	<u>Факултет за физичку хемију</u>
3.	<u>Един Суљоврујић;</u>	<u>научни саветник;</u>	<u>физика полимера;</u>	<u>ИНН „Винча“</u>

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Наставно-научно веће факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на
седници одржаној дана 11.12.2014.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог:
1. Реферат комисије са предлогом
 2. Акт Наставно-начног већа факултета о усвајању реферата
 3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид јавности,
уколико је таквих примедби било
 4. Електронска верзија.

Datum: 11.12.2014.
Broj: 1299

Na osnovu članova 103. i 104. Statuta Univerziteta u Beogradu - Fakulteta za fizičku hemiju, Nastavno-naučno veće Fakulteta, na III redovnoj sednici, održanoj 11.12.2014. godine, donosi sledeću

O D L U K U

1.- Prihvata se pozitivni izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata **dipl. fiz.-hem. Maje Mičić**, pod nazivom: „**Radijaciona sinteza i arakterizacija kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata i funkcionalizovanih oligo(alkilen glikol) (met)akrilata**“, Komisija u sastavu:

- 1) dr Goran Bačić, redovni profesor, Fakultet za fizičku hemiju,
- 2) dr Borivoj Adnađević, redovni profesor, Fakultet za fizičku hemiju,
- 3) dr Edin Suljovrujić, naučni savetnik, INN "Vinča.

2.- Univerzitet je, dana 28.11.2013.godine, svojim aktom 02 broj: 61206-5712/2-13 MIJ od 28.11.2013. godine, dao saglasnost na predlog teme doktorske disertacije koja je glasila: „**Radijaciona sinteza i arakterizacija kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata i funkcionalizovanih oligo(alkilen glikol) (met)akrilata**“,

3.- Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije:

Radovi u vrhunskom međunarodnom časopisu (M₂₁)

1. **M. Micic**, E. Suljovrujic, Network parameters and biocompatibility of p(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid/oligo(ethylene glycol) acrylate) dual-responsive hydrogels, *Eur Polym J* 2013; 49(10): 3223-3233.
2. **M. Micic**, D. Stamenic, E. Suljovrujic, Radiation-induced synthesis and swelling properties of p(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid/oligo (ethylene glycol) acrylate) terpolymeric hydrogels, *Radiat Phys Chem* 2012; 81(9): 1451-1455.
3. E. Suljovrujic, **M. Micic**, Smart poly(oligo(propylene glycol) methacrylate) hydrogel prepared by gamma radiation, *Nucl Instrum Meth B*, Article in press, DOI 10.1016/j.nimb.2014.10.008

Radovi saopštene na skupovima od međunarodnog značaja (M₂₂)

1. **M. Micic**, T. V. Milic, M. Mitric, B. Jokic, E. Suljovrujic, Radiation synthesis, characterisation and antimicrobial application of novel copolymeric silver/poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) nanocomposite hydrogels, *Polym Bull* 2013; 70(12): 3347-3357.

4.- Izveštaj Komisije za ocenu i odbranu o urađenoj doktorskoj disertaciji dostavlja se Univerzitetu u Beogradu – Veću naučnih oblasti prirodnih nauka, radi davanja saglasnosti na isti.

5.- Po dobijenoj saglasnosti iz tačke 2., kandidat može da pristupi odbrani doktorske disertacije.

Odbrana doktorske disertacije je javna. Datum i mesto odbrane se oglašavaju na Web lokaciji Fakulteta i oglasnoj tabli Fakulteta, najmanje tri dana pre odbrane.

Doktorska disertacija se brani pred komisijom, koja po završenoj odbrani ocenjuje kandidata, utvrđujući da je "odbranio" ili "nije odbranio" disertaciju.

Odluku dostaviti:

- kandidatu,
- Komisiji,
- Stručnom veću
Univerziteta,
- Arhivi Fakulteta.

D e k a n
Fakulteta za fizičku hemiju

Prof. dr Šćepan Miljanić

**Nastavno-naučnom veću
Fakulteta za fizičku hemiju
Univerziteta u Beogradu**

Predmet: Izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Maje Mičić, diplomiranog fizikohemičara

Odlukom Nastavno-naučnog veća Fakulteta za fizičku hemiju, na II redovnoj sednici održanoj 15.10.2014. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled i ocenu doktorske disertacije kandidata Maje Mičić, diplomiranog fizikohemičara, pod naslovom:

„Radijaciona sinteza i karakterizacija kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata i funkcionalizovanih oligo(alkilen glikol) (met)akrilata“

Ova tema odobrena je odlukom Nastavno-naučnog veća Fakulteta za fizičku hemiju na sednici od 15.11. 2013. godine, a saglasnost na predlog teme doktorske disertacije Maje Mičić dobijena je na sednici Veća naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu koja je održana 28.11.2013. godine. Kandidat Maja Mičić je urađenu doktorsku disertaciju predala fakultetu za fizičku hemiju 13.10.2014. godine.

Po pregledu dostavljene dokumentacije podnosimo Nastavno-naučnom veću Fakulteta za fizičku hemiju u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija Maje Mičić napisana je na 124 strane kucanog teksta i sadrži četiri poglavlja. Posle *Rezime*a na srpskom i engleskom jeziku, *Sadržaja* disertacije, sledi *Teorijski deo* (39 strana), *Eksperimentalni deo* (14 strana), *Rezultati i diskusija* (44 strane), *Zaključak* (4 strane), *Literatura* (13 strana).

Rad sadrži ukupno 46 slika i 6 tabela. Spisak literature sadrži 228 referenci koje su poredane po redosledu pojavljivanja u tekstu.

Teorijski deo disertacije obuhvata 39 strana i sadrži ukupno 12 slika. U ovom delu dat je kratak prikaz hidrogelova, njihova klasifikacija i načini umrežavanja. Definirani su osnovni pojmovi vezani za termodinamiku bubrenja, parametri strukture mreže, mehanička svojstva i biološke karakteristike hidrogelova. Na kraju su dati primeri mogućih primena hidrogelova.

U Eksperimentalnom delu navedene su osnovne karakteristike monomera korišćenih za sintezu hidrogelova, detaljno je opisan postupak sinteze hidrogelova indukovane visokom energijskim gama zračenjem iz izvora ^{60}Co , kao i metode karakterizacije sintetisanih hidrogelova (gravimetrijske metode, metod difrakcije rendgenskih zraka, skanirajuća elektronska mikroskopija, spektroskopske metode, dinamičko mehanička analiza, termalne metode i metode ispitivanja biokompatibilnosti hidrogelova).

U delu Rezultati i diskusija prikazani su dobijeni rezultati. Ovo poglavlje podeljeno je u pet celina i sadrži 34 slike i 5 tabela. Prva celina sadrži prikaz uticaja apsorbovane doze gama zračenja tokom procesa radijacione sinteze na stepen gel faze sintetisanih hidrogelova. Ostale četiri celine sadrže prikaz rezultata za svaku od četiri grupe sintetisanih i ispitivanih „pametnih“ hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA) i funkcionalizovanih oligo(alkilen glikol) (met)akrilata (OAG(M)A), sa dodatkom itakonske kiseline (IA). Prikazani su i rezultati analize kontrolisanog oslobađanja leka iz P(HEMA/IA/OAG(M)A) hidrogelova, a kao model lek korišćen je gentamicin sulfat.

U Zaključku su sumirani rezultati doktorske disertacije.

B. Prikaz rezultata disertacije

Kopolimerni hidrogelovi na bazi 2-hidroksietil metakrilata (HEMA), itakonske kiseline (IA) i poli(alkilen glikol) (met)akrilata (OAG(M)A) sintetisani su radijaciono primenom gama zračenja iz izvora ^{60}Co . Stepem gel faze za sve sintetisane hidrogelove bio je iznad 90% što ukazuje da je radijaciono indukovana polimerizacija efikasan način sinteze ovih sistema.

Sintetisani hidrogelovi podeljeni su u četiri grupe. Dodavanjem itakonske kiseline, kao pH reagujuće komponente, inertnom PHEMA sistemu dobijena je prva grupa P(HEMA/IA) kopolimernih hidrogelova sa izraženim reagovanjem na promenu pH vrednosti okolne sredine. Na pH vrednostima iznad konstanti disocijacije IA, ravnotežni stepeni bubrenja hidrogelova rastu sa porastom udela IA. Uočene su dobre morfološke i termalne karakteristike, kao i visok stepen biokompatibilnosti ispitivanih hidrogelova. Test mikrobne penetracije pokazao je da ni *S. aureus*, niti *E. coli* ne prolaze kroz hidrogelnu P(HEMA/IA)

oblogu, što ih čini dobrom barijerom za mikrobe. P(HEMA/IA) hidrogelovi pokazali su se pogodnim i kao nanoreaktori za sintezu nanočestica srebra. Metodom gama radiolize dobijena je serija Ag/P(HEMA/IA) nanokompozita. UV-Vis spektroskopijom, energijski disperzivnom spektroskopijom i difrakcijom X zraka potvrđeno je prisustvo nanočestica srebra, dok je SEM analizom potvrđeno da su nanočestice relativno uniformno dispergovane unutar P(HEMA/IA) hidrogelova. Visoka antibakterijska (*E.coli* i *S. aureus*) i anitifungalna (*C. albicans*) efikasnost Ag/P(HEMA/IA) nanokompozita dobijena je čak i za niske koncentracije srebra, što pruža široke mogućnosti primene u polju medicine, posebno kao obloga za brže zarastanje rana i opekotina.

Ugradnjom oligo(etilen glikol) akrilata (OEGA) kao temperaturno reagujuće komponente u P(HEMA/IA) hidrogel dobijeni su P(HEMA/IA/OEGA) hidrogelovi koji reaguju kako na pH tako i na promenu temperature. Velika hidrofilnost OEGA lanaca dovodi do većih stepena bubrenja ove klase hidrogelova u odnosu na P(HEMA/IA) hidrogelove. Prisustvo IA obezbeđuje veliki porast u stepenu bubrenja na višim pH vrednostima, dok usled prisustva OEGA lanaca, sa porastom temperature ravnotežni stepen bubrenja P(HEMA/IA/OEGA) hidrogelova opada. Parametri mreže ovih hidrogelova zavise od molarnog udela monomera u njima. Srednja molekulska masa između čvorova mreže i veličina pora rastu, dok efektivna gustina umreženja i parametar interakcije polimer-rastvarač opadaju sa porastom sadržaja IA i OEGA. Veličina pora raste sa sadržajem IA i OEGA na sličan način kao srednja molekulska masa između čvorova mreže i potvrđuje rezultate dobijene iz analize bubrenja i SEM rezultata. Porast ovih veličina je posledica činjenice da je hidrofilna interakcija između vode i IA i OEGA jedinica mnogo jača nego između vode i HEMA jedinica. P(HEMA/IA/OEGA) hidrogelovi su pokazali zadovoljavajuću biokompatibilnost, a test penetracije mikroba pokazao je da P(HEMA/IA/OEGA) prevlake predstavljaju dobru barijeru za mikrobe. Na osnovu izloženih rezultata, očigledno je da promene u molarnom sastavu P(HEMA/IA/OEGA) hidrogelova daju široku raznovrsnost njihovih osobina, a sprezanje pH i temperaturnog odziva daje „pametne“ kopolimerne materijale pogodne za mnoge medicinske primene.

Iako reaguju na temperaturu, P(HEMA/IA/OEGA) hidrogelovi ne pokazuju prave, oštre fazne prelaze sa promenom temperature, već dolazi do linearnog pada stepena bubrenja sa porastom temperature. U cilju detaljnijeg ispitivanja odziva na temperaturu OAG(M)A, sintetisani su P(HEMA/OPGMA) hidrogelovi na bazi PHEMA i oligo(propilen glikol) metakrilata (OPGMA), i na ovaj način dobijeni su hidrogelovi sa potpuno novim tipom temperaturne zavisnosti, sa jasno definisanim temperaturama zapreminskog faznog prelaza

(VPTT). Uprkos zadovoljavajućem odzivu na promenu temperature i promenama u ravnotežnom stepenu bubrenja homopolimernog POPGMA hidrogela, dobijena VPTT je dosta ispod sobne temperature ($\approx 15^{\circ}\text{C}$). Kopolimerizacijom OPGMA i HEMA monomera, VPTT vrednosti P(HEMA/OPGMA) hidrogelova podignute su iznad sobne, čime je povećana mogućnost primene ovih hidrogelova kao biomaterijala. Uočeno je da P(HEMA/OPGMA) hidrogelovi prate jednostavno pravilo u temperaturnom ponašanju, pokazujući linearni porast VPTT sa opadanjem masenog udela OPGMA u njima, što je potvrđeno analizom bubrenja i DSC merenjima.

Uticao različitih tipova oligo(alkilen glikol) (met)akrilata (OAG(M)A), sa etilen glikolnim (EG) i propilen glikolnim (PG) visećim lancima različite dužine, ispitivan je kod P(HEMA/IA/OAG(M)A) kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata, itakonske kiseline i poli(alkilen glikol) (met)akrilata. Analiza bubrenja pokazala je da osobine hidrogelova značajno zavise od tipa OAG(M)A. Hidrogelovi sa EG visećim lancima pokazuju veći stepen bubrenja usled veće hidrofilnosti EG jedinica u odnosu na PG, u ispitivanom opsegu temperature. Hidrogelovi sa mešanim EG i PG jedinicama pokazuju nešto više stepene biokompatibilnosti u odnosu na hidrogelove sa čistim EG i PG lancima. Kinetika oslobađanja aktivnih supstanci takođe je uslovljena sastavom P(HEMA/IA/OAG(M)A) hidrogela. Kao model lek korišćen je gentamicin sulfat (GS). Brzina i količina oslobođenog leka raste sa udelom EG jedinica u P(HEMA/IA/OAG(M)A) hidrogelu. Sposobnost ovih hidrogelova da oslobađaju lek kontrolisanom brzinom, koja se može regulisati izborom tipa OAG(M)A, čini ih pogodnim matricama u sistemima za kontrolisano oslobađanje lekova.

Na osnovu svih izloženih rezultata uočava se da se dodavanje pH (IA) i temperaturno (OAG(M)A) reagujućih komponenti u inertan PHEMA sistem može dobiti širok spektar „pametnih“ hidrogelova, sa velikim rasponom u ravnotežnom stepenu bubrenja i visokim stepenom biokompatibilnosti, što ukazuje na njihovu potencijalnu primenu kao biomaterijala.

C. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Hidrogelovi, kao polimerni biomaterijali, zbog svojih interesantnih svojstava privlače veliku pažnju poslednjih 50-tak godina. Njihovo izučavanje započinje 1960. godine pionirskim radom Wichterle-a i Lim-a umrežavanjem poli(2-hidroksietil metakrilata) (PHEMA) (O. Wichterle, D. Lim, Nature 185 (1960) 117-118). PHEMA i hidrogelovi na bazi HEMA su često proučavani hidrogelni sistemi, zbog njihove visoke biokompatibilnosti, dobrih fizičko-hemijskih osobina i sadržaja vode sličnom onom u tkivima (S. Brahim, D.

Narinesingh, A. Guiseppi-Elie, *Biomacromolecules* 4 (2003) 497-503; S. Lahooti, M.V. Sefton, *Tissue Eng* 6 (2000) 139-149). Urađene su brojne modifikacije PHEMA u cilju poboljšanja njegovih mehaničkih osobina i dobijanja boljeg fiziološkog odziva (I. Gursel, C. Balcik, Y. Arica, et. al., *Biomaterials* 19 (1998) 1137-1143; B.D. Johnson, D.J. Beebe, W. Crone, *Mat Sci Eng C-Bio S* 24 (2004) 575-581). Ispitivani su hidrogelovi na bazi HEMA kopolimerizovani sa monometil itakonatom (MMI), metil metakrilatom (MMA), N-vinil-2-pirolidonom (VP), 4-t-butil-2-hidroksicikloheksil metakrilatom (TBCM), cikloheksil metakrilatom (CHMA), n-butil metakrilatom (BMA), trietilenglikol dimetakrilatom (TEGDMA), epoksi metakrilatom (EMA) i poli(alkilen glikol) (met)akrilatom (I.O. Barcellos, A.T.N. Pires, I. Katime, *Polym Int* 49 (2000) 825-830; I. Gursel, C. Balcik, Y. Arica, et. al., *Biomaterials* 19 (1998) 1137-1143; J. Wang, W. Wu, *Eur Polym J* 41 (2005) 1143-1151; T.P. Davis, M.B. Huglin, *Macromolecules* 22 (1989) 2824-2829; G. Friends, J. Künzler, J. McGee, R. Ozark, *J Appl Polym Sci* 49 (1993) 1869-1876; C. Peniche, M.E. Cohen, B. Vazquez, J. SanRoman, *Polymer* 38 (1997) 5977-5982; D.J.T. Hill, N.G. Moss, P.J. Pomery, A.K. Whittaker, *Polymer* 41 (2000) 1287-1296). Kako homopolimer PHEMA ne pokazuje zavisnost stepena bubrenja od pH (L. Ferreira, M.M. Vidal, M.H. Gil, *Int J Pharm* 194 (2000) 169-180), dobijanje pH reagujućih hidrogelova podrazumeva kopolimerizaciju sa akrilnom (B.D. Johnson, D.J. Beebe, W. Crone, *Mat Sci Eng C-Bio S* 24 (2004) 575-581; M.T.A. Ende, N.A. Peppas, *J Control Release* 48 (1997) 47-56; M.T.A. Ende, N.A. Peppas, *J Appl Polym Sci* 59 (1996) 673-685), metakrilnom (D.M. Garcia, J.L. Escobar, Y. Noa, et. al., *Eur Polym J* 40 (2004) 1683-1690; C.S. Brazel, N.A. Peppas, *Polymer* 40 (1999) 3383-3398) ili itakonskom kiselinom (M. Sen, A. Yakar, *Int J Pharm* 228 (2001) 33-41; M. Sen, O. Guven, *Radiat Phys Chem* 55 (1999) 113-120; R. Bettini, P. Colombo, N.A. Peppas, *J Control Release* 37 (1995) 105-111; S.L. Tomic, M.M. Micic, J.M. Filipovic, E.H. Suljovrujic, *Radiat Phys Chem* 76 (2007) 801-810; A.R. Khare, N.A. Peppas, *Biomaterials* 16 (1995) 559-567), kao pH reagujućim komponentama.

Polietilen glikoli (PEG) i oligoetilen glikoli (OEG) su široko ispitivani zbog dobre biokompatibilnosti, niskog stepena apsorpcije proteina i adhezije ćelija, mogućnosti ugradnje u različite delove polimera u cilju poboljšanja njihove funkcionalnosti (A.P. Rokhade, S.A. Patil, A.A. Belhekar, et. al., *J Appl Polym Sci* 105 (2007) 2764-2771; K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U.S. Schubert, *Angew Chem Int Edit* 49 (2010) 6288-6308; M.S. Thompson, T.P. Vadala, M.L. Vadala, et. al., *Polymer* 49 (2008) 345-373; J.M. Harris (Ed.), *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, P. Press (Ed.), New York, 1992, pp. 1-12; G. Lapienis, *Prog Polym Sci* 34 (2009) 852-892; M.J. Joralemon,

S. Mcrae, T. Emrick, *Chem Commun* 46 (2010) 1377-1393). Polimeri sa kratkim bočnim OEG lancima teže faznim prelazima prilikom grejanja njihovih vodenih rastvora, što ih čini interesantnim temperaturno reagujućim polimerima (L.X. Liu, W. Li, K. Liu, et. al., *Macromolecules* 44 (2011) 8614-8621; J.F. Lutz, *J Polym Sci Pol Chem* 46 (2008) 3459-3470). Temperatura faznog prelaza može se podesiti modifikacijom krajnjih grupa (T. Ishizone, A. Seki, M. Hagiwara, et. al., *Macromolecules* 41 (2008) 2963-2967; W. Li, A. Zhang, A.D. Schluter, *Chem Commun* (2008) 5523-5525), dužinom OEG lanaca (S. Han, M. Hagiwara, T. Ishizone, *Macromolecules* 36 (2003) 8312-8319; F.J. Hua, X.G. Jiang, D.J. Li, B. Zhao, *J Polym Sci Pol Chem* 44 (2006) 2454-2467) ili sastavom kopolimera (J.F. Lutz, K. Weichenhan, O. Akdemir, A. Hoth, *Macromolecules* 40 (2007) 2503-2508; J.F. Lutz, A. Hoth, *Macromolecules* 39 (2006) 893-896; Z.Y. Qiao, F.S. Du, R. Zhang, et. al., *Macromolecules* 43 (2010) 6485-6494; L.X. Liu, W. Li, K. Liu, et. al., *Macromolecules* 44 (2011) 8614-8621). Raznovrsnost temperaturno osetljivih polimera na bazi OEGMA i njihove upotrebe u različitim biološki primenama istaknute su od strane Lutz (J.F. Lutz, *Adv Mater* 23 (2011) 2237-2243; J.F. Lutz, J. Andrieu, S. Uzgun, et. al., *Macromolecules* 40 (2007) 8540-8543; J.F. Lutz, *J Polym Sci Pol Chem* 46 (2008) 3459-3470). Uprkos tome našli smo samo nekoliko radova o stepenima bubrenja temperaturno reagujućih hidrogelova na bazi OEG(M)A (J.A. Jones, N. Novo, K. Flagler, et. al., *J Polym Sci Pol Chem* 43 (2005) 6095-6104; J.F. Lutz, J. Andrieu, S. Uzgun, et. al., *Macromolecules* 40 (2007) 8540-8543; E.C.C. Goh, H.D.H. Stöver, *Macromolecules* 35 (2002) 9983-9989; R. Paris, I. Quijada-Garrido, *Eur Polym J* 45 (2009) 3418-3425).

Za razliku od oligo(etilen glikol) (met)akrilata, oligo(propilen glikol) (OPG) metakrilati su manje eksploatisani u temperaturno osetljivim materijalima zbog slabijeg amfifilnog karaktera. Za kopolimerne hidrogelove na bazi OPGMA postoji samo nekoliko radova (S.L.J. Tomic, M.M. Micic, J.M. Filipovic, E.H. Suljovrujic, *Chem Eng J* 160 (2010) 801-809; X.J. Loh, *J Appl Polym Sci* 127 (2013) 992-1000; R. Paris, I. Quijada-Garrido, *J Polym Sci Pol Chem* 49 (2011) 1928-1932; H.Y. Tai, D. Howard, S. Takae, et. al., *Biomacromolecules* 10 (2009) 2895-2903; H.Y. Tai, W.X. Wang, T. Vermonden, et. al., *Biomacromolecules* 10 (2009) 822-828; C. Cha, E.S. Kim, I.W. Kim, H. Kong, *Biomaterials* 32 (2011) 2695-2703), bez ispitivanja POPGMA homopolimernog hidrogela. Viša hidrofobnost OPG dovodi do mnogo niže LCST nego u slučaju OEG, a porast relativne molekulske mase OPG od 400 do 1000 dovodi do opadanja LCST vodenog rastvora PPG od 50 do blizu 0 °C (A.C. Colin, S.M. Cancho, R.G. Rubio, A. Compostizo, *Phys Chem Chem Phys* 1 (1999) 319-322). Vodeni rastvori OPGMA (1 mas%) pokazuju LCST blizu sobne

temperature; a temperatura prelaza može se podešavati (između 15 i 25 °C) menjanjem pH vrednosti rastvora (X.J. Loh, J Appl Polym Sci 127 (2013) 992-1000). Podešavanje LCST u zatom temperaturnom intervalu moguće je realizovati radikalnom kopolimerizacijom hidrofilnih i hidrofobnih komonomera (L. Feng, Y. Liu, J.Y. Hao, et. al., J Polym Sci Pol Chem 50 (2012) 1812-1818). Metodom ATRP sintetisan je biokompatibilni temperaturno reagujući kopolimer OPGMA i OEGMA (W.X. Wang, H. Liang, R.C. Al Ghanami, et. al., Adv Mater, 21 (2009) 1809-1813), a LCST je menjana promenom odnosa komonomera. Porastom sadržaja hidrofilnih OEGMA jedinica prema hidrofobnim OPGMA, temperatura prelaza je značajno porasla, vodeći do kopolimera sa LCST blizu telesne temperature, što ih čini pogodnim za primenu u sistemima za oslobađanje lekova (X.J. Loh, J Appl Polym Sci 127 (2013) 992-1000; R. Paris, I. Quijada-Garrido, J Polym Sci Pol Chem 49 (2011) 1928-1932).

D. Objavljeni radovi koji čine deo teze

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21):

1. **M. Micic**, E. Suljovrujic, Network parameters and biocompatibility of p(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid/oligo(ethylene glycol) acrylate) dual-responsive hydrogels, *Eur Polym J* 2013; 49(10): 3223-3233.
2. **M. Micic**, D. Stamenic, E. Suljovrujic, Radiation-induced synthesis and swelling properties of p(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid/oligo (ethylene glycol) acrylate) terpolymeric hydrogels, *Radiat Phys Chem* 2012; 81(9): 1451-1455.
3. E. Suljovrujic, **M. Micic**, Smart poly(oligo(propylene glycol) methacrylate) hydrogel prepared by gamma radiation, *Nucl Instrum Meth B*, Article in press, DOI 10.1016/j.nimb.2014.10.008

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22):

1. **M. Micic**, T. V. Milic, M. Mitric, B. Jokic, E. Suljovrujic, Radiation synthesis, characterisation and antimicrobial application of novel copolymeric silver/poly(2-hydroxyethyl methacrylate/itaconic acid) nanocomposite hydrogels, *Polym Bull* 2013; 70(12): 3347-3357.

E. Zaključak komisije

Na osnovu materija izloženog u ovom Izveštaju smatramo da rezultati kandidata Maje Mičić predstavljaju originalan i značajan naučni doprinos istraživanjima hidrogelova kao polimernih biomaterijala.

Delovi doktorske disertacije kandidata publikovani su u vidu četiri rada u vrhunskim i istaknutim međunarodnim časopisima.

Na osnovu izloženog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu da doktorsku disertaciju kandidata Maje Mičić, diplomiranog fizikohemičara, pod naslovom „**Radijaciona sinteza i karakterizacija kopolimernih hidrogelova na bazi 2-hidroksietil metakrilata i funkcionalizovanih oligo(alkilen glikol) (met)akrilata**“ prihvati i odobri njenu javnu odbranu, čime bi kandidat ispunio uslov za sticanje naučnog zvanja doktora fizičko-hemijskih nauka.

U Beogradu, 17. oktobra 2014. godine

ČLANOVI KOMISIJE

dr Goran Bačić

*redovni profesor Fakulteta za fizičku hemiju
Univerzitet u Beogradu*

dr Edin Suljovrujić

*naučni savetnik INN „Vinča“
Univerzitet u Beogradu*

dr Borivoj Adnađević

*redovni profesor Fakulteta za fizičku hemiju
Univerzitet u Beogradu*