

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/411

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

10.01.2020. године

(Датум)

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**„Електрофоретске композитне превлаке хидроксиапатита, хитозана и графена на
титану са и без додатка гентамицина”**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ

Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

Милена (Љубиша) Стевановић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Технолошко-металуршки факултет

Универзитет у Београду,

3. Година завршетка
претходног нивоа студија: 2015.

4. Година уписа на докторске студије: 2016.
-

5. Назив студијског програма
докторских студија:

Инжењерство материјала

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: Весна Мишковић-Станковић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Milena Stevanović, Marija Došić, Ana Janković, Vesna Kojić, Maja Vukašinović-Sekulić, Jovica Stojanović, Jadranka Odović, Milkica Crevar Sakač, Kyong Yop Rhee, Vesna Mišković-Stanković – Gentamicin-loaded bioactive hydroxyapatite/chitosan composite coating electrodeposited on titanium, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4 (2018) 3994–4007. ISSN 2373-9878 (Materials Science, Biomaterials 8/32, IF (2018) = 4.511)

doi:10.1021/acsbiomaterials.8b00859

2. Marija Došić, Sanja Eraković, Ana Janković, Maja Vukašinović-Sekulić, Ivana Z. Matić, Jovica Stojanović, Kyong Yop Rhee, Vesna Mišković-Stanković, Soo-Jin Park – In vitro investigation of electrophoretically deposited bioactive hydroxyapatite/chitosan coatings reinforced by graphene, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 47 (2017) 336–347. ISSN 1226-086X (Chemistry, Multidisciplinary 39/171, IF (2017) = 4.841)

doi:10.1016/j.jiec.2016.12.004

3. Ana Janković, Sanja Eraković, Miodrag Mitrić, Ivana Z. Matić, Zorica D. Juranić, Gary C.P. Tsui, Chak-yin Tang, Vesna Mišković-Stanković, Kyong Yop Rhee – Bioactive Hydroxyapatite/Graphene Composite Coating and Its Corrosion Stability in Simulated Body Fluid, *Journal of Alloys and Compounds* 624 (2015) 148–157. ISSN 0925-8388 (Metallurgy & Metallurgical Engineering 4/73, IF (2015) = 3,014).

doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.11.078

4. Ana Janković, Sanja Eraković, Maja Vukašinović-Sekulić, Vesna Mišković-Stanković, Soo Jin Park, Kyong Yop Rhee – Graphene-based antibacterial composite coatings electrodeposited on titanium for biomedical applications, *Progress in Organic Coatings*, 83 (2015) 1-10. ISSN 0300-9440 (Materials Science, Coatings & Films 3/18, IF (2015) = 2,632). doi.org/10.1016/j.porgcoat.2015.01.019.

5. Sanja Eraković, Ana Janković, Ivana Z. Matić, Zorica D. Juranić, Maja Vukašinović-Sekulić, Tatjana Stevanović, Vesna Mišković-Stanković – Investigation of Silver Impact on Hydroxyapatite/Lignin Coatings Electrodeposited on Titanium, *Materials Chemistry and Physics*, 142 (2013) 521-530. ISSN 0254-0584 (Materials Science, Multidisciplinary, 71/251, IF (2013) = 2,129).

doi.org/10.1016/j.matchemphys.2013.07.047

Обавештавамо вас да је Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 24.12.2019. године размотрило предложену тему и закључило да је
тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од
значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф Др Петар Ускоковић

- Прилог 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

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. 43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 24.12.2019. 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 **Милене Стевановић**, број индекса 4028/2016, под називом: „**Електрофоретске композитне превлаке хидроксиапатита, хитозана и графена на титану са и без додатка гентамицина**“.

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

За ментора се одређује др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, уз сагласност Комисије за докторске студије.

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

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата Милене Стевановић, мастер инж. технологије за израду докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета бр. 35/337 од 31.10.2019. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Милене Стевановић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме *Електрофоретске композитне превлаке хидроксиапатита, хитозана и графена на титану са и без додатка гентамицина.*

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Милена Стевановић је рођена 24.08.1991. године, у Прокупљу. Завршила је Медицинску школу у Лесковцу. На Технолошко-металуршки факултет (ТМФ) се уписала школске 2010/2011. године, студијски програм Инжењерство заштите животне средине. Дипломирала је септембра 2014. године на Катедри за инжењерство заштите животне средине са завршним радом на тему „Утицај начина увођења ваздуха на ефикасност преноса масе кисеоника у фонтанско-флуидизованом слоју са централном цеви“, са оценом 10,00. Средња оцена током студија је 8,18. Исте године је уписала мастер академске студије на студијском програму Хемијско инжењерство (изборно подручје – Неорганска хемијска технологија) на ТМФ-у. Завршни мастер рад „Испитивање својстава пепела и консолидације депоније пепела “Ћириковац“ термоелектране Костолац” је одбранила у септембру 2015. године на Катедри за неорганску хемијску технологију, са оценом 10,00 и просечном оценом током студија 9,75.

Школске 2016/17. се уписала на докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Инжењерство материјала, под руководством ментора др Весне Мишковић-Станковић, редовног професора ТМФ-а. На докторским студијама је положила све испите предвиђене програмом са просечном оценом 9,83.

Од 7. марта 2017. године је запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета. Ангажована је на пројекту Министарства просвете, науке и

технолошког развоја Републике Србије III 45019 „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава“, чији је руководилац проф. др Ђорђе Јанаћковић. Изабрана је у звање истраживач-приправник 20.04.2017.

Тренутно учествује у изради два завршна рада на Технолошко-металуршком факултету.

Милена Стевановић је била члан локалног организационог одбора COST Action TD1305 iPROMEDAI 7th MC, S&T and Focus Group meeting (26.02.-02.03.2018.), учесник “Standardized Antimicrobial Activity Testing of Orthopedic Implant Surface” тренинг школе у оквиру COST акције TD1305 iPROMEDAI (Брисел, 21-23.03.2018.), и члан техничког одбора међународне конференције „ЕЛМИНА 2018“ (Београд, 27-29.08.2018.). Учествовала је као волонтер за промоцију Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета на 62. Међународном сајму технике и техничких достигнућа (21-25.05.2018.). На 35. Међународној изложби проналазака, нових технологија, индустријског дизајна и IV Купу нација младих иноватора (Београд, 07-11.05.2018.) је учествовала са саопштењем „Биокомпатибилне композитне превлаке хидроксиапатит/хитозан са гентамицином на титану таложене из водене суспензије“ које је награђено Сребрном медаљом са ликом Николе Тесле. Добитник је IUPAC награде за најбоље постерско саопштење, за рад „Biocompatible coating hydroxyapatite/chitosan/gentamicin obtained by electrophoretic deposition on titanium from aqueous suspension“ на 54. Саветовању Српског хемијског друштва (Београд, 29-30.09.2017.).

Течно говори енглески језик, и служи се немачким језиком. Члан је Српског хемијског друштва и Међународног друштва за електрохемију (*International Society of Electrochemistry*, ISE).

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Милена Стевановић је студент докторских студија на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду од школске 2016/17. године, на студијском програму Инжењерство материјала. На докторским студијама је положила све испите предвиђене програмом са просечном оценом 9,83, укључујући и одбраћен Завршни испит. У следећој табели је приказан преглед положених испита са оценама и стеченим ЕСПБ бодовима.

Редни број	Шифра	Назив	ЕСПБ	Оцена
1	ДЗМ2	Одабрана поглавља нумеричке анализе	5	10
2	Д101	Хемијска кинетика	5	9
3	ДТЗ	Термодинамика чврстог стања	5	10
4	Д1ИМ	Наука о материјалима и инжењерство материјала	5	10
5	Д188	Теоријски основи керамике и стакла	6	10
6	14Д147	Нискотемпературни керамички процеси	5	10
7	Д116	Структура и својства полимерних материјала	5	9
8	Д143	Методе карактеризације керамичких и стакластих материјала	4	10
9	Д146	Неоргански адсорбенти-теоријски основи и примена	4	10

10	Д167	Синтеза, својства и примена биокерамичких материјала	4	10
11	14Д019	Технологија припреме воде	5	10
12	ДЗИ	Завршни испит	30	10
13	ДСЕНГ	Енглески језик	/	10
		Укупно	83	9,83

Милена Стевановић је од марта 2017. запослена у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета (ИЦТМФ) у звању истраживача-приправника. У оквиру докторских студија и рада у ИЦТМФ, учествује у научноистраживачким активностима на пројекту МПНТР „Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава” (III45019).

До сада је објавила два рада у међународним научним часописима из области истраживања којој припада предложена тема докторске дисертације (један рад категорије М21 и један М23). Саопштила је 5 радова на међународним научним скуповима штампана у изводу (катеорије М34), као и 8 радова на научним скуповима националног значаја штампана у изводу (катеорије М64) и презентовала два рада на Сајму технике.

У наставку је дат списак објављених радова и саопштења кандидата.

Рад у врхунском међународном часопису (М21)

1. **Stevanović M.**, Đošić M., Janković A., Kojić V., Vukašinović-Sekulić M., Stojanović J., Odović J., Crevar Sakač M., Rhee K. Y., Mišković-Stanković V.: *Gentamicin-Loaded Bioactive Hydroxyapatite/Chitosan Composite Coating Electrodeposited on Titanium*, ACS Biomaterials Science & Engineering Vol 4, No 12, 2018, pp. 3994-4007, ISSN 2373-9878 (Materials Science, Biomaterials 8/32, IF (2018) = 4.511) <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00859>

Рад у међународном часопису (М23)

1. **Stevanović M.**, Đošić M., Janković A., Rhee K. Y., Mišković-Stanković V.: *Electrophoretically deposited hydroxyapatite-based composite coatings loaded with silver and gentamicin as antibacterial agents*, Journal of Serbian Chemical Society, Vol 84, 2019, ISSN 0352-5139 (Chemistry, Multidisciplinary, IF (2018) = 0.828) <https://doi.org/10.2298/JSC190821092S>.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (М34)

1. **Stevanović M.**, Đošić M., Janković A., Mišković-Stanković V.: *Electrophoretically deposited bioactive hydroxyapatite/chitosan/coatings loaded with gentamicin*, 12th Conference for Young Scientists in Ceramics, CYSC – 2017, Faculty of Technology, Novi Sad, 2017., Book of Abstracts, OC 76 p. 93.

2. **Stevanović M.**, Janković A., Đošić M., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Electrochemically obtained bioactive nanocomposite coating based on hydroxyapatite and chitosan loaded with gentamicin*, Sixteenth Young Researchers' Conference – Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, 2017., Programme and the Book of Abstracts, 3-4, p. 14.

3. **Stevanović M.**, Đošić M., Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Bioactive Hydroxyapatite/Chitosan/Gentamicin Composite Coating Electrodeposited on*

Titanium, First International Conference On Electron Microscopy Of Nanostructures – ELMINA 2018, Belgrade, 2018., Book of Abstracts, PO2.18, p. 225.

4. **Stevanović M.**, Janković A., Došić M., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Antibiotic loaded bioactive orthopedic implant coating*, Seventeenth Young Researchers' Conference – Materials Sciences and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, 2018., Programme and the Book of Abstracts, 1-2, p. 2.

5. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Kojić V., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Gentamicin-loaded bioceramic composite coating aimed for biomedical use*, 9th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, (ICOSECS 9), Targoviste, Romania, 2019., Book of Abstracts, S4_P_09 p. 230.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Biocompatible coating hydroxyapatite/chitosan/gentamicin obtained by electrophoretic deposition on titanium from aqueous suspension*, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade, 2017, Book of Abstracts, EH 09, p. 26.

2. Janković A., Nešović K., **Stevanović M.**, Došić M., Kojić V., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Elektrohemijski sintetizovani bioaktivni kompoziti za medicinske primene (Electrochemically synthesized bioactive composites aimed for medical applications)*, XII Kongres mikrobiologa Srbije sa međunarodnim učešćem, MIKROMED 2018 REGIO, Beograd, 2018., Zbornik apstrakata, p. 162-163.

3. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Electrodeposited bioceramic composite coating loaded with gentamicin for biomedical use as hard tissue implants*, 55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, 2018, Book of Abstracts, EH P 03, p. 21.

4. Došić M., **Stevanović M.**, Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Three-component bioactive coatings with gentamicin electrophoretically deposited on titanium*, 55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, 2018, Book of Abstracts, EH P 04, p. 2.

5. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Mišković-Stanković V.: *Antibacterial activity and biocompatibility of novel composite hydroxyapatite/chitosan/gentamicin coating*, 6th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, 2018, Book of Abstracts, NM11 PE8, p. 102.

6. Janković A., Nešović K., **Stevanović M.**, Došić M., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Elektrohemijski sintetizovani kompoziti sa inkorporiranim antibakterijskim agensima*, 56. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Niš, 2019., Knjiga apstrakata, EH P1, p.28.

7. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Kojić V., Mišković-Stanković V.: *Elektroforetsko taloženje antibakterijske kompozitne prevlake hidroksiapatita sa hitozanom, grafenom i gentamicinom*, 56. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Niš, 2019, Knjiga apstrakata, EH 02, p.26.

8. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Mišković-Stanković V.: *Graphene-reinforced composite hydroxyapatite/chitosan and hydroxyapatite/chitosan/gentamicin coatings*, 7th Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, 2019, Book of Abstracts, MS PP 07, p. 140.

Награда на изложби – M104

1. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V.: *Biocompatible coating hydroxyapatite/chitosan/gentamicin obtained by electrophoretic deposition*

on titanium from aqueous suspension, IUPAC Poster Prize, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, 2017. <http://www.shd.org.rs/54SHD/>

2. Mišković-Stanković V., Došić M., Janković A., **Stevanović M.**: Pronalazak „Biokompatibilne kompozitne prevlake hidroksiapatit/hitozan sa gentamicinom na titanu taložene iz vodene suspenzije“, Srebrna medalja sa likom Nikole Tesle, 35. Međunarodna izložba pronalazaka, novih tehnologija i industrijskog dizajna „Pronalazaštvo-Beograd 2018“, Savez pronalazača i autora tehničkih unapređenja Beograda, Beograd 2018, Katalog, str. 77-78.

Учешће на сајмовима

1. Došić M., Janković A., **Stevanović M.**, Mišković-Stanković V.: *Elektrohemijski dobijene bioaktivne nanokompozitne prevlake na bazi hidroksiapatita i hitozana ojačanih grafenom za primene u medicini*, 61. Međunarodni Sajam tehnike i tehničkih dostignuća, Beograd, 2017.

2. **Stevanović M.**, Došić M., Janković A., Mišković-Stanković V.: *Biokompatibilne kompozitne prevlake hidroksiapatit/hitozan sa gentamicinom na titanu taložene iz vodene suspenzije*, 62. Međunarodni Sajam tehnike i tehničkih dostignuća, Beograd, 2018.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу остварених резултата током докторских студија, као и досадашњег рада на пројекту МПНТР III45019, Милена Стевановић, мастер инж. технологије, је показала способност и мотивисаност за бављење научноистраживачким радом. Из области докторске дисертације је до сада објавила један рад у врхунском међународном часопису и један рад у међународном часопису, као и пет саопштења на међународним скуповима (категорије М34) и осам саопштења на скуповима националног значаја (категорије М64). Према наведеним подацима, Милена Стевановић испуњава све потребне услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Област биоматеријала се интензивно развија услед све веће потребе за развојем сигурних, поузданих и ефикасних материјала у биомедицинске сврхе. Тренутно велики проблем у свету представља питање успешне трансплантације кости, односно уградње протеза зглоба услед болести или трауме. Људска кост има ограничену способност саморегенерације; међутим, за већа оштећења и тешка обољења потребно је пронаћи одговарајући начин замене делова кости или стимулисати процес регенерације. Стога се већина истраживања у савременој ортопедији бави решавањем главних проблема повезаних са коштаним имплантатима са аспекта биокомпатибилности имплантата као и појава различитих инфекција након хируршке интервенције [1,2].

Приликом дизајнирања нових биоматеријала, морају бити задовољени одговарајући захтеви, како би својства добијених биоматеријала била слична својствима замењених ткива [3]. У случају коштаних имплантата, од суштинске је важности да добијени биоматеријал поседује задовољавајућа механичка својства, да буде биокомпатибилан, биоактиван, да поседује отпорност према корозији и у циљу спречавања развоја инфекција – да садржи неки антибактеријски агенс [4,5]. Стога се истраживања у области инжењерства коштаног ткива воде у смеру „имитирања“ састава природног коштаног ткива и подстицања процеса регенерације, односно процеса остеогенезе [6].

Имајући у виду строге захтеве које један биоматеријал за коштане имплантате треба да испуни, титан и његове легуре су се показале као одличан и поуздан материјал за израду ових медицинских средстава. Титан је инертан у телесном окружењу, биокомпатибилан је и поседује одличне механичке особине [7]. У циљу опонашања састава природне кости а

самим тим и повећања биокомпатибилности и биоактивности титанских имплантата, потребно је извршити модификацију његове површине. Модификација се најчешће врши наношењем композитних превлака побољшаних својстава [4,8]. Приликом избора материјала за облагање коштаних имплантата, мора се водити рачуна о биокомпатибилности примењених материјала али истовремено и о биоактивности, односно способности материјала да стимулише процес регенерације коштаног ткива. Због тога се бирају биокомпатибилни, биоактивни керамички материјали, који имају способност да формирају директне хемијске везе са коштаном ткивом, попут биоактивног стакла [9] и калцијум-фосфатних једињења [9] од којих се посебно издвојио хидроксиапатит (НАР) [10,11]. Имајући у виду да је главна минерална компонента коштаног ткива НАР, његова примена као материјала за облагање коштаних имплантата је у потпуности оправдана. Међутим, због лоших адхезионих и механичких особина, НАР је често потребно комбиновати са одговарајућим полимерима у циљу добијања превлаке боље адхезије на металном супстрату [6]. Као полимерне компоненте се најчешће користе полимери природног порекла као што су алгинат [12], целулоза [13], хитозан [12], али и синтетски полимери, попут поливинил-алкохола [14] и поливинил-пиролидона [15]. Јединствена својства полимера хитозана (CS) као што су биоразградивост, биокомпатибилност, одлична адхезиона и антибактеријска својства допринела су његовој широкој примени у области биоматеријала [16]. У комбинацији са хидроксиапатитом омогућава добијање композита побољшаних механичких, адхезионих и антибактеријских својстава, истовремено модификујући површину имплантата порозним, биоактивним слојем који подржава раст и развој коштаних ћелија и коштаног ткива [17].

Одлична својства графена (Gr) као што су велика специфична површина, добра механичка и термичка својства и добра биокомпатибилност, чине овај материјал интересантним за примену у области биоматеријала [18]. Показано је да додатком графена као компоненте композитних материјала хидроксиапатита и полимера долази до значајног побољшања механичких својстава композита, формирања повећане специфичне површине, као и до повећања способности формирања новог слоја кости [19,20].

Након имплантације могућа је појава инфекција које могу да доведу до одбацивања имплантата и бројних других компликација. Стога се новија истраживања у области биоматеријала за коштану ткива фокусирају на додатак различитих антибактеријских агенаса, који имају за циљ да спрече појаву инфекција. Једно од могућих, перспективних решења представља инкорпорација различитих антибиотика у композитне превлаке коштаних имплантата [21]. Развојем композитних превлака са антибиотиком омогућило би се његово дуготрајно деловање уз контролисано отпуштање на месту имплантације. На овај начин би била омогућена дугорочна примена мањих доза антибиотика, а самим тим и мање токсичан ефекат на организам, уз ефикасно лечење инфекција [22]. Недавна истраживања су показала да су ванкомицин [23], тобрамицин [23], моксифлоксацин [24], ципрофлоксацин [25], ампицилин [26] и гентамицин [27,28] успешно инкорпорисани у композитне материјале у циљу контролисаног отпуштања лекова.

У случају озбиљнијих постоперативних инфекција, стандардна клиничка пракса подразумева системску примену антибиотика гентамицина (Gent) [29]. Гентамицин је аминогликозидни антибиотик, широког антибактеријског спектра деловања. Механизам деловања гентамицина се заснива на продору антибиотика у бактеријску ћелију и везивању за 30 S субјединицу рибозома што доводи до инхибиције синтезе протеина након чега долази до смрти ћелија бактерија [30,31].

Ефикасна електрохемијска метода која омогућава добијање хомогених, биокомпатибилних и биоактивних композитних превлака на површини титана је електрофоретско таложење [32]. Главна предност је могућност контроле морфологије и дебљине превлака, варирањем параметара таложења (напон, време таложења) [33].

У овом раду ће бити испитана могућност синтезе нових антибактеријских композитних превлака хидроксиапатит/хитозан (НАР/CS) и хидроксиапатит/хитозан/графен

(HAP/CS/Gr) на титану са и без гентамицина поступком електрофоретског таложења у једном кораку из водене суспензије, при оптимизованим условима таложења, тј. могућност инкорпорације гентамицина као антибактеријског агенса у нове композитне превлаке хидроксиапатита, хитозана и графена (HAP/CS/Gent и HAP/CS/Gr/Gent).

3. Полазне хипотезе

Предмет истраживања ове докторске дисертације ће бити синтеза и карактеризација нових антибактеријских, биокомпатибилних, композитних превлака HAP/CS и HAP/CS/Gr на титану са и без гентамицина за примену у медицини у виду коштаних имплантата.

Поље биоматеријала је у сталној потрази за потенцијалним решењима за развој нових побољшаних имплантационих материјала који би пружили снажну подршку, омогућили и олакшали процес остеоинтеграције уз истовремено смањење бола и ризика од инфекција након оперативних захвата. Различити композитни материјали су развијени у те сврхе, нарочито на пољу коштаних имплантата. Одличне особине титана, попут биокомпатибилности, високе отпорности на корозију и добрих механичких особина допринеле су да овај материјал нађе широку примену у изради коштаних и денталних имплантата [7]. Биоактивност и биокомпатибилност површине титанских имплантата се могу побољшати модификацијом његове површине. Одрживо решење за модификацију коштаних имплантата представља комерцијални HAP због своје сличности са структуром природне кости и могућности остваривања директних хемијских веза са околним ткивом [10,11]. HAP је крт и лоше приања за површину титана, те се стога углавном користи у форми композита, најчешће комбинацији са полимерима [16]. Идеални кандидат за ту сврху је хитозан – природни полимер који у комбинацији са HAP-ом доприноси побољшању адхезије, механичких и антибактеријских особина и представља потенцијални носач за локалну примену лекова или других антибактеријских агенаса [16,17]. У циљу побољшања механичких својстава композита HAP/полимер, биће испитан и утицај додатка графена као компоненте композитне превлаке.

На основу података из литературе познато је да електрофоретско таложење представља ефикасну електрохемијску методу за наношење биокерамичких, композитних превлака на металном супстрату [32]. Са аспекта примене и обраде лекова, ова метода представља адекватну методу јер омогућава таложење на собној температури [33]. Електрофоретско таложење композитних превлака ће се вршити при константном напону из претходно хомогенизованих и стабилизованих водених суспензија – HAP/CS, HAP/CS/Gr, HAP/CS/Gent и HAP/CS/Gr/Gent. Такође ће бити испитан утицај инкорпорације гентамицина на својства нових композитних превлака хидроксиапатита, хитозана и графена (HAP/CS/Gent и HAP/CS/Gr/Gent), које треба да буду нецитотоксичне, да поседују антибактеријску активност и да омогућавају ефикасно отпуштање антибиотика.

Литература:

- [1] Goodman S.B., Yao Z., Keeney M., Yang F.: *The Future of Biologic Coatings for Orthopaedic Implants*. Biomaterials, Vol 34, No 13, 2013, pp. 3174–83.
- [2] Tan L., Yu X., Wan P., Yang K.: *Biodegradable Materials for Bone Repairs: A Review*. Journal of Materials Science & Technology, Vol 29, No 6, 2013, pp. 503–13.
- [3] Navarro M., Michiardi A., Castaño O., Planell J.A.: *Biomaterials in orthopaedics*. Journal of The Royal Society Interface Vol 5, No 27, 2008, pp. 1137–58.
- [4] Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Ivanova A.A.: *Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis - A review*. Acta Biomaterialia, Vol 10, No 2, 2014, pp. 557–79.
- [5] Kohn J.: *New approaches to biomaterials design*, Nature Materials Vol 3, 2004, pp. 745–7.
- [6] Pramanik N., Mishra D., Banerjee I., Maiti T.K., Bhargava P., Pramanik P.: *Chemical Synthesis, Characterization, and Biocompatibility Study of Hydroxyapatite/Chitosan Phosphate Nanocomposite for*

- Bone Tissue Engineering Applications*. International Journal of Biomaterials, Article ID 512417, 2009, pp. 1–8.
- [7] Osman R.B., Swain M.V.: *A critical review of dental implant materials with an emphasis on titanium versus zirconia*. Materials (Basel), Vol 8, No 3, 2015, pp. 932–58.
- [8] Bose S., Tarafder S.: *Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: A review*. Acta Biomaterialia, Vol 8, No 4, 2012, pp. 1401–21.
- [9] Samavedi S., Whittington A.R., Goldstein A.S.: *Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: A review of properties and their influence on cell behavior*. Acta Biomaterialia, Vol 9, No 9, 2013, pp. 8037–45.
- [10] Kwok C.T., Wong P.K., Cheng F.T., Man H.C.: *Characterization and corrosion behavior of hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V fabricated by electrophoretic deposition*. Applied Surface Science, Vol 255, No 13–14, 2009, pp. 6736–44.
- [11] Lacefield W.R.: *Hydroxyapatite Coatings*. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol 523, No 1, 1988, pp. 72–80.
- [12] Chen Q., Liu Y., Yao Q.Q., Yu S.S., Zheng K., Pischetsrieder M., Boccaccini A.R.: *Multilayered bioactive composite coatings with drug delivery capability by electrophoretic deposition combined with layer-by-layer deposition*. Advanced Biomaterials and Devices in Medicine, Vol 1, 2014, pp. 18–27.
- [13] Zhong Z., Qin J., Ma J.: *Cellulose acetate/hydroxyapatite/chitosan coatings for improved corrosion resistance and bioactivity*. Materials Science and Engineering:C, Vol 49, No April, 2015, pp. 251–5.
- [14] Baker M.I., Walsh S.P., Schwartz Z., Boyan B.D.: *A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications*. Journal of Biomedical Materials Research - Part B: Applied Biomaterials, Vol 100 B, No 5, 2012, pp. 1451–7.
- [15] Ragu A., Senthilarasan K., Sakthivel P.: *Synthesis and Characterization of Nano Hydroxyapatite with Poly Vinyl Pyrrolidone Nano Composite for Bone Tissue Regeneration*. International Journal of Engineering Research and Applications, Vol 4, No 7, 2014, pp. 50–4.
- [16] Avcu E., Baştan F.E., Abdullah H.Z., Rehman M.A.U., Avcu Y., Boccaccini, A.R.: *Electrophoretic deposition of chitosan-based composite coatings for biomedical applications: A review*. Progress in Material Science, Vol 103, 2019, pp. 69–108.
- [17] Nikpour M.R., Rabiee S.M., Jahanshahi M.: *Synthesis and characterization of hydroxyapatite/chitosan nanocomposite materials for medical engineering applications*. Composite Part B: Engineering, Vol 43, No 4, 2012, pp. 1881–6.
- [18] Stankovich S., Dikin D.A., Dommett G.H.B., Kohlhaas K.M., Zimney E.J., Stach E.A., Piner R.D., Nguyen S.T., Ruoff R.S.: *Graphene-based composite materials*. Nature, Vol 442, No 7100, 2006, pp. 282–6.
- [19] Janković A., Eraković S., Mitrić M., Matić I.Z., Juranić Z.D., Tsui G.C.P., Tang C.Y., Mišković-Stanković V., Rhee K.Y., Park S.J.: *Bioactive hydroxyapatite/graphene composite coating and its corrosion stability in simulated body fluid*. Journal of Alloys and Compounds, Vol 624, No 5, 2015, pp. 148–57.
- [20] Liao C., Li Y., Tjong S.C.: *Graphene Nanomaterials: Synthesis, Biocompatibility, and Cytotoxicity*. International Journal of Molecular Science, Vol 19, No 11, 2018, pp. 3564–600.
- [21] Hanssen A.D.: *Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection*. Clinical Orthopaedics and Related Research, Vol 437, 2005, pp. 91–6.
- [22] Vester H., Wildemann B., Schmidmaier G., Stöckle U., Lucke M.: *Gentamycin delivered from a PDLLA coating of metallic implants: In vivo and in vitro characterisation for local prophylaxis of implant-related osteomyelitis*. Injury, Vol 41, No 10, 2010, pp. 1053–9.
- [23] Stigter M., Bezemer J., Groot K., Layrolle P.: *Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy*. Journal of Controlled Release Vol 99, No 1, 2004, pp. 127–37.
- [24] Song J., Chen Q., Zhang Y., Diba M., Kolwijck E., Shao J., Jansen J.A., Yang F., Boccaccini A.R., Leeuwenburgh S.C.G.: *Electrophoretic Deposition of Chitosan Coatings Modified with Gelatin Nanospheres to Tune the Release of Antibiotics*. ACS Applied Materials & Interfaces, Vol 8, No 22, 2016, 13785–92.
- [25] Antoci V., Adams C.S., Hickok N.J., Shapiro I.M., Parvizi J.: *Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro*. Clinical Orthopaedics and Related Research, Vol 462, 2007, pp. 200–6.
- [26] Patel K.D., Singh R.K., Lee E.J., Han C.M., Won J.E., Knowles J.C., Kim H.W.: *Tailoring solubility and drug release from electrophoretic deposited chitosan-gelatin films on titanium*. Surfaces & Coatings Technology, Vol 242, 2014, pp. 232–6.
- [27] Liu Y., Ji P., Lv H., Qin Y., Deng L.: *Gentamicin modified chitosan film with improved antibacterial property and cell biocompatibility*. International Journal of Biological Macromolecules, Vol 98, No May, 2017, pp. 550–6.

- [28] Pishbin F., Mouriño V., Flor S., Kreppel S., Salih V., Ryan M.P., Boccaccini A.R.: *Electrophoretic Deposition of Gentamicin-Loaded Bioactive Glass/Chitosan Composite Coatings for Orthopaedic Implants*. ACS Applied Materials & Interfaces, Vol 6, No 11, 2014, 8796–806.
- [29] Lucke M., Wildemann B., Sadoni S., Surke C., Schiller R., Stemberger A., Raschke M., Haas N.P., Schmidmaier G.: *Systemic versus local application of gentamicin in prophylaxis of implant-related osteomyelitis in a rat model*, Bone, Vol 36, No 5, 2005, pp. 770–778.
- [30] Yoshizawa S.: *Structural origins of gentamicin antibiotic action*. The EMBO Journal, Vol 17, No 22, 1998, pp. 6437–48.
- [31] Kadurugamuwa J.L., Clarke A.J., Beveridge T.J.: *Surface action of gentamicin on Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Bacteriology, Vol 175, No 18, 1993, pp. 5798–805.
- [32] Van der Biest O.O., Vandeperre L.J.: *Electrophoretic deposition of materials*. Annual Review of Materials Science, Vol 29, No 1, 1999, pp. 327–52.
- [33] Bakhshandeh S., Yavari S.A.: *Electrophoretic deposition: A versatile tool against biomaterial associated infections*. Journal of Materials Chemistry B, Vol 6, No 8, 2018, pp. 1128–48.

4. Научне методе истраживања

Композитне HAP/CS, HAP/CS/Gr, HAP/CS/Gent и HAP/CS/Gr/Gent превлаке биће таложене на титану, поступком електрофоретског таложења из водених суспензија, при различитим вредностима константног напона и при различитим временима таложења, у циљу испитивања утицаја параметара таложења на квалитет превлака и утврђивања оптималних услова таложења.

Физичко-хемијска својства добијених композитних превлака биће испитана следећим методама: рендгенска дифракциона анализа, инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом, Раманова спектроскопија, скенирајућа електронска микроскопија са енергетском дисперзионом спектроскопијом, рендгенска фотоелектронска спектроскопија и термогравиметријска анализа. Кинетика отпуштања гентамицина биће испитана у дејонизованој води на 37 °C, а концентрација отпуштеног гентамицина ће бити измерена методом течне хроматографије високих перформанси у спрези са масеном спектроскопијом. Биће испитивана и биолошка својства добијених композитних превлака у циљу испитивања њихове потенцијалне примене. Биолошка испитивања биће извршена испитивањем антибактеријске активности и цитотоксичности композитних превлака. Антибактеријска активност композитних превлака са и без гентамицина ће бити испитана праћењем кинетике антибактеријске активности у суспензији и агар-дифузионим тестом према бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* TL и *Escherichia coli* ATCC 25922. Биокомпатибилност добијених превлака биће процењена испитивањем цитотоксичности добијених превлака према ћелијским линијама хуманих (MRC-5) и мишијих (L929) фибробласта тестом искључења боје (DET), као и 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолијум-бромид (MTT) тестом. Биоактивност и корозиона стабилност електрофоретски исталожених композитних превлака биће испитиване у симулираној телесној течности на 37 °C током 28 дана методом спектроскопије електрохемијске импеданције и поларизационим мерењима.

5. Очекивани научни допринос

Научни допринос који се очекује као резултат предложене докторске дисертације је:

- припрема водених суспензија хидроксиапатита, хитозана и графена са и без додатка гентамицина из којих ће се вршити електрофоретско таложење превлака на титану;
- оптимизација методе електрофоретског таложења композитних превлака хидроксиапатита, хитозана и графена, са и без додатка гентамицина, у условима константног напона, тј. одређивање оптималних вредности напона и времена таложења превлака;

- детаљна физичко-хемијска карактеризација добијених композитних превлака;
- испитивање утицаја инкорпорације антибиотика гентамицина на својства добијених превлака ;
- испитивање кинетике отпуштања гентамицина из добијених композитних превлака у дејонизованој води;
- *in vitro* испитивања антибактеријске активности и цитотоксичности добијених композитних превлака како би се утврдила могућност њихове потенцијалне примене за коштане имплантате;
- испитивање биоактивности и корозионе стабилности добијених композитних превлака у симулираној телесној течности.

6. План истраживања и структура рада

Предмет ове докторске дисертације ће бити добијање и карактеризација нових антибактеријских, композитних превлака HAP/CS и HAP/CS/Gr на титану са и без гентамицина поступком електрофоретског таложења у једном кораку из водене суспензије.

Прво ће бити испитан утицај различитих параметара таложења (време и напон таложења) на квалитет превлаке, и биће извршена оптимизација процеса електрофоретског таложења. Затим ће бити испитана физичко-хемијска и биолошка својства добијених композитних превлака различитим експерименталним методама, као што је приказано у одељку 4. *Научне методе истраживања*. На овај начин ће бити испитана могућност потенцијалне примене добијених композитних превлака у медицини, као композитних превлака са антибактеријским потенцијалом за облагање коштаних имплантата.

Истраживање ће бити спроведено из више фаза које обухватају оптимизацију процеса електрофоретског таложења, електрофоретско таложење композитних превлака, затим њихову физичко-хемијску карактеризацију следећим методама: рендгенска дифракциона анализа, инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом, Раманова спектроскопија, скенирајућа електронска микроскопија са енергетском дисперзионом спектроскопијом, рендгенска фотоелектронска спектроскопија и термогравиметријска анализа.

Након тога биће *in vitro* испитивана кинетика отпуштања гентамицина под експерименталним условима који симулирају услове у телесном окружењу. Кинетика отпуштања гентамицина ће бити праћена методом течне хроматографије високих перформанси у спрези са масеном спектроскопијом. У циљу испитивања потенцијалне примене, биће спроведена и испитивања биолошких својстава добијених композитних превлака. Биолошка карактеризација добијених композитних превлака биће извршена одређивањем антибактеријске активности агар-дифузионом методом и праћењем кинетике антибактеријске активности у суспензији, као и испитивањем цитотоксичности DET и МТТ тестовима.

Током и након експерименталног рада на докторској дисертацији предвиђено је писање и објављивање научних радова. Кандидат ће приступити писању докторске дисертације након завршетка свих експеримената и објављивања добијених резултата у виду научних радова.

Предвиђено је да се ова докторска дисертација састоји од следећих поглавља: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература.

У **Уводу** ће бити образложени главни циљеви докторске дисертације, уз кратак осврт на теоријске основе на којима се базира предложена докторска тема. Овај део ће обухватити основна теоријска знања о биоматеријалима, и компонентама предложених композитних превлака за примену у медицини. Такође, биће споменут поступак електрофоретског таложења, као и о потенцијална примена композитних превлака за облагање коштаних имплантата.

У **Теоријском делу** ће бити извршена анализа претходних истраживања која се односе на следеће области:

- примена композитних превлака на титану у медицини за израду коштаних имплантата;
- детаљно образложење избора компонената биокерамичких композитних превлака – хидроксиапатита, хитозана и графена, уз посебан осврт на њихову примену у области биоматеријала и њихов утицај на својства композита;
- својства антибиотика гентамицина и његова примена у ортопедији; детаљан преглед литературе о механизмима антибактеријског дејства и цитотоксичности гентамицина;
- композитне превлаке које у свом саставу садрже хидроксиапатит и хитозан; преглед доступне литературе о њиховим својствима, синтези и примени;
- преглед доступне литературе о инкорпорацији графена и гентамицина у композитне превлаке хидроксиапатита и/или хитозана;
- механизам електрофоретског таложења композитних превлака;
- биоактивност превлака хидроксиапатита, хитозана и графена.

У **Експерименталном делу**, биће детаљно описане све фазе експерименталног рада током израде докторске дисертације, које обухватају опис:

- коришћењег материјала за добијање и карактеризацију композитних превлака, укључујући све хемикалије и реагенсе;
- поступка добијања стабилних, водених, суспензија хидроксиапатит/хитозан и хидроксиапатит/хитозан/графен, са и без додатка гентамицина;
- поступка припреме површине плочица титана за електрофоретско таложење;
- поступка електрофоретског таложења композитних превлака хидроксиапатит/хитозан и хидроксиапатит/хитозан/графен са и без гентамицина;
- свих метода коришћених за физичко-хемијску и биолошку карактеризацију; опрема и софтверски пакети коришћени током експерименталног рада и за обраду резултата.

У делу **Резултати и дискусија** ће бити приказана детаљна анализа и дискусија свих добијених резултата током израде докторске дисертације, која ће садржати:

- физичко-хемијску карактеризацију добијених композитних превлака HAP/CS и HAP/CS/Gr са и без гентамицина; структурну анализу композитних превлака методама инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом, Раманове спектроскопије, скенирајуће електронске микроскопије са енергетском дисперзионом спектроскопијом и рендгенске фотоелектронске спектроскопије, затим испитивање термичких својстава термогравиметријском анализом и испитивање биоактивности добијених превлака у симулираној телесној течности на 37 °C методом спектроскопије електрохемијске импедансе;
- испитивање кинетике отпуштања гентамицина у дејонизованој води на 37 °C из композитних превлака HAP/CS и HAP/CS/Gr са гентамицином методом течне хроматографије у спрези са масеном спектроскопијом;
- испитивање биолошких својстава добијених композитних превлака – испитивање антибактеријских својстава праћењем кинетике антибактеријске активности у суспензији и агар-дифузионом методом према бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* TL и *Escherichia coli* ATCC 25922 и испитивање цитотоксичности превлака DET и MTT тестовима, према ћелијским линијама MRC-5 и L929.

Поглавље **Закључак** ће садржати преглед добијених резултата и главне закључке и сазнања проистеклих из докторске дисертације. Биће истакнута иновативност добијених композитних превлака као и могућност њихове примене.

У поглављу **Литература**, биће представљен списак свих литературних навода који су цитирани у тексту докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изложених података о научноистраживачком раду кандидата, Комисија сматра да Милена Стевановић, мастер инжењер технологије, испуњава све неопходне услове за израду докторске дисертације са предложеном темом. На основу полазних хипотеза, предмета истраживања и очекиваног научног доприноса предложене теме докторске дисертације, под насловом ***Електрофоретске композитне превлаке хидроксиапатита, хитозана и графена на титану са и без додатка гентамицина***, Комисија је донела закључак да је предложена тема научно основана и да ће резултати овог рада представљати значајан допринос научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област Инжењерство материјала, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да кандидату Милени Стевановић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За ментора се предлаже др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

У Београду, 29. новембар 2019.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Маја Вукашиновић-Секулић, ванредни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Марија Ђошић, научни сарадник
Института за технологију нуклеарних и других
минералних сировина