

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/393
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

15.11.2018.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакна са антимикуробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“
(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

АНЂЕЛА (Небојша) РАДИСАВЉЕВИЋ, дипломирани инжењер технологије

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

3. Година дипломирања: 2013.

4. Назив и седиште факултета на коме је стекао мастер образовање: /

5. Година дипломирања: /

Студент је уписан на докторске академске студије школске 2013/2014. године.

Обавештавамо Вас да је Наставно-научно веће, на седници одржаној 01.11.2018. године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Анђела Н. Радисављевић

Име и презиме ментора: Петар Ускоковић

Звање: редовни професор ТМФ

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Radisavljevic A., Stojanovic D.B., Perisic S., Djokic V., Radojevic V., Rajilic-Stojanovic M., Uskokovic P., Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced *via* different electrospinning methods: Characterization, drug release and antibacterial effect, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 124, 2018, 26-36.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.023; ISSN: 0928-0987
2. Krstic M., Radojevic M., Stojanovic D., Radojevic V., Uskokovic P., Ibric S., Formulation and characterization of nanofibers and films with carvedilol prepared by electrospinning and solution casting method, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 101, 2017, 160-166.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.006; ISSN: 0928-0987
3. Grkovic M., Stojanovic D.B., Pavlovic V.B., Rajilic-Stojanovic M., Bjelovic M., Uskokovic P.S., Improvement of mechanical properties and antibacterial activity of crosslinked electrospun chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibers, Composites Part B: Engineering, 121, 2017, 58-67.; IF 4.920; DOI: 10.1016/j.compositesb.2017.03.024; ISSN: 1359-8368
4. Čolić M., Džopalić T., Tomić S., Rajković J., Rudolf R., Vuković G., Marinković A., Uskoković P., Immunomodulatory effects of carbon nanotubes functionalized with a toll-like receptor 7 agonist on human dendritic cells, Carbon, 67, 2014, 273-287.; IF 7.082; DOI: 10.1016/j.carbon.2013.09.090; ISSN: 0008-6223
5. Vuković G.D., Tomić S.Z., Marinković A.D., Radmilović V., Uskoković P.S., Čolić M., The response of peritoneal macrophages to dapsone covalently attached on the surface of carbon nanotubes, Carbon, 48, 2010, 3066-3078.; IF 7.082; DOI: 10.1016/j.carbon.2010.04.043; ISSN: 0008-6223

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

☒ **А)** У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука

ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 22.10.2018.

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Анђела Н. Радисављевић

Име и презиме ментора: Мирјана Рајилић-Стојановић

Звање: доцент ТМФ

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Radisavljevic A., Stojanovic D.B., Perisic S., Djokic V., Radojevic V., Rajilic-Stojanovic M., Uskokovic P., Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced *via* different electrospinning methods: Characterization, drug release and antibacterial effect, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 124, 2018, 26-36.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.023; ISSN: 0928-0987
2. Grkovic M., Stojanovic D.B., Pavlovic V.B., Rajilic-Stojanovic M., Bjelovic M., Uskokovic P.S., Improvement of mechanical properties and antibacterial activity of crosslinked electrospun chitozan/poly(ethylene oxide) nanofibers, Composites Part B: Engineering, 121, 2017, 58-67.; IF 4.920; DOI: 10.1016/j.compositesb.2017.03.024; ISSN: 1359-8368
3. Milutinović M., Radovanović N., Ćorović M., Šiler-Marinković S., Rajilić-Stojanović M., Dimitrijević-Branković S., Optimisation of microwave-assisted extraction parameters for antioxidants from waste *Achillea millefolium* dust, Industrial Crops and Products, 77, 2015, 333-341.; IF 3.849; DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.09.007; ISSN: 0926-6690
4. Alzarrug F.A., Stojanovic D.B., Obradovic V., Kojovic A., Nedeljkovic J.M., Rajilic-Stojanovic M., Uskokovic P., Multiscale characterization of antimicrobial poly(vinyl butyral)/titania nanofibrous composites, Polymers for Advanced Technologies, 28, 2017, 909-914.; IF 2.137; DOI: 10.1002/pat.3996; ISSN: 1042-7147
5. Milutinović M., Radovanović N., Rajilić-Stojanović M., Šiler-Marinković S., Dimitrijević S., Dimitrijević-Branković S., Microwave-assisted extraction for the recovery of antioxidants from waste *Equisetum arvense*, Industrial Crops and Products, 61, 2014, 388-397.; IF 3.849; DOI: 10.1016/j.indcrop.2014.07.039; ISSN: 0926-6690

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 22.10.2018.

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

ДП

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл. 30. и 31. Правилника о докторским студијама ТМФ-а, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 01.11.2018. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Анђели Радисављевић**, дипломираном инжењеру технологије, под називом: **„Процесирање и карактеризација полимерних нановлакана са антимикробним ефектом за превенцију инфекција изазваних катетеризацијом уринарног тракта“.**

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За менторе се одређују др Петар Ускоковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет и др Мирјана Рајилић-Стојановић, доцент Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Podobnost teme i kandidata **Anđele N. Radisavljević**, dipl. inž. tehnologije za izradu doktorske disertacije

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/298 od 23.08.2018. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata **Anđele N. Radisavljević** za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom „**Procesiranje i karakterizacija polimernih nanovlakana sa antimikrobnim efektom za prevenciju infekcija izazvanih kateterizacijom urinarnog trakta**“.

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći:

REFERAT

1. Podaci o kandidatu

1.1 Biografski podaci

Anđela N. Radisavljević, diplomirani inženjer tehnologije, rođena je 29.07.1985. godine u Valjevu. Osnovnu i srednju školu završila je u Ljigu. Studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Farmaceutsko inženjerstvo, završila je 2013. godine sa prosečnom ocenom 8,00. Diplomski rad pod naslovom „Nanomehanička svojstva biopolimernih filmova na bazi hitozana i glukomanana ojačanih keratinom“ odbranila je na Katedri za konstrukcije i specijalne materijale sa ocenom 10. Školske 2013/2014. god. upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu, koje pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo i užoj naučnoj oblasti Inženjerstvo materijala. Odslušala je predmete predviđene planom i programom doktorskih studija i položila ispite sa prosečnom ocenom 9,75. Od februara 2015. godine angažovana je kao doktorand na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije TR 34011 „Razvoj opreme i procesa dobijanja polimernih kompozitnih materijala sa unapred definisanim funkcionalnim svojstvima“, u zvanju istraživač pripravnik.

1.2 Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Anđela N. Radisavljević, dipl. inž. tehnologije, od 02.02.2015. je zaposlena u Inovacionom centru Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu kao istraživač pripravnik i angažovana je na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije TR 34011 pod nazivom „Razvoj opreme i procesa dobijanja polimernih kompozitnih materijala sa unapred definisanim funkcionalnim svojstvima“, kojim rukovodi dr Vesna Radojević, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta. U toku dosadašnjeg rada, kandidatkinja Anđela Radisavljević, pokazala je savesnost, samostalnost i sklonost ka naučnoistraživačkom radu. Kandidatkinja je usmerila svoj naučnoistraživački rad u oblasti: Procesiranje i karakterizacija polimernih biomaterijala.

U okviru doktorskih studija položila je 12/12 ispita predviđenih studijskim programom sa prosečnom ocenom 9,75 i školske 2015/2016. godine odbranila Završni ispit

pod nazivom „Biopolimerna nanovlakna na bazi poli(kaprolaktona) za kontrolisanu dostavu aktivnih supstanci“ ocenom 10, pred komisijom u sastavu: dr Petar Uskoković, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta; dr Vesna Radojević, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta; dr Radmila Jančić-Hajneman, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta.

Spisak položenih ispita na doktorskim studijama:

Predmet	Broj ESPB	Ocena
1. Odabrana poglavlja matematičke analize	5	10
2. Metoda konačnih elemenata u inženjerstvu materijala	4	10
3. Nauka o materijalima i inženjerstvo materijala	6	10
4. Termodinamika čvrstog stanja	5	10
5. Hemijska kinetika	5	7
6. Struktura i svojstva kompozitnih materijala	5	10
7. Kvantifikacija vizuelnih informacija u ispitivanju materijala	4	10
8. Polimerni biomaterijali	4	10
9. Sintaza, svojstva i primena biokeramičkih materijala	4	10
10. Biokompozitni materijali	4	10
11. Fizičko-mehanička ispitivanja materijala (viši kurs)	4	10
12. Završni ispit	30	10
Ukupno	80	9,75

Spisak objavljenih naučnih radova i saopštenja

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21)

1. Radisavljević A., Stojanović D.B., Perišić S., Đokić V., Radojević V., Rajilić-Stojanović M., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via different electrospinning methods: characterization, drug release and antibacterial effect*, - European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 124, pp. 26-36.; IF 3.466; DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.023

Rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22)

1. Perišić S., Vuksanović M.M., Petrović M., Radisavljević A., Grujić A., Jančić-Heinemann R.M., Radojević V.: *Impact of alumina particles on the morphology and mechanics of hybrid wood plastic composite materials*, - Science of Sintering, In Press; IF 0.667

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

1. Grković M., Radisavljević A., Stojanović D.B., Kojović A., Rajilić-Stojanović M., Balać I., Pavlović V., Bjelović M., Uskoković P.S.: *Crosslinked electrospun chitosan/PEO nanofibers for wound healing application*, - Seventeenth Annual Conference, Yucomat 2015, Herceg Novi, Montenegro, August 31–September 4, The Book of Abstracts, pp. 86.; ISBN 978-86-919111-0-2
2. Alzarrag F.A., Stojanović D.B., Obradović V.M., Radisavljević A.N., Kojović A.M., Uskoković P.S., Aleksić R.R.: *Rapid fabrication of antimicrobial poly(vinyl butyral)/titania nanofibers using multi-needle electrospinning*, - Yucomat 2016, Herceg Novi, Montenegro, September 2016, The Book of Abstracts, pp. 55.; ISBN 978-86-919111-1-9
3. Abozaid R.M., Stojanović D.B., Radisavljević A., Sević D.M., Rabasović M.S., Uskoković P.S., Radojević V.: *Electrospun PMMA nanofibers doped with CdSe/ZnS core shell quantum dots*, - Yucomat 2017, Herceg Novi, Montenegro, September 4-8, 2017, The Book of Abstracts, pp. 94.; ISBN 9788691911126
4. Perišić S., Radisavljević A., Radović I., Trifunović D., Stojanović D., Uskoković P., Radojević V.: *Impact properties of hybrid wood composites*, - Metallurgical & Materials Engineering Congress of South-East Europe, Belgrade, Serbia, June 1-3, 2017, The Book of Abstracts, pp. 69.; ISSN 2217-8961
5. Radisavljević A.N., Stojanović D.B., Perišić S.D., Radojević V.J., Rajilić-Stojanović M.D., Uskoković P.S.: *Cefazolin-loaded polycaprolactone fibers produced via blend and co-axial electrospinning*, - Twentieth Annual Conference Yucomat 2018, Herceg Novi, Montenegro, September 3-7, The Book of Abstracts, pp. 135.; ISBN 978-86-919111-3-3

Tehnička i razvojna rešenja

Novo tehničko rešenje primenjeno na nacionalnom nivou (M82)

1. Radojević V., Uskoković P., Stojanović D., Radović I., Radisavljević A., Trošić-Stajić J., Kojović A., Petrović M.: *Nosioci aktivnih komponenata za samozalečenje u obliku polimernih vlakana dobijenih metodom elektropredenja*, - Korisnik PTT Namenska, Trstenik, 2017.

1.3 Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i pokazanih rezultata tokom doktorskih studija i u okviru naučnoistraživačkog rada na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, TR 34011, Anđela N. Radisavljević, dipl. inž. tehnologije, pokazala je sklonost i sposobnost za bavljenje naučnoistraživačkim radom. To se ogleda, kako u samostalnom kreiranju i realizaciji istraživanja vezanih za temu doktorske disertacije, tako i kroz rad na ostalim istraživanjima koja se izvode u okviru projekta na kom je angažovana. Kandidatkinja savesno ispunjava poverene zadatke u okviru projekta, izveden je literaturni pregled i plan i priprema eksperimentalnog dela doktorata. Takođe, iz predložene teme disertacije do sada je objavila kao prvi autor jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu, a trenutno aktivno radi na eksperimentalnom delu za svoj drugi rad, čiji se rezultati očekuju u narednom periodu. Takođe, kandidatkinja je do sada bila koautor jednog rada u istaknutom međunarodnom časopisu, 5 saopštenja sa međunarodnog skupa štampanog u izvodu, kao i jednog novog tehničkog rešenja primenjenog na nacionalnom nivou. Na osnovu biografskih podataka kandidatkinje, njenih naučnih i stručnih aktivnosti, kao i objavljenih radova,

Komisija smatra da je kandidatkinja podobna za efikasan teorijski i eksperimentalni rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj naučnog istraživanja

Antimikrobni polimeri su materijali koji sprečavaju rast mikroorganizama i koji se intenzivno istražuju za različite primene, od pakovanja hrane i tretmana vode do medicinske i zdravstvene zaštite. Posebna pažnja posvećena je biomaterijalima sa antibakterijskom aktivnošću, jer bi ovi materijali mogli da igraju važnu ulogu u prevenciji i redukciji prenosa bolesti. Polimerni materijali su između ostalih našli primenu kao nosači lekova u različitim aplikacijama uključujući antibakterijske gaze, za tretmane posle operacija u cilju sprečavanja infekcija, kao premazi za komercijalno dostupne katetere itd. I dok veliki broj nosača lekova nalazi široku primenu u praksi, problem infekcija usled urinarne kateterizacije je i dalje gorući u kliničkoj praksi a poseban problem predstavlja činjenica da određene indikacije zahtevaju dugoročnu primenu katetera (u trajanju od oko mesec dana). Prepoznajući ovaj problem definisan je cilj doktorata – razvoj novih polimernih materijala kao nosača lekova namenjenih za proizvodnju premaza urinarnih katetera.

Predmet istraživanja ove teze predstavlja procesiranje nanovlakana iz polimernih rastvora metodom elektropredenja. Dobijeni materijali-polimerna nanovlakna su namenjeni za primenu nosača aktivnih supstanci, koji omogućavaju sprečavanje infekcija prilikom aplikacije. Prednost primene ovakvih sistema jeste mogućnost dostave visoko kontrolisanih doza lekova na tačnu lokaciju neophodne aplikacije. Nanovlakna čine specijalnu grupu materijala čije su prednosti velika specifična površina u odnosu na zapreminu, visoka poroznost, odlična strukturna mehanička svojstva, ekstremna fleksibilnost i ekonomičnost, između ostalog. Proizvedena vlakna imaju manji prečnik i veću specifičnu površinu u poređenju sa vlaknima dobijenim konvencionalnim metodama predenja. Elektropredenje je jedinstven pristup koji koristi elektrostatičke sile za proizvodnju kontinualnih vlakana nanodimenzija iz različitih polimernih rastvora ili rastopa. Nanovlakna dobijena procesom elektropredenja mogu se primeniti u inženjerstvu tkiva, kao nosači lekova, antibakterijske gaze itd. Višestruko otpuštanje lekova kroz nanovlakna može se postići koaksijalnim režimom, emulzionim elektroprednjem i elektroprednjem iz rastvora.

U ovom doktoratu biće okarakterisana stabilnost lekova i njihovi profili oslobađanja iz različitih elektropredenih nanovlakana uključujući koaksijalni režim, emulziono i elektropredenje iz rastvora. Biće ispitana i antibakterijska aktivnost dobijenih sistema na Gram-negativne i Gram-pozitivne bakterije i to najčešće izazivače urinarnih infekcija - *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*. Takođe, da bi se utvrdila opravdanost primene elektropredenja procesiraće se filmovi iz polimernih rastvora koristeći isti nosač i aktivnu supstancu i utvrdiće se razlika dinamike otpuštanja, kao i antimikrobnih svojstava, između različitih procesiranih nanovlakana i filmova.

Istraživanje će uključiti procesiranje i testiranje nekoliko sistema za kontrolisano otpuštanje aktivnih supstanci različite dinamike otpuštanja. Različita dinamika otpuštanja obezbediće materijale za katetere koji se primenjuju u različitim vremenskim periodima. Dobijena polimerna nanovlakna, kao i filmovi testiraće se kao premazi na komercijalno dostupnim kateterima kao i na eksperimentalno procesiranim kateterima 3D štampom.

Najčešća komplikacija vezana za urinarnu kateterizaciju je kolonizacija bakterija i formiranje biofilma na implantiranom materijalu. Kada se javi infekcija pacijenti se obično leče sistemskim antibioticima. Sistemskom isporukom, često se ne postiže dovoljna koncentracija antibiotika na željenoj lokaciji. U cilju dostave dovoljne količine antibiotika na ciljanoj lokaciji, poželjna je kontrolisana lokalna isporuka leka što se može postići primenom materijala koji obezbeđuje kontrolisano otpuštanje antibiotskog leka.

Klinički je ispitano nekoliko vrsta agensa/materijala za prevlake urinarnih katetera sa antimikrobnim svojstvima, uključujući srebro i antibiotike, a dokazano je da su prevlake sa antibiotikom efikasnije od prevlaka legura srebra protiv infekcija izazvanih većinom Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Ovo nas je motivisalo da za početna istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji kao aktivnu supstancu koristimo komercijalni antibiotik u kombinaciji sa različitim strategijama procesiranja prevlaka kako bismo omogućili efikasnu antimikrobnu aktivnost sa različitom dinamikom oslobađanja aktivne supstance. U kasnijim fazama koristiće se i prirodni ekstrakti lekovitih trava za koje je naučno dokazano da poseduju antimikrobno dejstvo i da mogu da pospeše zarastanje rana, što bi moglo da obezbedi dodatne poželjne karakteristike jer su ozlede tkiva, takođe, relativno čest problem koji nastaje tokom urinarnog kateterizacije. Efikasnost nanovlakana kao nosača različitih lekova za zarastanje rana biće evaluirana testiranjem uticaja materijala na ćelijsku proliferaciju (MTT test). Dobijeni materijali samostalno ili u obliku premaza za biološki inertne polimerne materijale mogli bi značajno unaprediti kvalitet postojećih urinarnih katetera i smanjiti rizik za razvoj komplikacija kod pacijenata koji zahtevaju urinarnu kateterizaciju.

Literatura

1. Al Rez M.F., Elnakady Y.A., Fouad H., Khalil K.A., Albarrag A.M., Elsarnagawy T., Mahmood A., Ansari S.G.: *Fabrication and characterization of polycaprolactone micro and nanofibers for vascular tissue replacement*, - Science of Advanced Materials, Vol 7, 2015, pp. 599-605.
2. Bhardwaj N., Kundu S.C.: *Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique*, - Biotechnology Advances, Vol 28, No 3, 2010, pp. 325-347.
3. Bikiaris D., Karavelidis V., Karavas E.: *Novel Biodegradable Polyesters. Synthesis and application as drug carriers for the preparation of raloxifene HCl loaded nanoparticles*, - Molecules, Vol 14, No 7, 2009, pp. 2410-2430.
4. Chandra R., Rustgi R.: *Biodegradable polymers*, - Progress in Polymer Science, Vol 23, No 7, 1998, pp. 1273-1335.
5. Chao Y.-K., Lee C.-H., Liu K.-S., Wang Y.-C., Wang C.-W., Liu S.-J.: *Sustained release of bactericidal concentrations of penicillin in the pleural space via an antibiotic-eluting pigtail catheter coated with electrospun nanofibers: results from in vivo and in vitro studies*, - International Journal of Nanomedicine, Vol 10, 2015, pp. 3329-3336.
6. Costa P., Sousa Lobo J.M.: *Modeling and comparison of dissolution profiles*, - European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 13, No 2, 2001, pp. 123-133.
7. Estelles J.M., Vidaurre A., Duenas J.M.M., Cortazar I.C.: *Physical characterization of polycaprolactone scaffolds*, - Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Vol 19, No 1, 2008, pp. 189-195.
8. Fazli Y., Shariatnia Z.: *Controlled release of cefazolin sodium antibiotic drug from electrospun chitosan-polyethylene oxide nanofibrous mats*, - Materials Science and Engineering C, Vol 71, 2016, pp. 641-652.
9. Fisher L.E., Hook A.L., Ashraf W., Yousef A., Barrett D.A., Scurr D.J., Chen X., Smith E.F., Fay M., Parmenter C.D.J., Parkinson R., Bayston R.: *Biomaterial modification of urinary catheters with antimicrobials to give long-term broad spectrum antibiofilm activity*, - Journal of Controlled Release, Vol 202, 2015, pp. 57-64.
10. Gurkan Y.Y., Turkten N., Hatipoglu A., Cinar Z.: *Photocatalytic degradation of cefazolin over N-doped TiO₂ under UV and sunlight irradiation: Prediction of the*

reaction paths via conceptual DFT, - Chemical Engineering Journal, Vol 184, 2012, pp. 113-124.

11. Hu J., Prabhakaran M.P., Tian L., Ding X., Ramakrishnan S.: *Drug loaded emulsion electrospun nanofibers: characterization, drug release and in vitro biocompatibility*, - RSC Advances, Vol 5, no 121, 2015, pp. 100256-100267.
12. Jang C.H., Cho Y.B., Jang Y.S., Kim M.S., Kim G.H.: *Antibacterial effect of electrospun polycaprolactone/polyethylene oxide/vancomycin nanofiber mat for prevention of periprosthetic infection and biofilm formation*, - International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, Vol 79, 2015, pp. 1299-1305.
13. Johnson J.R., Johnson B., Kuskowski M.A.: *In vitro comparison of nitrofurazone-and silver alloy-coated foley catheters for contact-dependent and diffusible inhibition of urinary tract infection-associated microorganisms*, - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 56, No 9, 2012, pp. 4969-4972.
14. Katti D.S., Robinson K.W., Ko F.K., Laurencin C.T.: *Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: optimization of fabrication parameters*, - Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, Vol 70, No 2, 2004, pp. 286-296.
15. Kowalczyk D., Ginalska G., Golus J.: *Characterization of the developed antimicrobial urological catheters*, - International Journal of Pharmaceutics, Vol 402, 2010, pp. 175-183.
16. Lee K.H., Kim H.Y., Khil M.S., Ra Y.M., Lee D.R.: *Characterization of nano-structured poly(ϵ -caprolactone) nonwoven mats via electrospinning*, - Polymer, Vol 44, 2003, pp. 1287-1294.
17. Li X., Li P., Saravanan R., Basu A., Mishra B., Lim S.H., Su X., Tambyah P.A., Leong S.S.: *Antimicrobial functionalization of silicone surfaces with engineered short peptides having broad spectrum antimicrobial and salt-resistant properties*, - Acta Biomaterialia, Vol 10, No 1, 2014, pp. 258-266.
18. Luong-Van E., Grondahl L., Chua K.N., Leong K.W., Nurcombe V., Cool S.M.: *Controlled release of heparin from poly(ϵ -caprolactone) electrospun fibers*, - Biomaterials, Vol 27, No 9, 2006, pp. 2042-2050.
19. Maleki H., Gharehaghaji A.A., Toliyat T., Dijkstra P.J.: *Drug release behavior of electrospun twisted yarns as implantable medical devices*, - Biofabrication, Vol 8, No 3, 2016, pp. 035019.
20. Nair L.S., Laurencin C.T.: *Biodegradable polymers as biomaterials*, - Progress in Polymer Science, Vol 32, 2007, pp. 762-798.
21. Nowatzki P.J., Koepsel R.R., Stoodley P., Min K., Harper A., Murata H., Donfack J., Hortelano E.R., Ehrlich G.D., Russell A.J.: *Salicylic acid-releasing polyurethane acrylate polymers as anti-biofilm urological catheter coatings*, - Acta Biomaterialia, Vol 8, No 5, 2012, pp. 1869-1880.
22. Pedroso T.M., Salgado H.R.N.: *Methods for qualitative analysis of cefazolin sodium raw material and pharmaceutical product*, - Physical Chemistry, Vol 3, No 2, 2013, pp. 29-38.
23. Chauhan G., Garg T., Goyal A.K.: *Fabrication and characterization of cefazolin loaded nanofibrous mats for the recovery of postsurgical wound*, - Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, Vol 44, No 8, 2016, pp. 1783-1792.
24. Ruckh T.T., Oldinski R.A., Carroll D.A., Mikhova K., Bryers J.D., Popat K.C.: *Antimicrobial effects of nanofiber poly(caprolactone) tissue scaffolds releasing rifampicin*, - Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Vol 23, 2012, pp. 1411-1420.

25. Singha P., Locklin J., Handa H.: *A review of the recent advances in antimicrobial coatings for urinary catheters*, - Acta Biomaterialia, Vol 50, 2017, pp. 20-40.
26. Son Y.J., Kim W.J., Yoo H.S.: *Therapeutic applications of electrospun nanofibers for drug delivery systems*, - Archives of Pharmacal Research, Vol 37, No 1, 2014, pp. 69-78.
27. Sultanova Z., Kaleli G., Kabay G., Multu M.: *Controlled release of hydrophilic drug from coaxially electrospun polycaprolactone nanofibers*, - International Journal of Pharmaceutics, Vol 505, No 1-2, 2016, pp. 133-138.
28. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T.: *Biomedical applications of biodegradable polymers*, - Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, Vol 49, No 12, 2011, pp. 832-864.
29. Wasserman E., Taljaard J.: *Update on infections caused by Staphylococcus aureus*, - Southern African Journal of Epidemiology and Infection, Vol 26, No 2, 2011, pp. 60-64.
30. Woodruff M.A., Hutmacher D.W.: *The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century*, - Progress in Polymer Science, Vol 35, 2010, pp. 1217-1256.
31. Zeng J., Chen X.S., Xu X.Y., Liang Q.Z., Bian X.C., Yang L.X., Jing X.: *Ultrafine fibers electrospun from biodegradable polymers*, - Journal of Applied Polymer Science, Vol 89, 2003, pp. 1085-1092.

3. Polazne hipoteze

Uzimajući ove činjenice u obzir, definisane su sledeće naučne hipoteze koje će biti testirane u okviru doktorske disertacije:

Prva hipoteza ove doktorske disertacije je da će dinamika otpuštanja leka zavisiti od načina procesiranja polimernih nanovlakana sa inkorporiranim aktivnim supstancama, što će uticati na različita antimikrobna svojstva sistema polimerni nosač-lek i omogućiti primenu za kratkoročne i dugoročne katetere. Kinetika otpuštanja biće praćena *in vitro* u fiziološkim uslovima pH i temperature.

Druga hipoteza je da se uz komercijalne antibiotske lekove i prirodni preparati, poput biljnih ekstrakata, mogu primeniti za dobijanje antimikrobnih polimera sa dodatnom vrednošću. Da bi se testirala ova hipoteza kao aktivna supstanca koja će se inkorporirati u polimerna nanovlakna, koristiće se cefazolin- antibiotik širokog spektra dejstva, a potom i ekstrakt hajdučke trave. Prednost prve aktivne supstance uz širok spektar dejstva je česta primena kod urinarnih infekcija a druge to, što pored antimikrobnih svojstava, omogućava brže zarastanje rane stimulišući ćelijsku proliferaciju. Cilj će biti poređenje efekta komercijalno dostupnog antibiotika i prirodne biljne komponente, na sprečavanje nastanka infekcija prilikom kateterizacije i uticaj na metabolizam ćelija *in vitro*.

I konačno, treća hipoteza je da se dobijeni materijali, nanovlakna sa inkorporiranom aktivnom supstancom, mogu koristiti i kao premazi katetera. Ovo će biti testirano procesiranjem katetera sa premazom metodom 3D štampe. Na eksperimentalno procesuirane 3D polimerne katetere nanosiće se premazi u vidu nanovlakana ili filmova (polimerni nosač-lek) a održivost značajnih osobina poput dinamike otpuštanja aktivne supstance i antimikrobnog dejstva biće ispitana korišćenjem metoda kojima su okarakterisani novorazvijeni sistemi polimerna nanovlakna-aktivna supstanca.

4. Naučne metode istraživanja

Proizvodnja nanovlakana iz polimernih rastvora vršiće se metodom elektropredenja uključujući koaksijalni režim, emulziono i elektropredenje iz rastvora a filmovi će se dobijati metodom izlivanja iz rastvora. Ispitivanja dobijenih materijala će obuhvatati: analizu

komponenata i procesiranih polimernih nanovlakana i filmova, infracrvenom spektroskopijom sa Furijeovom transformacijom (FTIR). Morfologija dobijenih nanovlakana će se određivati skenirajućom elektronskom mikroskopijom (SEM) a srednji prečnik nanovlakana određiće se u programskom paketu *Image Pro-Plus*. Termičke karakteristike materijala će se ispitati diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (DSC). Antimikrobna aktivnost materijala sa inkorporiranim antibakterijskim agensima će se ispitati korišćenjem metode zone inhibicije, uticaj na proliferaciju ćelija evaluiće se MTT testom, dok će profili otpuštanja aktivne supstance biti praćeno korišćenjem UV-spektrofotometra.

5. Očekivani naučni doprinos

Planirana istraživanja će dati višestruko značajan naučni doprinos, pri čemu se može izdvojiti sledeće:

- utvrdiće se uticaj dodatka aktivne supstance u toku procesiranja nanovlakana različitim metodama elektropredenja na strukturna i morfološka svojstva polimernih nanovlakana
- utvrdiće se uticaj različitih metoda procesiranja na stabilnost i dinamiku otpuštanja aktivne supstance
- procesiraće se filmovi od istih polaznih materijala kao i nanovlakna i utvrdiće se razlika dinamike otpuštanja, kao i antimikrobnih svojstava, između procesiranih nanovlakana i filmova
- metodom 3D štampe procesiraće se nov tip katetera sa premazom od polimernog materijala strukture nanovlakana sa inkorporiranom aktivnom supstancom
- razviće se materijal podesan za proizvodnju urinarnih katetera koji može da spreči infekcije i pospeši regeneraciju rana kod urinarne kateterizacije

6. Plan istraživanja i struktura rada

U toku istraživanja biće urađeno sledeće:

- izvršiće se odabir polimera iz čijeg rastvora će se procesom elektropredenja dobiti nanovlakna koja će biti nosači aktivne supstance
- izvršiće se odabir aktivnih supstanci i poređiće se njihova dinamika otpuštanja iz nanovlakana, kao i antimikrobna svojstva testirana na *S. aureus* i *E. coli*
- izvršiće se eksperimentalna merenja profila otpuštanja aktivnih supstanci u različitim pH vrednostima medijuma
- Ispitaće se uticaj na proliferaciju ćelija polimernih sistema koja pokazu najbolju dinamiku otpuštanja i najbolja antimikrobna svojstva
- utvrdiće se kinetički modele otpuštanja aktivnih supstanci koji najbolje opisuju korelacije između procesnih parametara i eksperimentalnih merenja

Očekuje se da će doktorska disertacija imati sledeća poglavlja: *Uvod*, *Teorijski deo*, *Eksperimentalni deo*, *Rezultati i diskusija*, *Zaključak*, *Literatura*. U poglavlju *Uvod* biće definisani glavni ciljevi disertacije, predmet istraživanja i doprinos disertacije. U okviru *Teorijskog dela* doktorske disertacije detaljnim pregledom literature biće utvrđena dosadašnja istraživanja u oblasti biomaterijala, primene metode elektropredenja za dobijanje nanovlakana, kao i njihova primena u oblasti medicine. Takođe će se dati uvid u dosadašnja istraživanja vezana za primenu različitih premaza na komercijalno dostupne katetere. U okviru *Eksperimentalnog dela*, biće dat opis postupka pripreme rastvora polimera, kao i aparature na kojoj će biti rađena eksperimentalna merenja. Na kraju, biće opisane metode karakterizacije polaznih i dobijenih materijala. U poglavlju *Rezultati i diskusija*, biće prikazani i diskutovani eksperimentalni rezultati dobijeni primenom različitih metoda karakterizacije dobijenih materijala. U poglavlju *Zaključak* biće sumirani svi dobijeni

rezultati na osnovu izvedenih istraživanja. Svi citirani navodi, kao i radovi koji su nastali u toku istraživanja i rada na ovoj doktorskoj disertaciji, nalaziće se u poglavlju *Literatura*.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu izloženog Komisija smatra da kandidatkinja **Anđela N. Radisavljević**, dipl. inž. tehnologije ispunjava sve potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije. Takođe na osnovu iznetih podataka, Komisija smatra da je tema predložene doktorske disertacije pod naslovom: **„Procesiranje i karakterizacija polimernih nanovlakana sa antimikrobnim efektom za prevenciju infekcija izazvanih kateterizacijom urinarnog trakta“** naučno utemeljena. Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, uža naučna oblast inženjerstvo materijala, za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu. Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da kandidatkinji Anđeli N. Radisavljević odobri izradu doktorske disertacije pod navedenim naslovom. Za mentore se predlažu dr Petar Uskoković, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu i dr Mirjana Rajilić-Stojanović, docent Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu.

U Beogradu,
22.10.2018. godine

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Petar Uskoković, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko - metalurški fakultet

Dr Mirjana Rajilić-Stojanović, docent
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko - metalurški fakultet

Dr Dušica Stojanović, viši naučni saradnik
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko - metalurški fakultet

Dr Vesna Radojević, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Tehnološko - metalurški fakultet

Dr Miloš Bjelović, redovni profesor
Univerziteta u Beogradu, Medicinski fakultet