

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Жељка Јанићијевића, мастер инж. електротехнике и рачунарства

Одлуком Наставно-научног већа Електротехничког факултета бр. 5010/15-3 од 03.02.2020. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Жељка Јанићијевића под насловом

Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) за контролисану доставу лекова путем неспецифичних електричних интеракција

(Composite reservoirs with crosslinked poly(acrylic acid) hydrogel for controlled drug delivery via nonspecific electrical interactions)

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

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Кандидат Жељко Јанићијевић је школске 2015/2016 године уписао докторске академске студије на Електротехничком факултету у Београду, модул Нуклеарна, медицинска и еколошка техника. Положио је све испите са просечном оценом 10,00 и испунио све обавезе везане за студијски истраживачки рад предвиђене планом и програмом Електротехничког факултета.

Кандидат је иницијално започео истраживачки рад у оквиру области синтезе керамичких биоматеријала под дејством наизменичног електричног поља и синтезе полимерних јоноизмењивачких биоматеријала, под руководством проф. др Дејана Раковића као ментора за студијски истраживачки рад. Након пензионисања проф. др Дејана Раковића, од школске 2016/2017 године ментор за студијски истраживачки рад постаје доц. др Милош Вујисић и под његовим менторством се наставља реализација истраживања у оквиру докторске дисертације.

Тему докторске дисертације, под радним насловом „Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне) киселине за контролисану доставу лекова путем неспецифичних

електричних интеракција” кандидат је пријавио Комисији за студије трећег степена 29.08.2018. године.

Комисија за студије трећег степена је на седници одржаној 02.10.2018. године разматрала предлог теме за израду докторске дисертације и упутила Наставно-научном већу предлог Комисије за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације.

Наставно-научно веће је на предлог Комисије за студије трећег степена, именовало Комисију за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације (одлука бр. 5010/15-1 од 19.10.2018. године) у следећем саставу:

1. др Оливера-Цирај Бјелац, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду
2. др Филип Радовановић, виши научни сарадник, Институт техничких наука САНУ
3. др Милица Јанковић, доцент, Електротехнички факултет у Београду

За ментора докторске дисертације предложен је др Милош Вујисић, доцент Електротехничког факултета у Београду.

Јавна усмена одбрана одржана је на Електротехничком факултету дана 24.10.2018. године. На одбрани су били присутни сви чланови Комисије. Кандидат је тему своје докторске дисертације изложио у форми презентације, а потом успешно одговорио на сва постављена питања и показао одлично владање проблематиком која одговара теми докторске дисертације. На основу тога је на јавној усменој одбрани предложене теме добио оцену „задовољно”. Према сугестији Комисије за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације, наслов теме докторске дисертације је промењен у „Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) за контролисану доставу лекова путем неспецифичних електричних интеракција” на српском језику (и у „Composite reservoirs with crosslinked poly(acrylic acid) hydrogel for controlled drug delivery via nonspecific electrical interactions” на енглеском језику) како би се испоштовала актуелна номенклатура једињења.

Наставно-научно веће Електротехничког факултета усвојило је Извештај Комисије за оцену услова и прихватање теме докторске дисертације кандидата Жељка Јанићијевића (Одлука бр. 5010/15-2 од 12.02.2019. године).

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Жељка Јанићијевића, под насловом „Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) за контролисану доставу лекова путем неспецифичних електричних интеракција” (Одлука бр. 61206-769/2-19 од 25.02.2019. године).

Кандидат је предао докторску дисертацију на преглед и оцену 19.12.2019. године. Комисија за студије трећег степена је на седници одржаној 24.12.2019. године потврдила испуњеност потребних услова за подношење предлога Наставно-научном већу факултета за формирање Комисије за преглед и оцену докторске дисертације.

Наставно-научно веће је именовало Комисију за преглед и оцену докторске дисертације (одлука бр. 5010/15-3 од 03.02.2020. године) у следећем саставу:

1. др Милош Вујисић, доцент, (ментор), Електротехнички факултет у Београду
2. др Оливера Цирај-Бјелац, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду
3. др Бојана Обрадовић, редовни професор, Технолошко-металуршки факултет у Београду
4. др Магдалена Стевановић, научни саветник, Институт техничких наука САНУ
5. др Пеђа Михаиловић, ванредни професор, Електротехнички факултет у Београду

1.2. Научна област дисертације

Докторска дисертација припада широј научној области Електротехника и рачунарство и ужој научној области Савремени материјали и технологије (израда композитних полимерних материјала дејством зрачења са оптимизацијом њихових електричних интеракција и електричних својстава) за коју је матичан Електротехнички факултет. У оквиру ове уже научне области могу се издвојити област Инжењерство биоматеријала и подобласт Биоматеријали за доставу лекова, чиме се најпрецизније описује припадност теме дисертације. Ментор докторске дисертације је др Милош Вујисић, доцент Електротехничког факултета у Београду, који је наставник на већем броју предмета (у оквиру основних, мастер и докторских академских студија), а такође и аутор бројних научних и стручних радова везаних за ужу научну област којој припада дисертација.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Жељко В. Јанићијевић је рођен 20. јула 1988. године у Ћуприји. Завршио је гимназију у Параћину као носилац Вукове дипломе и ученик генерације. Током средњег образовања освојио је две награде на републичким такмичењима из физике у организацији Друштва физичара Србије (2004. и 2006. године). У периоду од 2004. до 2007. године био је полазник семинара из области физике и хемије у Истраживачкој станици Петница и учесник двеју годишњих конференција „Корак у науку” (2006. и 2007. године) са радовима из области хемије.

Електротехнички факултет у Београду уписао је 2007. године, а дипломирао је 2011. године на одсеку за физичку електронику и смеру за биомедицински и еколошки инжењеринг са просечном оценом 9,20. Завршни рад на основним студијама, под називом „Испитивање адсорпције протеина на наночестичној хидроксиапатитној керамици” урадио је под менторством проф. др Дејана Раковића. Стручну праксу и експериментални део завршног рада обавио је у Центру за нове материјале и нанотехнологије Института техничких наука САНУ. Током читавог периода основних студија радио је као млађи сарадник на програму хемије у Истраживачкој станици Петница.

Након завршетка основних студија, 2011. године уписује мастер студије у Немачкој на интернационалном мастер програму „Biomedical Engineering” организованом од стране Универзитета примењених наука у Либеку и Универзитета у Либеку. Студије завршава 2013. године са просечном оценом 1,1 (максимална оцена је 1,0) у оквиру специјализације „Electronics” чиме стиче звање „Master of Science” у области „Biomedical Engineering”. Мастер тезу под називом „Impedance Flow Cytometer for *On-Chip* Detection and Counting of Bacteria” урадио је под менторством проф. др Бода Нестлера и др Ларисе Барабан. Током 2012. године, радио је на истраживачком пројекту под називом „Аквизиција трансмисионих спектра ткива” у Лабораторији за медицинске сензоре и уређаје Универзитета примењених наука у Либеку, под руководством проф. др Бода Нестлера. Током 2013. године, обављао је стручну праксу и експериментални рад на мастер тези у оквиру Групе за бионаносензорику на Катедри за материјале и нанотехнологију Института за материјале Факултета машинских наука и инжењеринга Техничког универзитета у Дрездену под руководством др Ларисе Барабан.

Од 2014. године интензивно сарађује са Институтом техничких наука САНУ где обавља део експерименталног рада и стручног усавршавања везаног за истраживање различитих биоматеријала. Докторске академске студије на модулу Нуклеарна, медицинска и еколошка техника Електротехничког факултета у Београду уписао је 2015. године. Током докторских студија, успешно је завршио све обавезе и положио све испите са просечном оценом 10,00.

Од новембра 2014. године до маја 2016. године био је запослен као сарадник у настави, а од маја 2016. године је у звању асистента за ужу научну област Електротехнички материјали и технологије на Катедри за микроелектронику и техничку физику Електротехничког факултета у Београду.

Током 2017. године је сарађивао са Машинским факултетом у Београду на истраживањима у оквиру области фундаменталне микрофлуидике. Од 2019. године сарађује са Центром за ласерску микроскопију Биолошког факултета у Београду под руководством проф. др Павла Анђуса на инжењерингу микрофлуидичке платформе за дијагностику неуродегенеративних болести.

Жељко В. Јанићијевић је свестрана особа, широких истраживачких интересовања која обухватају биоматеријале, микрофлуиду и конструисање електронских уређаја за истраживачке примене. Његов студијски истраживачки рад везан за тему докторске дисертације припада домену инжењерства композитних полимерних биоматеријала за контролисану доставу лекова. Током истраживања у оквиру докторских студија бавио се фабрикацијом композитних полимерних резервоара за доставу катјонских лекова, њиховом физичко-хемијском карактеризацијом и проучавањем њихових карактеристика у контексту доставе лекова *in vitro*.

У досадашњем научно-истраживачком раду објавио је четири рада у међународним часописима категорије M21 и презентовао резултате на девет конференција. Рецензент је часописа „Materials & Design”, „Хемијска индустрија” и конференције „IcETRAN”. Активно се бави промоцијом својих области истраживања кроз организацију научних скупова и радионица, одржавање научно-популарних предавања, као и кроз активности у оквиру организације за промоцију фаб лаб концепта „Фаб иницијатива”.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација под насловом „Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) за контролисану доставу лекова путем неспецифичних електричних интеракција” написана је на енглеском језику, а апстракт је написан на енглеском и српском језику. Дисертација је написана на 90 страна куцаног текста (102 са прилозима и биографијом) и садржи 49 слика (57 са прилозима), 8 табела и листу од 244 библиографске референце. Текст дисертације је организован у оквиру следећих седам поглавља:

- 1) Увод
- 2) Материјали и методе
- 3) Наменски израђени електронски уређаји коришћени у експерименталним мерењима
- 4) Резултати
- 5) Моделирање величине пора композитних хидрогелова и *in vitro* отпуштања метиленског плавог
- 6) Дискусија
- 7) Закључци и перспектива

Дисертација пре Увода садржи и стране нумерисане римским бројевима које одговарају деловима као што су:

- листа слика,
- листа табела,
- листа скраћеница и

- листа симбола и променљивих.

Дисертација садржи и стране које нису нумерисане, а припадају деловима као што су:

- насловне стране на српском и енглеском језику,
- страна са подацима о ментору и члановима комисије,
- захвалница на енглеском језику,
- стране са подацима о докторској дисертацији на српском и енглеском језику и
- садржај.

Поред ових делова, на крају дисертације се налазе и додатне стране које нису нумерисане, а обухватају неопходне изјаве (Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије рада и Изјаву о коришћењу).

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

Прво поглавље дисертације је уводно поглавље које пружа увид у област дисертације са различитих аспеката и служи за прецизније дефинисање идеја и концепата, циљева истраживања и организације докторске дисертације. Подељено је на три потпоглавља. Прво потпоглавље приказује пресек тренутног општег статуса области контролисане доставе лекова, преглед биоматеријала који се користе у контролисаној достави лекова, као и преглед различитих основних концепата на које се ослања садржај дисертације. Текст се фокусира на полимерне биоматеријале који се користе у достави лекова, са посебним освртом на теме трансдермалне и субдермалне доставе, у складу са истраживањем представљеним у дисертацији. Друго потпоглавље описује приступ аутора дизајну иновативних полимерних резервоара за контролисану доставу лекова и излаже аргументацију за одабир функционалних компоненти, прекурсора и репрезентативног катјонског лека. У трећем потпоглављу је дат преглед циљева истраживања, праћен описом садржаја и организације дисертације.

Друго поглавље детаљно описује материјале који су коришћени током истраживања, експерименталне методе и протоколе, као и нумеричке и статистичке методе коришћене за анализу података добијених у оквиру докторске дисертације. У овом поглављу су изложене процедуре синтезе, физичко-хемијске карактеризације, мерења својстава релевантних за отпуштање лекова и праћења кинетике отпуштања лекова *in vitro*.

Треће поглавље приказује наменске електронске уређаје који су дизајнирани и конструисани током израде докторске дисертације. Први описан уређај је додатак за *lock-in* појачавач, који омогућава импедансну спектроскопију са четири терминала. Други описан уређај је програмабилни струјни извор за *in vitro* испитивања јонтофорезе, који омогућава континуалну и импулсну електричну побуду.

Четврто поглавље приказује резултате дисертације. Резултати су подељени на тематске целине према анализираним својствима и понашању различитих композитних хидрогелова који садрже умрежени хидрогел поли(акрилне киселине) и једну од хидрофобних полимерних матрица (полиетарсулфон, поли(ДЛ-лактид-ко-ε-капролактон) или поли(ДЛ-лактид-ко-гликолид)). Резултати обухватају карактеризацију хемијског састава, карактеризацију микроструктуре, анализу термичких својстава и својстава бубрења, евалуацију јоноизмењивачког капацитета, карактеризацију електричних својстава, анализу апсорпције лека, кинетике пасивног и јонтофоретског *in vitro* отпуштања лека, као и кратки осврт на биокомпатибилност.

Пето поглавље детаљно описује моделе који су коришћени за описивање и анализу резултата у дисертацији. Прво потпоглавље описује теоријско одређивање величине пора у композитним хидрогеловима. Наредна потпоглавља приказују како се комбинацијом аналитичких модела дифузије из монолитних резервоара и емпиријског Вебер-Морисовог модела могу описати пасивна и активна *in vitro* достава катјонских лекова из композитних резервоара са умреженим хидрогелом.

Шесто поглавље ставља остварене резултате, презентоване у претходним поглављима, у шири контекст области којој дисертација припада, кроз поређења са актуелним достигнућима у овој области. Резултат критичког разматрања у овом поглављу је идентификовање тема и проблема од теоријског и практичног значаја за будућа истраживања.

Седмо поглавље сумира кључне резултате и излаже закључке докторске дисертације. Наведени су потенцијални правци за наставак истраживања, као и могућности примене добијених материјала у другим областима у светлу резултата истраживања и њихове дискусије.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Контролисана достава лекова је једна од веома актуелних области биомедицинских истраживања, која се интензивно развија већ неколико деценија кроз разноврсне системе и приступе. Општи циљ система за контролисану доставу лекова је успостављање дефинисаног режима испоруке лекова путем контроле брзине доставе на локалном или системском нивоу, у оквиру временског периода који је предвиђен за терапеутско деловање. Системи за доставу лекова омогућавају подешавање брзине испоруке лека, очување терапеутске функције нестабилних формулација лека, ублажавање нежељених ефеката, као и побољшање општег комфора и квалитета живота пацијента. Због бројних предности и отварања могућности за персонализовану терапију, потражња за напредним системима доставе лекова континуално расте на светском тржишту.

Системи за контролисану доставу лекова претежно се ослањају на начине примене који омогућавају континуалну доставу, минималну инвазивност и значајно ублажавање ефеката метаболичке деградације лека. Варијабилност физиолошких особина и здравственог стања пацијената, специфична својства појединачних начина примене и нестабилност формулације лека представљају велике изазове приликом конструисања система за доставу лекова. Значајну улогу у овим системима заузимају носачи или резервоари помоћу којих се директно или индиректно обезбеђује контрола над доставом лека различитим механизмима, међу којима се посебно истиче концепт физичке модулације. Због могућности припреме великог броја лекова од значаја за клиничку праксу у форми наелектрисаних формулација, постоји простор за примену неспецифичне електростатичке стабилизације или контроле доставе електричним интеракцијама, уз коришћење погодних носача који се могу употребљавати за различите лекове или њихове комбинације.

Тема којом се дисертација бави је изразито мултидисциплинарна и заснива се на идеји комбиновања већег броја концепата из различитих области у циљу постизања оптималних карактеристика полимерних композитних резервоара за доставу лекова. Примена одабране комбинације приступа је довела до развоја иновативног дизајна и метода синтезе компактних полимерних резервоара са одличним капацитетом за складиштење лека и могућностима како

пасивне тако и активне доставе катјонских лекова, која је дефинисана неспецифичним електричним интеракцијама на различитим временским скалама. Оваква реализација резервоара није раније забележена у литератури и оригиналност доприноса кандидата је потврђена објављивањем три рада у врхунским међународним часописима. Актуелност теме и позитивна реакција научне заједнице на истраживање кандидата огледају се у вишеструкој цитираности његових радова у еминентним часописима из области полимера и биоматеријала.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Током израде дисертације, кандидат је обавио опсежну претрагу релевантне литературе и на коректан начин цитирао 244 библиографске референце. Цитирана литература обухвата различите типове публикација које су претежно везане за тематске области биоматеријала за доставу лекова, синтезу и својства полимерних материјала, дејство зрачења на полимере, јонтофорезу и механизме отпуштања лекова из полимерних резервоара. Списак литературе такође обухвата и 4 публикације (3 категорије M21 и 1 категорије M63) на којима је кандидат аутор, а које су проистекле из научно-истраживачког рада на дисертацији. Бројност и квалитет библиографских референци на крају дисертације указује на темељно проучавање различитих аспеката теме дисертације и њеног општег контекста, за шта је неопходно разумевање великог броја различитих фундаменталних концепата и изузетна упућеност у разноврсна истраживања спроведена у оквиру шире научне области која је обрађена у дисертацији.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Методологија истраживања спроведеног у оквиру предложене докторске дисертације је обухватала следеће фазе:

- преглед полимерних биоматеријала који се користе у достави лекова и метода контролисане трансдермалне и субдермалне доставе;
- анализа доступних резервоара за трансдермалну и субдермалну доставу лекова и преглед кључних својстава коже у контексту доставе лекова;
- преглед литературе о утицају UV и гама зрачења на полимерне материјале;
- проучавање концепата технологије фабрикације мембрана, јонске измене и јонтофорезе;
- дизајн композитних полимерних резервоара са иницијалним одабиром прекурсора и функционалних компоненти;
- дизајн протокола и конструисање прилагођених експерименталних поставки за синтезу;
- синтеза композитних резервоара са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) коришћењем UV зрачења и оптимизација параметара материјала (прекурсора и експерименталних услова);
- мерење својстава бубрења и јоноизмењивачког капацитета композитних резервоара;
- физичко-хемијска карактеризација композитних резервоара са умреженим хидрогелом;
- испитивање апсорпције и *in vitro* кинетике пасивног ослобађања метиленског плавог;
- моделовање кинетике отпуштања метиленског плавог из композитних резервоара са умреженим хидрогелом и процена димензија пора у резервоару;
- синтеза композитних резервоара са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) коришћењем гама зрачења и анализа утицаја параметара синтезе (прекурсора и експерименталних услова);
- дизајн и конструисање наменских експерименталних поставки за електричну карактеризацију и испитивања *in vitro* јонтофорезе;

- електрична карактеризација композитних мембрана са умреженим хидрогелом и разматрање погодних параметара јонтофоретске побуде;
- пилот студија утицаја јонтофоретске побуде на ослобађање метиленског плавог из композитних мембрана са умреженим хидрогелом;
- моделовање и анализа отпуштања метиленског плавог из композитних мембрана са умреженим хидрогелом под дејством јонтофоретске побуде;
- анализа резултата истраживања, њиховог значаја у ширем контексту области истраживања, као и у контексту примене у другим областима.

Експериментална испитивања су подразумевала примену серије стандардних метода анализе својстава полимерних биоматеријала, својстава јоноизмењивачких материјала и *in vitro* ослобађања лекова. Експерименти су такође подразумевали дизајн и конструисање прилагођених поставки за примену јонтофорезе и спровођење електричне карактеризације. У дисертацији су коришћене следеће стандардне методе карактеризације и испитивања својстава полимерних материјала: инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом, скенирајућа електронска микроскопија, диференцијална скенирајућа калориметрија, УВ-видљива спектроскопија, мерење карактеристика бубрења и мерење јоноизмењивачког капацитета.

Примењена методологија у потпуности одговара стандардима научно-истраживачког рада у области полимерних биоматеријала и усклађена је са циљевима истраживања дефинисаним на почетку израде докторске дисертације.

3.4. Применљивост остварених резултата

Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) и хидрофобном полимерном матрицом, који су дизајнирани и синтетисани у оквиру ове дисертације, показују велики потенцијал за примене у контролисаној трансдермалној и субдермалној достави лекова. Како би овакав нови тип биоматеријала ушао у ширу примену, неопходне су додатне студије биокompatбилности и отпуштања катјонских лекова приликом контакта са реалним биолошким и физиолошким окружењем.

Развијена је метода синтезе композитних резервоара која је робуствна, скалабилна и погодна за индустријску аутоматизацију. Већ у оквиру процеса синтезе могуће је подешавање релевантних својстава резервоара, што олакшава пројектовање и прилагођавање материјала за циљану примену. Метода синтезе развијена у оквиру ове дисертације може се применити на широки спектар комбинација хидрогелова и хидрофобних матрица.

Дизајнирани композитни резервоари се ослањају на контролу доставе катјонских лекова неспецифичним електричним интеракцијама, што отвара простор за њихову широку примену у персонализованој терапији која укључује различите катјонске лекове мале молекулске масе и повећава комфор за пацијента.

У оквиру ове дисертације су такође конструисане прилагођене експерименталне поставке и дизајнирани наменски електронски уређаји, чиме је омогућено спровођење лабораторијских *in vitro* испитивања јонтофорезе и електричне карактеризације полимерних материјала импедансном спектроскопијом. Ове поставке и уређаји се могу директно употребити за експериментална мерења у различитим истраживачким или развојним лабораторијама.

Прелиминарна испитивања су показала да се одређени композитни хидрогелови синтетисани у оквиру ове дисертације могу директно применити не само као резервоари за доставу

катјонских лекова, већ и као флексибилне електроде или иновативни реактори за синтезу наночестица.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидат је током израде дисертације показао аналитичан и систематичан приступ разматрању актуелног статуса области истраживања, који је довео до идентификовања могућности за унапређење постојећих технологија и генерисања идеја о различитим приступима решавању савремених проблема контролисана доставе лекова.

Уз дискусију са ментором и сарадницима формирао је и разрадио концепт композитних резервоара са умреженим хидрогелом, а затим оптимизовао методу синтезе и одабир функционалних компоненти, како би остварио жељена својства крајњег биоматеријала. Кандидат је испољио изражену способност за сагледавање истраживачких проблема у мултидисциплинарном контексту, што је довело до креативног решавања проблема и конструисања иновативних експерименталних поставки. Самоиницијативно је осмислио и електронске уређаје који су били кључни сегмент у извођењу одређених експеримената у оквиру дисертације. Показао је способност за самостални дизајн и извођење експеримената који су обухватили различите технике синтезе, карактеризације физичко-хемијских својстава и испитивања материјала у контексту доставе лекова. Кандидат је активно учествовао у координацији и организацији експеримената који су спровођени у оквиру више институција поред Електротехничког факултета у Београду, као што су Институт техничких наука САНУ, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, Институт за нуклеарне науке „Винча” и Технолошко-металуршки факултет у Београду.

Област истраживања којом се бави дисертација кандидата је изразито мултидисциплинарна и захтева широка знања која обухватају области електротехнике, науке о материјалима, физике, хемије, физиологије и фармакологије. Кандидат је показао да добро влада фундаменталним принципима из ових области и њиховим комбиновањем у сврху решавања модерних инжењерских проблема.

Кандидат је аутор или коаутор 4 рада у часописима са SCI листе и једног поглавља у књизи. На три рада која представљају основ докторске дисертације, кандидат је први аутор. Као први аутор имао је седам усмених излагања на конференцијама, на којима је такође и три пута председавао сесијама из области истраживања материјала. Тиме је показао способност за дисеминацију и презентовање резултата истраживања, али и за учешће у организацији активности које су од значаја за академску заједницу.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру докторске дисертације остварени су следећи научни доприноси:

- развијен је робустан и скалабилан процес синтезе полимерних композитних резервоара за катјонске лекове, који се састоји из секвенцијалне примене полимеризације озрачивањем раствора прекурсора и поступка мокре фазне инверзије;
- по први пут су фабриковани компактни композитни полимерни резервоари који се састоје из умреженог хидрогела поли(акрилне киселине) и хидрофобне полимерне матрице, а

чија својства се могу подешавати у складу са применом у оквиру трансдермалне или субдермалне доставе катјонских лекова већ током процеса синтезе;

- утврђено је да у оквиру процеса синтезе избор умреживача, избор хидрофобне полимерне матрице и тип примењеног зрачења квалитативно дефинишу кључна својства композитних полимерних резервоара са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) од значаја за примене у контролисаној достави лекова;
- синтетисана серија композитних полимерних резервоара са умреженим хидрогелом је погодна за ефикасно складиштење катјонских лекова мале молекулске масе и контролу њиховог отпуштања дефинисану електричним интеракцијама (јонском изменом и јонтофорезом) на различитим временским скалама (од неколико сати до неколико недеља);
- развијен је хибридни приступ моделовању отпуштања катјонских лекова из композитних полимерних резервоара који комбинује аналитичке моделе дифузије из монолитних носача са емпијским Вебер-Морисовим моделом и омогућава опис ефективног отпуштања лека помоћу привидног коефицијента дифузије;
- дизајнирани су и конструисани наменски електронски уређаји који омогућавају електричну карактеризацију полимерних материјала импедансном спектроскопијом и *in vitro* испитивања јонтофорезе;
- утврђен је утицај јонтофоретске побуде у континуалном и импулсном режиму на отпуштање катјонског лека из композитних полимерних резервоара са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине), чиме је утврђено да побуда побољшава ослобађање, али не мења дифузионо-контролисани механизам *in vitro* отпуштања ако је лек претходно апсорбован са високом ефикасношћу.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

На основу увида у полазне претпоставке, постављене циљеве истраживања и остварене резултате кандидата, констатујемо да је кандидат са успехом одговорио на релевантне истраживачке проблеме у оквиру теме дисертације. Дизајнирана, фабрикована и анализирана серија композитних полимерних резервоара са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) представља иновативни, оригиналан и значајан научни допринос области полимерних биоматеријала за доставу лекова. Ови материјали показују потенцијал за примену у биомедицини, али и другим областима где се могу искористити њихова погодна својства, као што су флексибилни проводни материјали и јонтроника.

Резултати кандидата демонстрирају могућности за робустну адаптивну синтезу композитних хидрогелова са својствима која омогућавају високу ефикасност апсорпције и контролу доставе катјонских лекова мале молекулске масе у широком динамичком опсегу путем неспецифичних електричних интеракција. Полимерни носачи лекова за трансдермалну и субдермалну примену који испољавају овакву комбинацију својстава нису забележени у савременој литератури. Квалитет остварених резултата је верификован публикавањем радова у врхунским међународним часописима и препознавањем значаја доприноса од стране научне заједнице. Радови кандидата су већ цитирани у релевантним прегледним радовима из области биоматеријала и доставе лекова и сврстани међу значајне доприносе развоју ових области.

4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21:

1. **Janićijević, Ž.**, Vujčić, I., Veljović, Đ., Vujisić, M., Radovanović F.: Composite poly(DL-lactide-co-glycolide)/poly(acrylic acid) hydrogels synthesized using UV and gamma irradiation: comparison of material properties, *-Radiation Physics and Chemistry*, vol. 166, p. 108466, 2020 (**IF=1.984**) (ISSN 0969-806X).
2. **Janićijević, Ž.**, Ninkov, M., Kataranovski M., Radovanović, F.: Poly(DL-Lactide-co-ε-Caprolactone)/Poly(Acrylic Acid) Composite Implant for Controlled Delivery of Cationic Drugs, *-Macromolecular Bioscience*, vol. 19, no. 2, p. 1800322, 2019 (**IF=3.392**) (ISSN 1616-5195).
3. **Janićijević, Ž.**, Radovanović, F.: Polyethersulfone/poly(acrylic acid) composite hydrogel membrane reservoirs for controlled delivery of cationic drug formulations, *-Polymer (Guildf)*., vol. 147, pp. 56–66, 2018, (**IF=3.771**) (ISSN 0032-3861).

Категорија M34:

1. **Janićijević, Ž.**, Vujčić, I., Vujisić, M., Radovanović, F.: “Comparative properties of composite poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(acrylic acid) implants synthesized using ultraviolet and gamma irradiation,” *-Seventeenth Young Researchers’ Conference - Materials Science and Engineering: Program and the Book of Abstracts*, Belgrade, Serbia, 2018., p. 28.
2. **Janićijević, Ž.**, Ninkov, M., Kataranovski, M., Radovanović, F.: “Biodegradable polymer/hydrogel composite for controlled delivery of cationic formulations,” *-Sixteenth Young Researchers’ Conference - Materials Science and Engineering: Program and the Book of Abstracts*, Belgrade, Serbia, 2017., p. 9.
3. **Janićijević, Ž.**, Radovanović, F.: “pH-sensitive membranes with crosslinked poly(acrylic acid) hydrogel for controlled delivery,” *-Fifteenth Young Researchers’ Conference - Materials Science and Engineering: Program and the Book of Abstracts*, Belgrade, Serbia, 2016., p. 55.

Категорија M63:

1. Atanasijević, P., **Janićijević, Ž.**: “Programabilni pulsni strujni izvor za *in vitro* ispitivanja jontoforeze,” *-Zbornik 61. Konferencije za elektroniku, telekomunikacije, računarstvo, automatiku i nuklearnu tehniku, ETRAN 2017*, Kladovo, Srbija, 2017., pp. BT1.2.1-5.
2. **Janićijević, Ž.**: “Jednostavni programabilni strujni izvor za kontrolisanu dostavu jontoforezom,” *-Zbornik 61. Konferencije za elektroniku, telekomunikacije, računarstvo, automatiku i nuklearnu tehniku, ETRAN 2017*, Kladovo, Srbija, 2017., pp. BT1.1.1-5.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска дисертација кандидата Жељка Јанићијевића представља савремен оригиналан допринос области инжењерства полимерних биоматеријала са фокусом на контролисаној достави лекова. Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и садржи све неопходне елементе које захтева Правилник о докторским студијама Електротехничког факултета у Београду.

Текст дисертације је написан на енглеском језику и адекватно организован у одговарајућа поглавља. Садржај дисертације је изложен на јасан и разумљив начин. Тема дисертације је савремена и веома актуелна, а њен главни научни допринос обухвата синтезу и карактеризацију серије композитних полимерних резервоара за контролисану доставу катјонских лекова уз моделовање њиховог понашања у контексту *in vitro* отпуштања лека.

Резултати истраживања показују потенцијал за широку примену у биомедицини, а указују и на могућност за примену сличних материјала у другим областима. Спроведено истраживање је високог квалитета, што је и потврђено публикацијама у врхунским међународним часописима са анонимном рецензијом. Кандидат је показао научну и инжењерску зрелост, креативност, као и способност за самостални научно-истраживачки рад у захтевној мултидисциплинарној области.

Комисија констатује да је кандидат Жељко Јанићијевић испунио све неопходне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом и Правилником о докторским студијама Електротехничког факултета у Београду.

На основу свега наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Електротехничког факултета у Београду да се докторска дисертација под називом **„Композитни резервоари са умреженим хидрогелом поли(акрилне киселине) за контролисану доставу лекова путем неспецифичних електричних интеракција”** кандидата **Жељка Јанићијевића** прихвати, изложи на увид јавности и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

У Београду, 09.06.2020. године

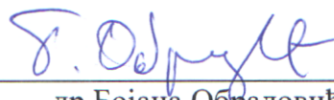
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ



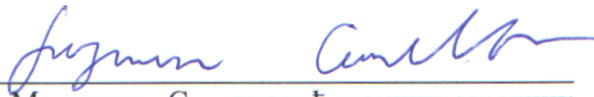
др Милош Вуџисић, доцент
Универзитет у Београду - Електротехнички факултет



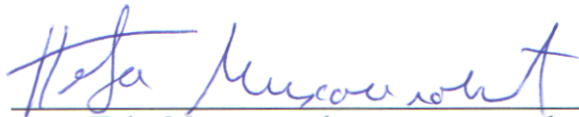
др Оливера Цирај-Бјелац, редовни професор
Универзитет у Београду - Електротехнички факултет



др Бојана Обрадовић, редовни професор
Универзитет у Београду - Технолошко-металуршки факултет



др Магдалена Стевановић, научни саветник
Институт техничких наука САНУ



др Пеђа Михаиловић, ванредни професор
Универзитет у Београду - Електротехнички факултет