

Образац 3.

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/393

(Број захтева)

Веће научних области техничких наука

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

19.01.2021.

(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:

**Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију
ткива**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Технолошко инжењерство

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

мр Марија (Ненад) Јовановић

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

Универзитет у Београду,

Фармацеутски факултет,Београд, Магистарске студије, Магистар фармације

3. Година завршетка претходног нивоа студија: 2015.

4. Година уписа на докторске студије: 2017.

5. Назив студијског програма докторских студија:

Инжењерство материјала

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: др Петар Ускоковић

Звање: Редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Milosevic M., Stojanovic D.B., Simic V., Grkovic M., Bjelovic M., Uskokovic P.S., Kojic M., *Preparation and modeling of three-layered PCL/PLGA/PCL fibrous scaffolds for prolonged drug release*, Scientific Reports, 10 (1), 2020, 11126.; IF 3,998; DOI: 10.1038/s41598-020-68117-9; ISSN: 2045-2322
2. 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
3. Milosevic M., Stojanovic D., Simic V., Milicevic B., Radisavljevic A., Uskokovic P., Kojic M., *A Computational Model for Drug Release from PLGA Implant*, Materials, 11, 2018, 2416.; IF 3.057; DOI: 10.3390/ma1122416; ISSN: 1996-1944;
4. Krstic M., Radojevic M., Stojanovic D., Radojevic V., Uskokovic P., Ibrić 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
5. 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

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф.дрПетарУскоковић

- 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 24.12.2020. 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 **Марије Јовановић**, број индекса 4010/2017, под називом: „**Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива**“.

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

За ментора се одређује др Петар Ускоковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, менторима, 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 Марије Н. Јовановић, магистра фармације за израду докторске дисертације

Одлуком 35/310 бр. од 05.11.2020. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Марије Н. Јовановић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Марија Н. Јовановић, рођ. Радојевић, магистар фармације, рођена је 28.12.1991. године у Београду. Основну школу и гимназију завршила је у Београду. Интегрисане академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, смер фармација, завршила је 2015. године са просечном оценом 8,57. Завршни рад под насловом „Формулација, израда и карактеризација нановлакна и оралних филмова“ одбранила је на Катедри за Фармацеутску технологију и козметологију са оценом 10. Стручни испит је положила октобра 2016. након обављеног приправничког стажа за фармацеуте.

Школске 2017/2018. год. уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету, смер Инжењерство материјала. Од новембра 2017. године ангажована је као докторанд на пројекту Министарства за науку и технолошког развоја Републике Србије ТР 34011 „Развој опреме и процеса добијања полимерних композитних материјала са унапред дефинисаним функционалним својствима“, у звању истраживач-приправник.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Марија Н. Јовановић, магистар фармације, у току досадашњег рада, показала је савесност и склоност ка научноистраживачком раду који је усмерила ка области процесирања и карактеризације биоматеријала за примену у фармацији и медицини.

У оквиру докторских студија положила све испите предвиђене студијским програмом са просечном оценом 9,83 и школске 2018/2019. године одбранила Завршни испит под називом „Мукоадхезивни филмови за букалну примену“ оценом 10, пред комисијом у саставу: др Петар Ускоковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета; др Радмила

Јанчић-Хајнеман, редовни професор Технолошко-металуршког факултета; др Ђорђе Јанаћковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета.

Списак положених испита на докторским студијама:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
Одабрана поглавља математичке анализе	10	5
Наука о материјалима и инжењерство материјала	10	6
Хемијска кинетика	8	5
Термодинамика чврстог стања	10	5
Инжењерство ткива	10	4
Структура и својства полимерних материјала	10	5
Биокомпозитни материјали	10	5
Синтеза, својства и примена биокерамичких материјала	10	4
Квантификација визуелних информација у испитивању материјала	10	5
Биохемијска кинетика	10	5
Хемија физиолошки активних једињења	10	5
Енглески језик	10	/
Завршни испит	10	30
Укупно	9,83	84

Списак објављених научних радове и саопштења:

Рад у врхунском међународном часопису (M21)

1. Krstić M., **Radojević M.**, Stojanović D.B., Radojević V., Uskoković P., Ibrić S., *Formulation and characterization of nanofibers and films with carvedilol prepared by electrospinning and solution casting method*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 101, 2017, pp. 160-166; DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.006; IF 3.466; ISSN: 0928-0987

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

1. Krstić M., **Radojević M.**, Stojanović D.B., Radojević V., Uskoković P., Ibrić S., *Formulation and characterization of nanofibers and films with carvedilol prepared by electrospinning and solution casting*, The Book of Abstracts of 11th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Belgrade, Serbia, September 2016, Arhiv za farmaciju, 2016; 66/Special Issue (PP57), p.191-192. ISSN: 2217-8767
2. **Radojević M.N.**, Cvijić S.V., Stojanović D.B., Ibrić S.R., Uskoković P.S., *In silico simulation of carvedilol absorption from oral films and nanofibers*, The twentieth annual conference YUCOMAT 2018, Herceg Novi, Programme and The Book of Abstracts, p. 136. ISBN 978-86-919111-3-3
3. Elmadani A.A., Radović I.M., **Radojević M.N.**, Petrović M.M., Stojanović D.B., Uskoković P.S., Radojević V.J., *Hybrid dental composites with improved mechanical properties*; The twentieth annual conference YUCOMAT 2018, Herceg Novi, Programme and The Book of Abstracts, p. 132. ISBN 978-86-919111-3-3

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

На основу досадашњег рада и показаних резултата током докторских студија и у оквиру рада на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, ТР 34011, Марија Н. Јовановић, магистар фармације, показала је способност самосталног планирања, креирања и реализације истраживања везаних за тему докторске дисертације, као и аналитичност и педантност при обради и дискусији резултата. До сада је објавила 1 рад у врхунском међународном часопису категорије М21 и била коаутор 3 саопштења са међународних скупова штампана у изводу. На основу приказаних активности и резултата комисија сматра да кандидат испуњава услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања ове тезе представља процесирање и карактеризација адхезивних филмова и имплантата на бази желатина.

У фармацији се адхезивни филмови могу применити за доставу активне супстанце преко букалне слузокоже и преко коже (трансдермално). Мукоадхезивни букални филмови могу да се користе и за локалну и за системску доставу активне супстанце. Предност је што се њиховом применом заобилази желудац чиме се избегава штетни утицај активне супстанце на гастричну мукозу, као и могућност разградње активне супстанце од стране желудачне киселине. Оралном применом долази до ефекта првог пролаза активне супстанце кроз јетру чиме се смањује њена биорасположивост. Букалном применом ово се превазилази тако што активна супстанца може директно да доспе у системску циркулацију. Овај фармацеутски облик је погодан за примену код деце, старијих особа, као и код особа које имају проблема са гутањем.

У инжењерству ткива биоматеријали, као носачи активних супстанци или ћелија, се користе да обезбеде добра механичка својства и стабилност тродимензионалне структуре новог ткива. Добијени имплантати доприносе реконструкцији, очувању или побољшању функције ткива. Микро- и макро-структуре имплантата имају велику важност услед прецизних захтева облика и морфологије чиме се обезбеђује прецизно уклапање на место имплантације. Композити са биополимерном матрицом налазе важну улогу у овој области. Правилним избором компонената (полимера и ојачања) могу се побољшати везивање, миграција и дистрибуција ћелија које учествују у процесу регенерације ткива. Захваљујући ресорбилности и механичком интегритету, имплантати су погодни за употребу у различитим областима хирургије као фиксатори за подршку срастања ткива без накнадне хируршке интервенције ради њиховог уклањања. Имплантати могу садржати инкапсулиране активне супстанце које побољшавају регенерацију, умањују болове или смањењују имунски одговор. И код букалних филмова и код имплантата, адхезија је важно својство за обезбеђивање функционалности у циљу одржавања способности стабилног везивања за ткива. Претерана адхезија може узроковати иритацију ткива, док недовољна адхезија може смањити терапеутску ефикасност активних супстанци.

Електропоређење је процес за производњу полимерних микро- и нано-vlakana која могу имати различите пречнике и најчешће су у форми нетканог материјала. Захваљујући веома малим пречницима и великим специфичним површинама, електропредена влакна налазе широку примену у нанокомпозитним материјалима, системима за контролисану доставу активних супстанци, као и у инжењерству ткива. Параметри који утичу на морфологију и пречник влакна се могу поделити у три групе: (i) процесни параметри - јачина електричног поља, растојање између спинера и колектора, проток полимерног раствора; (ii) параметри раствора – концентрација, вискозност, електрична проводљивост, површински напон, молекулска тежина полимера, испарљивост растварача; (iii) параметри окружења - температура и влажност.

3Д штампа представља методу адитивне технологије којом се додају слојеви материјала чиме се добијају прецизне структуре задате компјутерским моделом. Врсте 3Д штампе које се користе су: стереолитографија, фузиона депозиција, штампање фузијом праха, екструзиона штампа из пасте, инк-џет штампа и ласерска штампа. 3Д екструзија из пасте представља методу која не захтева високу температуру и UV третман, па је погодна за активне супстанце које су на то осетљиве. 3Д штампа материјала у којима доминира желатин често резултује нестабилним материјалима неједнаких структура по маси и текстури што доводи до неповољних механичких својстава. У циљу добијања хомогених материјала и структура, истраживања се фокусирају на развијање савремених тонера за штампу комбиновањем бленди полимера и развојем нових композита, као и модификацијама постојећих метода саме 3Д штампе. Параметри процеса штампе (проток пасте и брзина кретања дизне) и параметри формулације (вискозност, концентрација полимера, флуидност и употребљени растварач) могу значајно утицати на својства финалних производа.

По питању услова које морају да испуне носачи лекова, у смислу механичких својстава, деградабилности, биокомпатибилности са околним ткивом, као и интеракцијама са активним супстанцама, повољна својства желатина уз његову неимуногеност, адхезивност, приступачност и цену, чине га интересантним мултифункционалним материјалом или компонентом за примене у фармацији и инжењерству ткива.

Циљ истраживања у овој дисертацији је добијање адхезивних филмова и имплантата за доставу активне супстанце и регенерацију ткива применом метода 3Д штампе екструзијом из пасте и електропредења. Предвиђено је да се развије материјал и оптимизује процес који може да одговори захтевима и једне и друге примене. На тај начин би се обезбедили жељени профили ослобађања активне супстанце (тренутно, продужено, одложено), побољшана механичка својства, као и могућност персонализације терапије и третмана за пацијенте. Код избора метода добијања битно је да не мењају биокомпатибилна својства коришћених материјала, јер би и минималне промене могле ограничити ефекте клиничке примене филмова и имплантата. Желатин би се користио као полазни материјал због његових добрих карактеристика, првенствено због биокомпатибилности и адхезивности.

Код мукоадхезивних букалних филмова планирано је добијање вишеслојних филмова са усмереним ослобађањем активне супстанце (апсорпција кроз мукозу). Сваки појединачни слој би имао другачију функцију: адхезивни слој, слојеви са активном супстанцом и различитим профилима отпуштања, баријерни слој. У циљу постизања жељеног профила отпуштања ће се правити бленде желатина са поли(винил алкохол)-ом, (ПВА) и хидроксипропил метилцелулозом (ХПМЦ),). Ови полимери су изабрани јер су повољни за формирање филмова, као и због високе затезне чврстоће. Као баријерни слој ће се користити етилцелуза (ЕЦ). Као модел активна супстанца биће изабрана она која подлеже ефекту првог пролаза кроз јетру као што је бета блокатор пропранолол хидрохлорид. Његовом применом у облику букалних филмова биће повећана биорасположивост и последично смањена доза лека која је потребна за терапеутски ефекат.

Планирана је израда потенцијалних имплантата од биоматеријала на бази желатина и карактеризација механичких својстава, као и праћење отпуштања активних супстанци у биомимичним биореакторима који имитирају физиолошке услове у ткиву кости. У циљу побољшања механичких својстава правиће се бленда желатина са поливинилпиролидоном (ПВП) и ојачање у виду електропредених влакана (полиетиленоксид, ПЕО). ПВП поседује високу биокомпатибилност, вискоеластичност и погодан је за постизање контролисаног отпуштања. ПЕО поседује добру могућност формирања влакана, као и добру биокомпатибилност и механичка својства. Поред тога, потребно је и умрежавање. У литератури најзаступљенији агенс за умрежавање је глутаралдехид. Због његове лоше биокомпатибилности и цитотоксичности, испитаће се умрежавање генипином и лимунском киселином. Као активна супстанца користиће се бисфосфонат алендронска киселина која делује током неколико фаза растања прелома, а такође спречава ресорпцију костију и повећава њихову минерализацију.

На овај начин, биће развијен 3Д биотонер (енгл. *biomaterial ink*) за штампу жељених биоматеријала у одговарајућим облицима на основу праћења реолошких, структурних и механичких својстава (високост, порозност, модул еластичности, модул смицања, притисна чврстоћа, адхезивност).

У даљем тексту наведен је списак дела релевантне литературе.

1. Fonseca-Santos B., Chorilli M., *An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: state of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation*, Materials Science and Engineering C 86, 2018, 129–143.
2. Abruzzo A., Bigucci F., Cerchiara T., Cruciani F., Vitali B., Luppi B., *Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride*, Carbohydrate Polymers, 87, 1, 2012, 581–588
3. Bassi da Silva J., Barbosa de Souza Ferreira S., Valim Reis A., Thomas Cook M. and Luciano Bruschi M., *Assessing Mucoadhesion in Polymer Gels: The Effect of Method Type and Instrument Variables*, Polymers 10, 2018, 254
4. Mahdizadeh Barzoki Z., Emam-Djomeh Z., Mortazavian E., Akbar Mousavi Movahedi A., Rafiee-Tehrani M., *Formulation, in vitro evaluation and kinetic analysis of chitosan-gelatin bilayer muco-adhesive buccal patches of insulin nanoparticles*, Journal of Microencapsulation 33, 7, 2016, 613–624
5. Mansuri S., Kesharwani P., Jain K., R.K. Tekade, N.K. Jain, *Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system*, Reactive and Functional Polymers 100 (2016) 151–172
6. L. Zhang, J. Liu, X. Zheng, A. Zhang, X. Zhang, K. Tang, *Pullulan dialdehyde crosslinked gelatin hydrogels with high strength for biomedical applications*, Carbohydrate Polymers, 216, 2019, 45–53
7. Morales J.O., McConville J.T., *Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77, 2011, 187–199
8. Rohani Shirvan A., Bashari A., Hemmatinejad N., *New insight into the fabrication of smart mucoadhesive buccal patches as a novel controlled-drug delivery system*, European Polymer Journal 119, 2019, 541–550
9. Eleftheriadis G. K., Ritzoulis C., Bouropoulos N., Tzetzis D., Andreadis D. A., Boetker J., Rantanen J., Fatouros D.G., *Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 144, 2019, 180–192
10. Etxabide A., Long J., Guerrero P., Caba K., Seyfoddin A., *3D printed lactose-crosslinked gelatin scaffolds as a drug delivery system for dexamethasone*, European Polymer Journal 114, 2019, 90–97
11. Pan T., Song W., Cao X., Wang Y., *3D Bioplotting of Gelatin/Alginate Scaffolds for Tissue Engineering: Influence of Crosslinking Degree and Pore Architecture on Physicochemical Properties*, Journal of Materials Science & Technology 32, 2016, 889–900
12. Beg S., Almalki W.H., Malik A., Farhan M., Aatif M., Rahman Z., Alruwaili N. K., Alrobaian M., Tarique M., Rahman M., *3D printing for drug delivery and biomedical applications*, Drug Discovery Today Volume 00, Number 00, 2020
13. Durga Prasad Reddy R., Sharma V., *Additive manufacturing in drug delivery applications: A review*, International Journal of Pharmaceutics 589, 2020, 119820
14. Palo M., Kogermann K., Laidmäe I., Meos A., Preis M., Heinämäki J., Sandler N., *Development of Oromucosal Dosage Forms by Combining Electrospinning and Inkjet Printing*, Mol. Pharmaceutics 14, 2017, 808–820
15. Kim H., Hoon Yang G., Hyun Choi C., Suk Cho Y., Hyung Kim G., *Gelatin/PVA scaffolds fabricated using a 3D-printing process employed with a low-temperature plate for hard tissue regeneration: Fabrication and characterizations*, International Journal of Biological Macromolecules 120, 2018, 119–127

16. Nikolova M.P., Chavali M. S., *Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review*, Bioactive Materials 4, 2019, 271–292
17. Yang Y., Wang X., Lin X., Xie L., Ivone R., Shen J., Yang G., *A tunable extruded 3D printing platform using thermo-sensitive pastes*, International Journal of Pharmaceutics 583, 2020, 119360
18. Nadim A., Nouri Khorasani S., Kharaziha M., Mohammadreza Davoodi S., *Design and characterization of dexamethasone-loaded poly (glycerol sebacate)-poly caprolactone/gelatin scaffold by coaxial electro spinning for soft tissue engineering*, Materials Science and Engineering C 78, 2017, 47–58
19. Stratton S., Shelke N. B., Hoshino K., Rudraiah S., Kumbar S. G., *Bioactive polymeric scaffolds for tissue engineering*, Bioactive Materials 1, 2016, 93-108
20. Echave M.C., Sánchez P., Pedraz J.L., Orive G., *Progress of gelatin-based 3D approaches for bone regeneration*, Journal of Drug Delivery Science and Technology 42, 2017, 63-74
21. Sánchez P., Pedraz J.L., Orive G., *Biologically active and biomimetic dual gelatin scaffolds for tissue engineering*, International Journal of Biological Macromolecules 98, 2017, 486–494
22. Cui Y., Zhu T., Li D., Li Z., Leng Y., Ji X., Liu H., Wu D. and Ding J., *Bisphosphonate-Functionalized Scaffolds for Enhanced Bone Regeneration*, Advanced Healthcare Materials, 8, 2019, 1901073
23. Williams D., Thayer P., Martinez H., Gatenholm E., Khademhosseini A., *A perspective on the physical, mechanical and biological specifications of bioinks and the development of functional tissues in 3D bioprinting*, Bioprinting 9, 2018, 19–36
24. Ravanbakhsh H., Bao G., Luo Z., Mongeau L.G. and Zhang Y.S., *Composite Inks for Extrusion Printing of Biological and Biomedical Constructs*, ACS Biomaterials Science and Engineering 2020
25. Kazemi Z., Taghizadeh S.M., Keshavarz S.T., Lahootifard F., *Effect of composition on mechanical and physicochemical properties of mucoadhesive buccal films containing buprenorphine hydrochloride: From design of experiments to optimal formulation*, Journal of Drug Delivery Science and Technology 56, 2020, 101578
26. Theus A.S., Ning L., Hwang B., Gil C., Wombwell A., Mehta R. and Serpooshan V., *Bioprintability: Physiomechanical and Biological Requirements of Materials for 3D Bioprinting Processes*, Polymers 12, 2020, 2262
27. Szabó P., Daróczy T.B., Tóth G., Zelkó R., *In vitro and in silico investigation of electrospun terbinafine hydrochloride-loaded buccal nanofibrous sheets*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 131, 2016, 156–159
28. Bouzo B.L., Calvelo M., Martin-Pastor M., Garcia-Fandino R. and Fuente M., *In Vitro-in Silico Modelling Approach to Rationally Design Simple and Versatile Drug Delivery Systems*, Journal of Physical Chemistry B 124, 28, 2020, 5788–5800

3. Полазне хипотезе

У оквиру ове дисертације испитиваће се могућности добијања букалних филмова и имплантата на бази желатина применом метода процесирања као што су 3Д штампа и електропоређење.

Применом чистог желатина првенствено се добијају носачи који тренутно отпуштају активне супстанце. Прва хипотеза је да желатин у садејству са другим материјалима, и услед своје процесабилности, може бити погодна база за добијање адхезивних филмова и имплантата са израженим мултифункционалним својствима за примене у фармацији и инжењерству ткива. Избором метода добијања и процесних параметара може се утицати на динамику отпуштања активне супстанце. За добијање жељеног профила отпуштања пропранолол хидрохлорида из букалних филмова желатину се додају други полимери (ПВА, ХПМЦ). Профили отпуштања биће праћени *in vitro* при физиолошки-релевантним условима.

При добијању имплантата, поред оптималне динамике отпуштања алендронске киселине, неопходно је постизање одговарајуће порозности и повољних механичких својстава. Предвиђено је да се то оствари блендом желатина са ПВП-ом и уградњом ПЕО влакана као и умрежавањем матрице. Током испитивања процеса умрежавања извршиће се поређење глутаралдехида као контролног теста са генипином који је далеко мање цитотоксичан, и лимунском киселином, као валидном зеленом алтернативом за умрежавање желатинских биоматеријала.

Друга хипотеза полази од потенцијала методе 3Д штампе екструзијом из пасте, за формирање сложеније архитектуре материјала на бази желатина. Предност ове методе је у могућностима добијања унапред дефинисаних и на малој скали-просторно комплекснијих структура, што у садејству са прецизним скенирањем ткивних материјала може водити ка персонализованим филмовима и имплантатима. Као доказ концепта у оквиру тезе биће процесирани вишеслојни филмови са усмереним ослобађањем активне супстанце (адхезивни слој – желатин, слој са пропранолол хидрохлоридом - бленда на бази желатина, баријерни слој – етилцелулоза, ЕЦ). Код имплантата предвиђена је синтеза биотонера (енгл. *biomaterial ink*) уз избор оптималног односа полимера и удела влакана који показују најповољније могућности формирања отисака (енгл. *printability*). У оквиру истраживачких активности које имају за циљ доказивање ове хипотезе пратиће се реолошка, механичка и структурна својства добијених филмова и имплантата, као и профили отпуштања активне супстанце.

Трећа хипотеза разматра могућност комбиновања 3Д штампе са методом електропредења у циљу процесирања мултифункционалних структура са наизменичним електропреденим и 3Д штампаним слојевима. На тај начин би се постигли различити профили отпуштања који одговарају захтевима прописане терапије. Друга могућност примене ове две методе је уграђивање електропредених влакана у тонере за 3Д штампу. Улога имплантата је да имитира структуру екстрацелуларног матрикса (ЕЦМ). Ред величина штампаних материјала налази се у опсегу од неколико микрометара, док прецизна имитација ЕЦМ захтева финију контролу структуре процесираних материјала. Претпоставка је да ће инкорпорација електропредених нановлакна у 3Д тонере дати нано-структуриране материјале који су ближи структурама ЕЦМ.

4. Научне методе истраживања

У оквиру експерименталног дела за процесирање филмова и имплантата користиће се методе 3Д штампе екструзијом из пасте и електропредења. Карактеризација полазних компонената и финалних материјала биће извршена у циљу проналажења оптималних услова процесирања на њихова мултифункционална својства. Инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier transform-infrared spectroscopy, FTIR*) послужиће за анализу остварених интеракција између компоненти током процесирања. Морфологија добијених филмова и имплантата ће се испитивати скенирајућом електронском микроскопијом (енгл. *Scanning electron microscopy, SEM*). Термичка својства материјала ће се пратити диференцијалном скенирајућом калориметријом (енгл. *Differential scanning calorimetry, DSC*). Одређивање садржаја и *in vitro* профили отпуштања активне супстанце пратиће се UV/видљивом-спектроскопијом (енгл. *Ultraviolet-visible spectroscopy, UV-Vis*). Добијени *in vitro* профили отпуштања активне супстанце ће се затим користити као улазни параметри за *in silico* модел апсорпције активне супстанце у организму коришћењем *GastroPlus™* софтвера. Испитивање механичких својстава ће се спровести на анализатору текстуре испитивањем затезања, микроиндентацијом, испитивањем тврдоће и вискоеластичних својстава. Предвиђено је и испитивање у комбинацији са динамичко-механичком анализом (енгл. *Dynamic Mechanical Analysis, DMA*) уз упоређивање статичких и динамичких својстава. Реолошка својства биће праћена динамичко-механичком термалном анализом (енгл. *Dynamic Mechanical Thermal Analysis, DMTA*) у смицајном моду.

Адхезивност представља врло важно својство и за букалне филмове и за имплантате тако да ће се овим испитивањима посветити посебна пажња. Адхезивност добијених филмова и имплантата ће бити испитана такође помоћу анализатора текстуре, користећи муцин или одговарајуће ткиво као супstrate за имитирање *in vivo* окружења.

5. Очекивани научни допринос

По завршетку планираних истраживања очекује се следећи научни допринос:

- биће развијени материјали за 3Д штампу на бази желатина за добијање букалних филмова и имплантата који ће обезбедити одговарајуће профиле отпуштања модел активне супстанце;
- дефинисаће се процесни параметри добијања вишеслојних букалних филмова штампањем слоја по слој (адхезивни слој, слој са пропранолол хидрохлоридом, баријерни слој) и имплантата уградњом влакана у матрицу желатина и ПВП-а;
- биће развијена комбинована метода 3Д штампе и електропоређења за добијање букалних филмова са дефинисаним профилем отпуштања активне супстанце, као и имплантата са дефинисаном структуром на нано-нивоу инкорпорирањем слојева електропоређених полимерних (ПЕО) влакана
- утврдиће се утицај избора полимера и начина умрежавања на профиле отпуштања активне супстанце, као и на њену стабилност;
- биће успостављена корелација између услова добијања филмова и имплантата и њихових структурних, морфолошких, адхезивних и механичких својстава;

6. План истраживања и структура рада

У току истраживања биће урађено следеће:

- након карактеризације чистог желатина, извршиће се избор полимера који ће се користити заједно са желатином за добијање букалних филмова методама 3Д штампе и електропоређења. За добијање имплантата извршиће се избор како полимера тако и осталих компонената (честица или влакана, агенса за умрежавање) како би се обезбедила оптимална порозност и боља механичка својства;
- извршиће се инкорпорација модел активне супстанце у букалне филмове и имплантате и пратиће се профил отпуштања при физиолошким условима
- оптимизоваће се процесни параметри 3Д штампе и електропоређења за добијање букалних филмова и имплантата одређених задатих карактеристика;
- испитаће се структурна, морфолошка, физичко-механичка и адхезивна својства добијених букалних филмова и имплантата

Предвиђа се да ће докторска дисертација имати следећа поглавља: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература. У поглављу Увод биће дефинисани главни циљеви дисертације, предмет истраживања и допринос дисертације. У оквиру Теоријског дела докторске дисертације детаљним прегледом литературе биће сумирана досадашња истраживања у области биоматеријала, примене методе 3Д штампе и електропоређења за добијање адхезивних филмова и имплантата, као и њихова примена у области фармације и медицине. У оквиру Експерименталног дела, описаће се процесирање узорака и методе карактеризације полазних и добијених материјала који су коришћени у току рада. У поглављу Резултати и дискусија, биће приказани и анализирани резултати експерименталних истраживања. Такође, на основу ових резултата биће дискутована повезаност избора и процесирања материјала са постигнутим профилима отпуштања и адхезивним својствима. Добијени резултати ће такође бити критички анализирани и дискутовани у односу на резултате објављене у литератури. У поглављу Закључак биће сумирани сви добијени резултати на основу изведених истраживања. У поглављу Литература

биће наведена референтна литература за теоријски, експериментални део и дискусију, као и публикације проистекле из ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изнетих података, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације Марије Н. Јовановић, магистра фармације, под насловом: „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“ научно заснована. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужа научна област инжењерство материјала, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да кандидаткињи Марији Н. Јовановић одобри израду докторске дисертације под наведеним насловом. За ментора се предлаже др Петар Ускоковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

У Београду, 15.12.2020. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Петар Ускоковић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Светлана Ибрић, редовни професор
Универзитета у Београду, Фармацеутски факултет

.....
Др Бојана Обрадовић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Душица Стојановић, виши научни сарадник
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Милош Петровић, доцент
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет