

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Marijane Ponjavić

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu održanoj 06. jula. 2017. godine i Odlukom br. 35/252, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Marijane Ponjavić, master inž. pod naslovom

„Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kapolaktona) i poli(etilen-oksida)“.

Posle pregleda dostavljene disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa Kandidatom Komisija je sačinila sledeći

REFERAT

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- Školske 2013/14. godine - Kandidat Marijana Ponjavić, master inž. tehnologije, upisuje doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Hemija.
- 21.09.2016. godine - Kandidat Marijana Ponjavić prijavljuje izradu doktorske disertacije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod naslovom „Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kapolaktona) i poli(etilen-oksida)“.
- 29.09.2016. godine - Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/469 imenovana je Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata Marijana Ponjavić, master inž. tehnologije, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme „Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kapolaktona) i poli(etilen-oksida)“.
- 24.11.2016. godine - Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je odluka o prihvatanju Referata Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske disertacije Marijane Ponjavić, pod nazivom „Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kapolaktona) i poli(etilen-oksida)“ i za mentora ove doktorske disertacije imenovana je prof. dr Jasna Đonlagić, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, (Odluka br. 35/512).
- 22.12.2016. godine - Na sednici Veća naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu data je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije Marijane Ponjavić, pod nazivom „Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kapolaktona) i poli(etilen-oksida)“ (Odluka br. 61206-6372/2-16 MC od 22.12.2016.)
- 06.07.2017. godine - Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je odluka o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije Marijane Ponjavić, pod nazivom „Sinteza, karakterizacija i primena

biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kaprolaktona) i poli(etilen-oksida)“ (Odluka br. 35/252).

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemijske nauke i užoj naučnoj oblasti Hemija za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentor je dr Jasna Đonlagić, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, koja je na osnovu dosadašnjih objavljenih radova i iskustva kompetentna da rukovodi izradom ove doktorske disertacije.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Marijana Ponjavić je rođena 30.07.1987. godine u Gornjem Milanovcu, gde je završila osnovnu školu, a srednju medicinsku školu u Čačku. Školske 2006/07. se upisala na Hemijski fakultet, Univerziteta u Beogradu, na studijskom programu Istraživanje i razvoj, smer Organska hemija, a diplomirala 2011. godine. Master akademske studije je upisala školske 2011/12. godine, studijski program Hemijsko inženjerstvo. Odbranom master rada na temu "Sinteza i karakterizacija biodegradabilnih poli(ϵ -kaprolakton)-poli(etilen-oksida)-poli(ϵ -kaprolakton) triblok kopolimera" 2013. godine je završila master studije sa prosečnom ocenom 9,63. Doktorske studije je upisala školske 2013/14. godine kod mentora prof. dr Jasne Đonlagić. Položila je sve ispite sa prosečnom ocenom 10 i Završni ispit pod nazivom "Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kaprolaktona) i poli(etilen-oksida)" sa ocenom 10.

Od decembra 2013. godine Marijana Ponjavić je zaposlena na Tehnološko-metalurškom fakultetu kao istraživač saradnik i učestvuje u realizaciji fundamentalnog naučno-istraživačkog projekta: "Sinteza i karakterizacija novih funkcionalnih polimera i polimernih (nano)kompozita" (broj projekta: ON 172062; rukovodilac: prof. dr Ivanka Popović) finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. U februaru 2016. godine, u okviru projekta COST ACTION MP1206, Marijana Ponjavić je boravila na Trinity College u Dublinu, Irska, tokom kojeg je učestvovala u realizaciji istraživanja pod nazivom "Electrospun nano-fibers for bio inspired composite materials and innovative industrial applications".

Od školske 2013/14. godine je angažovana na izvođenju eksperimentalnih vežbi iz predmeta "Opšta hemija I" i "Opšta hemija II". Oblast naučno-istraživačkog rada Marijane Ponjavić obuhvata sintezu, karakterizaciju i primenu alifatskih biodegradabilnih poliestara. U toku dosadašnjeg rada, Marijana Ponjavić je objavila dva naučna rada od čega je jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21a), a drugi u časopisu istaknutog međunarodnog značaja (M22). Imala je pet naučnih saopštenja na skupovima od međunarodnog značaja (M34) i šest naučnih saopštenja od nacionalnog značaja (M64), od toga jedno štampano u celini (M63).

Marijana Ponjavić je član Srpskog hemijskog društva. Govori i piše engleski i nemački jezik.

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Marijane Ponjavić je napisana na 188 strana. Disertacija je organizovana po sledećim poglavljima: Izvod (na srpskom i engleskom jeziku po 2 strane), Uvod (3 strane), Teorijski deo (61 strana), Eksperimentalni deo (15 strana), Rezultati i diskusija (82 strane), Zaključak (6 strana), Literatura (10 strana, 179 citata), Prilog (5 strana) i Biografija autora (1 strana). Tekst disertacije sadrži 80 slika, 24 tabele i 21 shemu.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U **Uvodu** je prikazan predmet, sadržaj i značaj istraživanja ove doktorske disertacije, koji obuhvataju razvoj novih biodegradabilnih polimernih materijala na bazi blok kopolimera poli(ϵ -kaprolaktona) i poli(etilen-oksida) (PCL/PEO). Istaknut je značaj poboljšanja degradabilnosti ovih polimera uvođenjem hidrofilnih i fleksibilnih polietarskih segmenta u lance PCL u cilju dobijanja materijala sa širokom primenom u biomedicini i u zaštiti životne sredine (izrada biodegradabilne ambalaže i predmeta za jednokratnu primenu). Posebna pažnja je bila posvećena izučavanju hidrolitičke i enzimske degradabilnosti sintetisanih blok kopolimera, kao i sposobnost degradacije u kompostu, koja može predstavljati uspešan način recikliranja biodegradabilnog otpada. Drugi veoma značajan aspekt istraživanja se odnosio na primenu triblok (PCL/PEO) kopolimera u formi mikrosfera kao matrica za kontrolisano otpuštanje leka.

U **Teorijskom delu** najpre je prikazana klasifikacija biodegradabilnih polimera, a date su i osnovne definicije pojma biodegradabilnosti. Zatim je dat pregled mehanizama i postupaka sinteze PCL i njegovih blok kopolimera, kao i vrste katalizatora koji se koriste u sintezi. Detaljnije je prikazana termička degradacija PCL blok kopolimera i njen mehanizam. Naročita pažnja je posvećena prikazu radova o hidrolitičkoj i enzimskoj degradaciji i mehanizmima po kojima se ove degradacije odigravaju. Posebno je dat pregled radova o mikrobiološkoj degradaciji i biodegradabilnosti u kompostu. Diskutovano je i o primeni blok kopolimera u biomedicini, kao i tehnikama pripreme mikro/nanočestica koje se koriste kao matrice za kontrolisanu isporuku leka. Poseban osvrt je dat u prikazu radova koji se odnose na mehanizam i kinetiku oslobađanja leka iz polimerne matrice, zatim na mogućnost primene matematičkih modela koji opisuju otpuštanje leka iz polimera. Takođe, dat je pregled radova o vrsti lekova, i polimernim nosačima na bazi PCL-a, kao i parametrima koji utiču na veličinu čestica, morfologiju, kinetiku otpuštanja leka, itd.

U **Eksperimentalom delu** dat je detaljan opis korišćenih reaktanata, postupka sinteze i metoda karakterizacije biodegradabilnih blok kopolimera. Blok kopolimeri su sintetisani reakcijom polimerizacije otvaranja prstena ϵ -kaprolaktona, u rastopu, u prisustvu kalaj-oktoata, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Kao makroinicijatori su u slučaju triblok kopolimera korišćeni PEO ($M_n = 1000$ i 400 g/mol) i predstavljali su centralni segment, dok je za seriju diblok kopolimera metoksi-PEO ($M_n = 1020$ g/mol) predstavljao lateralni segment. Blok kopolimeri različitih molarnih masa (od 20000 do 40000 g/mol) sintetisani su podešavanjem molskog odnosa početne reakcione smeše, pri čemu je dužina PEO i m-PEO segmenata bila konstantna, a varirane su dužine PCL blokova. Zatim su prikazane metode karakterizacije sintetisanih kopolimera uz detaljan opis eksperimentalnih uslova. Nakon toga su prikazani načini ispitivanja hidrolitičke, enzimske i degradacije u kompostu kao i metode kojima je ispitivana degradacija sintetisanih polimera. Na kraju je opisan način pripreme polimernih mikrosfera, postupkom otparavanja lako isparljivog rastvarača iz emulzije. Kao aktivna supstanca korišćen je ibuprofen koji spada u grupu anti-inflamatornih nestereoidnih lekova, i koristi se kao antipiretik, analgetik i u lečenju artritisa. Opisani su i uslovi u kojima je ispitivano i praćeno otpuštanje leka iz polimerne matrice, dok je primenom matematičkih modela analiziran mehanizam kontrolisanog otpuštanja leka. Metoda kojom je ispitivana citotoksičnosti mikrosfera (pomoću humanih ćelija fibroblasta pluća (MRC5)) sa i bez inkapsuliranog leka je, takođe, prikazana u ovom poglavlju.

U poglavlju **Rezultati i diskusija** su prikazani rezultati sinteze i karakterizacije dve serije triblok kopolimera, različitog sastava, i serije diblok kopolimera na bazi PCL i PEO. Detaljno je prikazana analiza strukture, određivanje sastava i molarne mase dobijenih blok kopolimera. Diskutovano je o uticaju sastava, strukture i položaja mekog, hidrofilnog PEO segmenta u sintetisanim blok kopolimerima na pojedina svojstva, kao što su: termička stabilnost, hidrofilnost, morfološka i reološka svojstva. Posebno su diskutovani rezultati hidrolitičke, enzimske i degradacije u kompostu. Za testove enzimske degradacije po prvi put je korišćen

ćelijski ekstrakt bakterijskog soja *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, koji sadrži enzime lipaze i druge esteraze. Na osnovu dobijenih rezultata nakon degradacije, kao i morfoloških promena polimernih filmova, predloženi su mehanizmi razgradnje sintetisanih polimera. Na kraju ovog poglavlja su prikazani rezultati pripreme mikrosfera u koje je inkapsuliran lek, ibuprofen, njihova karakterizacija u smislu efikasnosti inkapsulacije, termičkih svojstva i morfologije. Analiziran je i uticaj sastava kopolimera, veličine čestica, sadržaja leka na kinetiku otpuštanja leka iz polimerne matrice. Prikazani su i rezultati primene matematičkih modela u cilju određivanja mehanizma otpuštanja leka iz matrice. Na osnovu rezultata citotoksičnosti, dobijen je uvid u citotoksične efekte dobijenih mikrosfera sa i bez inkapsuliranog leka.

U **Zaključku** su ukratko sumirani svi dobijeni rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji i iznet je njihov značaj i naučni doprinos.

Poglavlje **Literatura** sadrži 179 referenci iz oblasti istraživanja i pokriva sve delove disertacije.

U poglavlju **Prilozi** su dati NMR spektri pojedinih blok kopolimera, histogrami i raspodele veličina sferulita, optički mikrofotograf, 3D AFM slike površine filmova blok kopolimera, SEM mikrofotograf dobijenih mikrosfera, kao i histogrami raspodele veličine mikrosfera. Prilozi sadrže još i biografiju autora, izjavu o autorstvu, izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada i izjavu o korišćenju.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Poslednjih nekoliko decenija, napravljen je veliki pomak u razvoju biodegradabilnih polimernih materijala, zahvaljujući njihovoj primeni u oblasti biomedicine i zaštiti životne sredine, kroz smanjenje polimernog otpada. Sa stanovišta primene biodegradabilni polimeri u oblasti biomedicine, imaju veliki potencijal u razvoju terapijskih pomagala, implanta, u inženjerstvu tkiva, ali i kao nosači za kontrolisano otpuštanje lekova.

Alifatski poliestri zahvaljujući hidrolizabilnim estarskim grupama u polimernim lancima lako podležu hidrolitičkoj razgradnji. Hidrolitička degradacija alifatskih poliestara, kao što je PCL, može biti spor i dugotrajan proces koji se značajno može ubrzati u prisustvu odgovarajućih enzima. Uvođenjem hidrofilnih segmenata u polimerne lance PCL-a može se dodatno uticati na povećanje biodegradabilnosti i na taj način proširiti njihova primena. Alifatski poliestri se razgrađuju i u prisustvu brojnih mikroorganizama, a u kontrolisanim uslovima degradacije kao proizvodi razlaganja ovih poliestara dobijaju se netoksične materije koje ulaze u metaboličke procese mikroorganizama ili drugih organizama.

U ovoj doktorskoj disertaciji po prvi put su sintetisani biodegradabilni triblok i diblok kopolimeri PCL sa malim sadržajem hidrofilnog segmenta PEO (< 5 mas.%) i u potpunosti okarakterisani u pogledu sastava, strukture i svojstava. Glavni cilj istraživanja se odnosio na ispitivanje uticaja položaja i malog sadržaja hemijski vezanog PEO na degradaciona svojstva, kao i mogućnost primene ovih blok kopolimera u biomedicini i za izradu ambalaže. Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da se uvođenjem kratkog, hidrofilnih polietarskog segmenta (PEO) u lance PCL-a, povećava stepen enzimske i mikrobiološke degradacije blok kopolimera u poređenju sa homopolimerom, PCL. Za testove *in vitro* enzimske degradacije, po prvi put je korišćen ćelijski ekstrakt bakterijskog soja koji je sadržao enzime, *Pseudomonas* lipaze, PAO1, umesto komercijalno dostupnih lipaza. Rezultati su, takođe, pokazali da stepen biodegradacije sintetisanih blok kopolimera zavisi pre svega od udela hidrofilne komponente i molarne mase, kao i položaja hemijski vezanog PEO segmenta. Očekivano, blok kopolimeri sa najvećim udelom PEO i najmanjom molarnom masom su podložniji razgradnji, a sa porastom dužine PCL segmenata, stepen degradacije opada. Praćenje promena u masi polimernih filmova, kao i morfologiji površine, pre i posle

izvođenja hidrolitičke i enzimske degradacije, dobijen je uvid u mehanizam razgradnje ovih polimera. Testovi biokompostiranja su potvrdili sposobnost degradacije ovih blok kopolimera u prisustvu mikroorganizama (kompostu), što ukazuje na njihovu potencijalnu primenu u izradi ambalažnog materijala za jednokratnu primenu. Rezultati praćenja otpuštanja leka iz triblok kopolimerne matrice su pokazali da prisustvo malog sadržaja hidrofilnog PEO bloka dovodi do otpuštanja veće količine leka u odnosu na homopolimer PCL, na osnovu čega se može zaključiti da se podešavanjem sastava kopolimera i molarne mase, može modifikovati kinetika otpuštanja leka. Netoksični efekti mikrosfera triblok kopolimera sa i bez inkapsuliranog leka (ibuprofen) ukazuju na mogućnost njihove realne primene u medicini i farmaciji.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U doktorskoj disertaciji je citirano 179 literaturnih navoda koja se odnose na istraživanja vezana za biodegradabilne polimere, sa posebnim akcentom na radove o biodegradabilnom, alifatskom poliestru, PCL i njegovim blok kopolimerima. Poslednjih nekoliko decenija je došlo do velikog interesovanja za razvoj novih biodegradabilnih polimernih materijala zahvaljujući njihovoj širokoj primeni u različitim oblastima biomedicine: inženjerstvu tkiva, za izradu proteza, u sistemima za kontrolisanu isporuku lekova. Podešavanjem sastava, strukture i arhitekture biodegradabilnih poliestara, moguće je dizajnirati nove biodegradabilne polimerne materijal za specifične namene. Kopolimerizacijom tj. uvođenjem hidrofilnog polietra u lance PCL, značajno se mogu poboljšati hidrofilnost i biodegradabilnost, a zadržati dobra mehanička i termička svojstva karakteristična za PCL. Za sintezu ovih blok kopolimera se koriste prilično jednostavni i efikasni postupci polimerizacija otvaranja laktoskog prstena, u rastopu. Kako biodegradabilnost alifatskih poliestara zavisi od brojnih faktora, među kojima su molarna masa, sastav kopolimera, kristaliničnost, odnos udela hidrofilne i hidrofobne komponente, podešavanjem njihovog sastava i strukture, može se povećati i ubrzati njihova razgradnja. Ovi blok kopolimeri mogu biti degradirani hidrolitički i enzimski, u prisustvu raznih mikroorganizama, koji su prisustni u spoljašnjoj sredini, pa se sve više koriste kao zamena biostabilnih polimera u izradi ambalaže. Takođe, zahvaljujući svojoj amfifilnoj strukturi, koriste se kao matrice za kontrolisanu isporuku leka, a struktura i sastav alifatskih blok kopolimera određuju kinetiku otpuštanja leka iz polimerne matrice. Stoga, dizajniranjem ovih kopolimera, može se dobiti polimerna matrica, nosač leka, koji ciljano isporučuje lek, određenom dinamikom, i u određenoj koncentraciji. Najveći broj literaturnih navoda odnosio se na radove koji se bave ispitivanjem blok kopolimera na bazi PCL-a sa dužim hidrofilnim segmentom, veće molarne mase i sadržaja. Zbog toga, u ovoj doktorskoj disertaciji kao novina su prikazani sinteza i karakterizacija biodegradabilnih blok kopolimera na bazi PCL-a, sa malim sadržajem hidrofilnog segmenta, PEO (1000 g/mol i 400 g/mol), sa poboljšanim biodegradacionim svojstvima uz istovremeno zadržavanje dobrih mehaničkih svojstava i dobre preradljivosti karakteristična za PCL. Navedena svojstva ih čine interesantnim za primenu u biomedicini (nosači za kontrolisano otpuštanje lekova) i za izradu biodegradabilne ambalaže i predmeta za jednokratnu upotrebu.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

U istraživanjima u okviru ove doktorske disertacije su korišćene savremene tehnike sinteze i karakterizacije polimera. PCL blok kopoliestri su sintetisani polimerizacijom otvaranja prstena ϵ -CL u rastopu, u prisustvu katalizatora kalaj-oktoata, pri čemu su kao makroinicijatori korišćeni PEO pretpolimeri. Primenjeni postupak sinteze se pokazao kao veoma efikasan za dobijanje triblok i diblok PCL kopolimera različitog sastava i molarnih masa. U pogledu strukture i sastava sintetisani blok kopolimeri su okarakterisani ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Za određivanje veličine makromolekula je korišćena viskozimetrija razblaženih rastvora i gel propusna hromatografija, GPC. Termička svojstva poliestara su

ispitivana diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, DSC. Stepen kristaliničnosti dobijenih kopolimera su određivani DSC analizom i metodom rasipanja X-zraka pri velikim uglovima, WAXS. U cilju ispitivanja termičke stabilnosti sintetisanih blok kopolimera je korišćena termogravimetrijska analiza, TGA. Reološka svojstava čvrstih uzoraka i u stanju rastopa su analizirana pomoću dinamičko-mehaničke spektroskopije (DMA). Testovi apsorpcije vode i vlage su izvođeni na polimernim filmovima u definisanim uslovima vlažnosti i temperature. Ispitivanje hidrolitičke degradacije je izvođeno u fosfatnom puferu, dok je *in vitro* enzimska degradacija testirana u prisustvu ćelijskog ekstrakta koji je sadržao lipaze soja *Pseudomonas aeruginosa*. Ogledi biokompostiranja su rađeni u kompostu koji je bio obogaćen kulturom ovog istog soja. Stepen degradacije je praćen gravimetrijski, na osnovu promene morfologije površine polimernih filmova pomoću optičke mikroskopije i mikroskopije atomskih sila (AFM), kao i na osnovu promene molarne mase uzoraka pomoću GPC analize. Praćenje efikasnosti inkapsulacije leka (ibuprofen) u polimernu matricu, kao i koncentracija otpuštenog leka u spoljašnji medijum (fosfatni pufer) je rađeno spektrofotometrijski, UV-Vis. Veličina mikrosfera triblok kopolimera je određena optičkom mikroskopijom i skenirajućom elektronskom mikroskopijom, SEM. Testovi citotoksičnosti su ispitani na humanim ćelijama fibroblasta pluća (MRC5).

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Rezultati dobijeni u ovoj doktorskoj disertaciji daju značajan doprinos razumevanju uticaja strukture, sastava i arhitekture blok kopolimera na sposobnost njihove hidrolitičke i enzimske razgradnje, i degradacije u kompostu. Promenom sastava, sadržaja amorfne, hidrofilne komponente (PEO) u PCL blok kopolimerima, kao i njihove molarne mase, može se uticati na njihova termička, morfološka i biodegradaciona svojstva. Testovi razgradnje u kompostu su pokazali da se ovi kopolimeri mogu efikasno razgraditi u prirodi i time smanjiti nagomilavanje polimernog otpada u životnoj sredini.

Takođe, sintetisani PCL blok kopolimeri zbog svoje specifične hemijske strukture i svojstava, dobrih mehaničkih osobina i netoksičnosti proizvoda razgradnje predstavljaju interesantne biomaterijale kada je reč o njihovoj primeni u medicini, inženjerstvu tkiva i sistemima za kontrolisano otpuštanje hidrofobnih lekova. Buduća istraživanja ovih kopolimera treba usmeriti ka optimizaciji veličine čestica kopolimera koje se koriste kao nosači leka u cilju njihove primene u realnim sistemima, za šta je potrebno obezbediti nanometarske dimenzije ovih nosača.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

U toku izrade doktorske disertacije, Marijana Ponjavić je pokazala samostalnost i izuzetnu stručnost u odabiru i pregledu relevantne literature, pripremi i realizaciji eksperimenta, kao i u analizi dobijenih rezultata. Tokom izrade doktorske disertacije Marijana Ponjavić je ovladala brojnim tehnikama koje se koriste za karakterizaciju polimernih materijala. Kandidat poseduje sve kvalitete neophodne za samostalan naučni rad, veliku zainteresovanost za praćenje literature, pisanje naučnih radova kao i sposobnost za timski rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih rezultata

U okviru ove doktorske disertacije je ostvaren značajan doprinos u razvoju novih biodegradabilnih blok kopolimera na bazi PCL i PEO, sa malim sadržajem hidrofilne komponente, (PEO, < 5 mas.%).

- Po prvi put je realizovana sinteza triblok i diblok kopolimera sa malim sadržajem kratkih hidrofilnih PEO segmenata i njihova karakterizacija.

- Ispitan je uticaj strukture i sastava kopolimera na termička, morfološka, reološka i degradaciona svojstva.
- Za oglede enzimske degradacije po prvi put je korišćen ćelijski ekstrakt koji je sadržao enzime soja *Pseudomonas aeruginosa*, PAO1.
- Postignut je značajan doprinos u razumevanju uticaja sastava, strukture i molarne mase na sposobnost degradacije blok kopolimera; pre svega uticaj sadržaja fleksibilnog PEO segmenta i njegovog položaja u blok kopolimerima na sposobnost i intenzitet degradacije uzoraka.
- Sintetisani kopolimeri pokazuju bolju degradabilnost u prisustvu enzima kada je sadržaj hidrofilne, amorfne komponente veći; položaj PEO segmenta takođe utiče na biodegradaciju ovih polimera, tako da diblok kopolimeri zbog lateralno vezanog segmenta pokazuju manju stabilnost i rezistentnost ka enzimima.
- Rezultati degradacije u prisustvu enzima, lipaza, kako *in vitro*, tako i u kompostu, pokazuju da ovi kopolimeri, sa malim sadržajem PEO segmenta, poseduju odgovarajuću biorazgradivost, čineći ih pogodnim za izradu ambalažnog materijala za jednokratnu upotrebu, a na taj način se značajno može smanjiti zagađenje životne sredine polimernim otpadom.
- Druga mogućnost primene ovih blok kopolimera je u biomedicini, kao matrica u sistemima za otpuštanje lekova; za seriju ispitanih triblok kopolimernih mikrosfera je dokazano da se uvođenjem hidrofilne komponente, u malom procentu (PEO, <2 mas.%), može uticati na kinetiku otpuštanja leka (ibuprofena) iz polimerne matrice.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

U skladu sa očekivanjima, triblok i diblok PCL kopolimeri sa većim sadržajem hidrofilnog PEO segmenta su podložniji enzimskoj razgradnji u odnosu na homopolimer, PCL. Pored sadržaja, položaj PEO bloka u polimernim lancu određuje stepen razgradnje, pa tako diblok kopolimeri, kod kojih PEO segment predstavlja lateralni blok, u većem stepenu podležu razgradnji u poređenju sa triblok kopolimerima. U okviru ove disertacije, po prvi put je umesto komercijalnih, prečišćenih enzima, korišćen ćelijski ekstrakt bakterija koji je sadržao enzime lipaze, pri čemu su testovi *in vitro* enzimske degradacije uspešno urađeni. Praćenjem molarne mase i morfologije površine polimernih filmova, pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije, dobijen je uvid u mehanizam degradacije. Hidrolitička degradacija se dominantno odigrava mehanizmom degradacije u masi, dok se promene na uzorcima izloženim enzimima posledica površinske degradacije. Takođe, promene u morfologiji površine polimernih filmova ukazuju na nehomogenost procesa razgradnje i da se degradacija prvenstveno odvija u amorfnim domenima polimera.

S obzirom da su svi ispitani polimerni uzorci pokazali sposobnost degradacije u kompostu, a krajnji produkti biodegradacije su netoksični, ovi kopolimeri mogu naći primenu u izradi ambalažnog materijala. Pripremom mikrosfera serije triblok kopolimera i analiziranjem profila otpuštanja ibuprofena iz ovih polimernih matrica, dokazano je da se veća koncentracija leka u ispitivanom medijumu postiže kada se lek otpušta iz polimerne matrice koja u svom sastavu ima mali sadržaj hidrofilne komponente. Stoga buduća istraživanja treba usmeriti na optimizaciju uslova pripreme mikrosfera manjih dimenzija kako bi bila omogućena njihova realna primena kao nosača lekova.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Iz doktorske disertacije su publikovana dva naučna rada, jedan u vrhunskom međunarodnom časopisu M21a i jedan u istaknutom međunarodnom časopisu M22. Dva naučna rada su podneta u istaknute međunarodne časopise (M22) i nalaze se u postupku recenzije. Deo rezultata istraživanja u okviru ove doktorske disertacije je saopšten na četiri skupa međunarodnog značaja i tri skupa nacionalnog značaja.

Kategorija M21a (Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima):

1. **Ponjavić M.**, Nikolic M. S., Nikodinovic-Runic J., Jeremic S., Stevanovic S., Djonlagic J.: "Degradation behavior of PCL/PEO/PCL and PCL/PEO block copolymers under controlled hydrolytic, enzymatic and composting conditions, *Polymer Testing*, 2017, Vol 57, 66-77, ISSN 0142-9418 (IF =2,464).

Kategorija M22 (Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima):

1. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Jeftić S., Rogan J., Stevanović S., Djonlagic J.: "Influence of a low content of PEO segment on the thermal, surface and morphological properties of triblock and diblock PCL copolymers", *Macromolecular Research*, 2016, Vol. 24, 323-335. ISSN: 1598-5032 (IF = 1,405).

Kategorija M34 (Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja):

1. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Đonlagic J., "Synthesis and characterization of biodegradable diblock and triblock copolymers based on PCL and PEO", 13th Young Researchers' Conference Materials Science and Engineering, Belgrade, 10-12 December, 2014, Book of Abstracts, p 30, ISBN: 978-86-80321-30-1.
2. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Nikodinović-Runić J., Jeremić S., Stevanović S., Đonlagic J., "Surface properties, hydrolytic and enzymatic degradation of biodegradable PCL/PEO/PCL triblock copolymers", European Polymer Congress, Dresden, 21-26 June, 2015, Book of Abstracts, p 206, ISBN: 978-3-936028-89-8.
3. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Đonlagic J., "Thermal and rheological properties of biodegradable diblock and triblock copolymers based on PCL and PEO", European Polymer Congress, Dresden, 21-26 June, 2015, Book of Abstracts, p 52, ISBN: 978-3-936028-89-8.
4. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Nikodinovic-Runic J., Ilic-Tomic T., Djonlagic J., "Controlled drug release systems based on PCL/PEO/PCL triblock copolymers with a low PEO content", European Polymer Congress, Lion, July 2-7, 2017.

Kategorija M63 (Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja štampani u celini):

1. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Nikodinović-Runić J., Jeremić S., Stevanović S., Đonlagic J., "Poređenje hidrolitičke, enzimske i degradacije u kompostu PCL/PEO diblok kopolimera", 53. Savetovanje Srpskog Hemijskog Društva, Kragujevac, 10-11. jun, 2016, Kratki izvodi radova, str. 86, ISBN: 978-86-7132-061-0.

Kategorija M64 (Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja):

1. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Đonlagic J., Nikodinović-Runić J., Jeremić S., "Hidrolitička i enzimaska degradacija PCL-PEO-PCL blok kopolimera", 51. Savetovanje Srpskog Hemijskog Društva, Niš, 5-7. jun, 2014, Kratki izvodi radova, str. 84, ISBN: 978-86-7132-054-2.
2. **Ponjavić M.**, Nikolić M. S., Jeftić S., Rogan J., Stevanović S., Đonlagic J., "Triblok i diblok PCL kopolimeri sa malim sadržajem PEO segmenta: termička, površinska i morfološka svojstva", 52. Savetovanje Srpskog Hemijskog Društva, Novi Sad, 29-30. maj, 2015, Kratki izvodi radova, str. 111, ISBN: 978-86-7132-056-6.

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu svega izloženog se može zaključiti da doktorska disertacija kandidata Marijane Ponjavić predstavlja originalni naučni doprinos u oblasti biodegradabilnih alifatskih poliestara. Sintetisani novi blok kopolimeri na bazi PCL i PEO sa malim sadržajem hidrofilne komponente su u potpunosti okarakterisani u pogledu strukture i sastava. Ostvaren je dragocen doprinos u izučavanju uticaja strukture i sastava sintetisanih blok kopolimera na fizičko-hemijska, termička i morfološka svojstva, kao i na njihova biodegradaciona svojstva.

Zahvaljujući biodegradabilnosti i netoksičnosti, PCL blok kopolimeri predstavljaju ekološki prihvatljive materijale za izradu ambalaže i predmeta za jednokratnu upotrebu, a u oblasti biomedicine kao nosača u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova. Iz doktorske disertacije do sada je objavljen jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu i jedan rad u istaknutom međunarodnom časopisu kao i veći broj saopštenja na međunarodnim i domaćim skupovima.

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih rezultata da prihvati ovaj Referat i da ga zajedno sa doktorskom disertacijom Marijane Ponjavić, master inž. tehnologije pod naslovom "Sinteza, karakterizacija i primena biodegradabilnih blok kopolimera na bazi poli(ϵ -kaprolaktona) i poli(etilen-oksida)", izloži na uvid javnosti i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu. Predlažemo da nakon završetka navedene procedure pozove kandidata na usmenu odbranu doktorske disertacije pred Komisijom u istom sastavu.

U Beogradu, 08. 09. 2017. godine

ČLANOVI KOMISIJE

dr Jasna Đonlagić, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Marija S. Nikolić, vanredni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Branko Dunjić, viši naučni saradnik
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Jasmina Nikodinović-Runić, naučni savetnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za molekularnu genetiku i
genetičko inženjerstvo

dr Sanja Stevanović, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za hemiju, tehnologiju i
metalurgiju