

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**Предмет:** Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Бојане Крезовић

Одлуком бр. 35/97 од 20.04.2017. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Бојане Крезовић, под насловом:

**„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“**

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**

**2009/2010.** године кандидаткиња Бојана Крезовић, дипл. инж. технолог., уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, научна област Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство.

**22.01.2013.** године кандидаткиња Бојана Крезовић пријавила је тему докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“.

**31.01.2013.** године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је Одлука (бр. 35/20) о именовану чланова Комисије за оцену подобности теме докторске дисертације Бојане Крезовић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“, а за ментора је именована др Симонида Томић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

**27.06.2013.** године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/195) о прихватању оцене Комисије о научној заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“, кандидаткиње Бојане Крезовић.

**08.07.2013.** године на седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Бојане Крезовић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“ (Одлука бр. 61206-3389/2-13).

**20.07.2015.** године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело одлуку (бр. 35/273) о продужетку рока за завршетак докторских студија за још два семестра.

**29.09.2016.** године Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело одлуку (бр. 35/482) о продужетку рока за завршетак докторских студија за још два семестра.

**20.04.2017.** године Наставно научно веће Технолошко-металуршког факултета је донело Одлуку (бр. 35/97) о именовану чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Бојане Крезовић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“ у саставу: ред. проф. др Симонида Томић (ТМФ, Универзитет у Београду), ред. проф. др Гордана Ушћумлић

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

## 1.2. Научна област дисертације

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

## 1.3. Биографски подаци о кандидату

Бојана Д. Крезовић рођена је 19.02.1984. године у Пљевљима, Република Црна Гора, где је завршила основну и средњу школу. Технолошко-металуршки факултет у Београду, одсек Органска хемијска технологија и полимерно инжењерство, је уписала 2002. године. Дипломирала је 2008. године, на Катедри за Органску хемијску технологију, са темом „Антимикробна активност хидрогелова на бази поли(винил пиролидона)“ са оценом 10 (десет). Просечна оцена у току студирања је 7,84 (седам 84/100).

Докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на студијском програму Хемијско инжењерство, је уписала школске 2009/2010. године.

## **2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ**

### 2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Бојане Крезовић, дипл. инж. технол., написана је на 108 страна и садржи следећа поглавља: *Увод* (1 страна), *Теоријски део* (20 страна), *Експериментални део* (16 страна), *Резултати и дискусија* (51 стране), *Закључак* (6 страна) и *Литература* у којој је наведено 100 референци (9 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 55 слика и 15 табела.

### 2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

Наслов докторске дисертације даје јасан увид у садржај обављених истраживања, док је у Изводу приказан кратак преглед остварених резултата, као и научни допринос резултата истраживања.

У Уводном делу је у краткој форми описан предмет и циљ овог истраживања. Приказан је значај развоја полимерних система везан за примену у медицини и фармацији.

Теоријски део садржи четири поглавља: *Хидрогелови*, *Хидрогелови осетљиви на промену спољњих утицаја*, *Хидрогелови на бази поли(винил пиролидона)*, *Примена хидрогелова*.

У првом поглављу Теоријског дела докторске дисертације дефинисани су хидрогелови. Наведена је подела хидрогелова и методе њихове синтезе. Описане су и најзначајније карактеристике хидрогелова.

У другом поглављу Теоријског дела докторске дисертације дефинисани су хидрогелови осетљиви на дејство спољних утицаја. Посебан акценат је стављен на рН- и температурно осетљиве хидрогелове.

Треће поглавље Теоријског дела обухвата опис *Хидрогелова на бази поли(винил пиролидона)*, који представља једну од полазних компонената за синтезу узорака који су коришћени за ово истраживање. Приказани су неки до сада синтетисани и испитани системи који могу имати потенцијалну биомедицинску примену.

У четвртом поглављу Теоријског дела описана је потенцијална примена хидрогелова.

Експериментални део ове дисертације обухвата следећа поглавља: *Синтеза хидрогелова на бази 2-хидроксиетил метакрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона)*, *Синтеза хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео итаконске киселине*, *Синтеза хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона)*, *Карактеризација синтетисаних хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)*.

У првом поглављу Експерименталног дела је дат опис синтезе узорака на бази 2-хидроксиетил метакрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона). Удео поли(винил пиролидона) је вариран и износио је 2, 5, 10 мол %.

У другом поглављу Експерименталног дела је дат опис синтезе узорака на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона). Удео итаконске киселине је вариран и износио је 2, 5, 10 мол %.

У трећем поглављу Експерименталног дела је дат опис синтезе узорака на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона). Удео поли(винил пиролидона) је вариран и износио је 2, 5, 10 мол %.

У четвртом поглављу Експерименталног дела је опис материјала који се користио за синтезу три серије узорака. Такође, дат је и опис метода које су коришћене за карактеризацију синтетисаних серија узорака.

Део докторске дисертације, Резултати и дискусија, садржи три поглавља: *Карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил метакрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона)*, *Карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео итаконске киселине*, *Карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона)*.

У поглављима Резултата и дискусије приказани су и продискутовани резултати карактеризације синтетисаних серија узорака.

У *Закључку* су сумирани добијени резултати истраживања за све три серије узорака.

*Литература* садржи све референце које су цитиране у раду.

### **3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ**

#### **3.1. Савременост и оригиналност**

Једна од најизазовнијих области научних истраживања у биомедицини и фармацији представља дизајн нових, "интелигентних" полимерних система. У циљу развоја ових система, у оквиру ове дисертације су синтетисане три серије хидрогелова. Прву серију хидрогелова чине хидрогелови на бази 2-хидроксиетил метакрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона), другу серију хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео итаконске киселине, и трећу серију хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)-вариран удео поли(винил пиролидона). Једна

од компоненти, 2-хидроксиетил акрилат за синтезу је одабрана као, у литератури недовољно испитана, и као структурни аналог опсежно примењиваног (посебно у биомедицини и фармацији) мономера - 2-хидроксиетил метакрилата. Поли(винил пиролидон), линеарни полимер, је изабран као интерпенетрирајућа компонента у оквиру полимерне мреже, јер поседује задовољавајућу биокомпатибилност и хидрофилност, и до сада је имао значајну примену као полимерни биоматеријал у медицини и фармацији. Итаконска киселина даје рН осетљивост, "интелигентно" понашање, и доприноси хидрофилности.

У оквиру ове дисертације испитан је утицај појединих компонената које су вариране у синтези, на својства синтетисаних узорака. Испитани су хемијска структура, механичка својства, морфологија, термичка својства, „интелигентно“ понашање синтетисаних хидрогелова. Даље су испитана антимикуробна својства, као и цитотоксичност узорака.

Резултати остварени у оквиру ове дисертације представљају оригинални научни допринос развоју "интелигентних" полимерних система, који су по први пут синтетисани у овој дисертацији. На основу детаљних испитивања и добијених резултата, посебно из антимикуробних и цитокомпатибилних тестова, може се закључити да новосинтетисани полимерни биоматеријали представљају материјале који могу имати потенцијалну примену у биомедицини.

### 3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији је цитирано 100 литературних навода што указује на детаљан увид у проучавану проблематику, као и њену актуелност. Наведена литература је пружила увид у досадашње резултате истраживања о хидрогеловима, а коришћена је и у тумачењу и анализи резултата истраживања, дискусији и извођењу закључака.

### 3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

У овој докторској дисертацији синтетисани су хидрогелови полимеризацијом преко слободних радикала. Синтетисани узорци су карактерисани студијама бубрења на различитим рН вредностима и температурама, гравиметријском методом. На основу тога одређени су параметри бубрења. Структура синтетисаних хидрогелова испитана је помоћу Инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (ФТИЦ). Скенирајућа електронска микроскопија (СЕМ) је коришћена да би се добио увид у морфологију узорака. Термичка својства одређена су диференцијалном скенирајућом калориметријом (ДСЦ). Механичка својства су одређена помоћу динамичко-механичке анализе (ДМА). Цитотоксичност испитиваних узорака је испитана применом МТТ теста на Л929 ћелијској линији. За испитивање антимикуробног потенцијала коришћене су културе *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*.

### 3.4. Применљивост остварених резултата

Резултати добијени на основу овог истраживања базираног на синтези хидрогелова на бази 2-хидроксиетил метакрилата, 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона) доприносе даљем развоју полимерних система који могу имати примену у медицини, посебно у третману коже. Присуство поли(винил пиролидона) омогућава да се спречи појава инфекције, која може настати услед примене медицинских средстава. "Интелигентно" понашање ових узорака сврстава их у материјале погодне за израду система за циљану терапију.

### 3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидаткиња Бојана Крезовић 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

Очекивани научни допринос који се постиже овом докторском дисертацијом се односи на:

- Синтеза три нове серије хидрогелова:
  - а) хидрогелови на бази 2-хидроксиетил метакрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона) при чему је вариран удео поли(винил пиролидона) и то 2, 5, 10 мол %;
  - б) хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона) при чему је вариран удео итаконске киселине и то 2, 5, 10 мол %;
  - в) хидрогелови на бази 2-хидроксиетил акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона) при чему је вариран удео поли(винил пиролидона) и то 2, 5, 10 мол %;
- Студија бубрења је испитана у медијумима различитих рН вредности и температуре, при чему је утврђено „интелигентно“ понашање синтетисаних хидрогелова;
- Испитан је утицај састава синтетисаних хидрогелова на механичка својства узорака, што је важно за примену;
- Испитивањем цитотоксичности показан је утицај састава на цитотоксичност узорака, што је веома корисно за одабир погодних нетоксичних хидрогелова за будућа истраживања;
- Испитивањем антимикуробних својстава дошло се до података о ефикасности испитиваних узорака према одабраним карактеристичним бактеријама и гљиви одговорним за изазивање инфекција код људи.

### 4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања у овој докторској дисертацији су показала утицај састава на својства синтетисаних хидрогелова, и то на структуру, морфологију, механичка и термичка својства и „интелигентно“ понашање. Такође, и утицај на цитотоксичност узорака и њихов антимикуробни потенцијал. За једну серију узорака је испитана и могућност контролисаног отпуштања витамина Б<sub>3</sub>, у облику никотинамида. Приказан је утицај састава хидрогелова на ефикасност отпуштања лека. Сагледавањем циљева и постављених хипотеза у односу на добијене резултате, може се закључити да приказана истраживања задовољавају критеријуме једне докторске дисертације. На основу доступне литературе из ове области, као и добијених резултата, може се закључити да су коришћене методе у складу са савременим методама. Такође, може се констатовати и да су добијени резултати значајни како са научног, тако и са потенцијално практичног аспекта.

### 4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21:

**1. Krezović, B.D.,** Miljković, M.G., Stojanović, S.T., Najman, S.J., Filipović, J.M., Tomić, S.Lj.: Structural, thermal, mechanical, swelling, drug release, antibacterial and cytotoxic properties of

P(HEA/IA)/PVP semi-IPN hydrogels, -*Chemical engineering research and design*, vol. 121, pp. 368–380, 2017 (**IF(2015)=2.525**) (ISSN 0263-8762)

Категорија M22:

**1. Krezović, B.D.**, Dimitrijević, S.I., Filipović, J.M., Nikolić, R.R., Tomić, S.Lj.: Antimicrobial P(HEMA/IA)/PVP semi-interpenetrating network hydrogels, -*Polymer Bulletin*, vol. 70, no 3, pp. 809-819, 2013 (**IF(2011)=1.532**) (ISSN 0170-0839)

Категорија M23:

1. Tomić, S.Lj., Mičić, M.M., **Krezović, B.D.**, Dobić, S.N., Suljovrujić, E.H., Filipović, J.M.: Smart hydrogels based on itaconic acid for biomedical application, -*Hemijska industrija*, vol. 63, no. 6, pp. 603-610, 2009 (**IF(2010)=0.137**) (ISSN 0367-598X)

## 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу претходно изложеног Комисија сматра да докторска дисертација Бојане Крезовић, под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“, представља оригинално научно дело у области Технолошко инжењерство, ужа научна област Хемијско инжењерство, што је потврђено публикавањем делова дисертације у врхунском међународном часопису (1 рад), у истакнутом међународном часопису (1 рад), као и у часопису међународног значаја (1 рад).

Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, да се докторска дисертација под насловом: „Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил (мет)акрилата, итаконске киселине и поли(винил пиролидона)“, кандидаткиње Бојане Крезовић, 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 17.05.2017. године

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....  
Проф. др Симонида Томић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....  
Проф. др Гордана Ушћумлић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....  
Проф. др Биљана Божић Недељковић, редовни професор  
Универзитет у Београду, Биолошки факултет