

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о урађеној докторској дисертацији кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације

Одлуком бр. 2026-35/531 од 24. септембра 2026. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације, под насловом „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“.

После прегледа достављене дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом, Комисија је сачинила следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Школске 2017/2018. године кандидат Марија Н. Јовановић је уписала докторске академске студије на Универзитету у Београду, Технолошко-металуршки факултет, студијски програм Инжењерство материјала.

12. октобра 2020. године кандидат Марија Н. Јовановић је предложила тему докторске дисертације под називом: „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“.

5. новембра 2020. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду донета је одлука (бр. 2020-35/310 од 5. новембра 2020.) о именовању чланова Комисије за оцену научне заснованости теме кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације под насловом: „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“ у саставу: др Петар Ускоковић, редовни професор, Технолошко-металуршки факултет; др Светлана Ибрић, редовни професор, Фармацеутски факултет; др Бојана Обрадовић, редовни професор, Технолошко-металуршки факултет; др Душица Стојановић, научни саветник, Технолошко-металуршки факултет и др Милош Петровић, ванредни професор Технолошко-металуршки факултет.

24. децембра 2020. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду донета је одлука о прихватању теме докторске дисертације под насловом „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“, а за ментора је именован др Петар Ускоковић - одлука бр. 2025-35/393 од 24. децембра 2020.

28. јануара 2021. године Веће научних области техничких наука доноси одлуку (бр. 61206-254/2-21 од 28. јануара 2021.) по којој даје сагласност на предлог теме „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“ кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације.

24. септембра 2026. године на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је одлука (бр. 2026-35/531. од 24. септембра 2026.) о именовању

чланова Комисије за оцену докторске дисертације Марије Н. Јовановић, магистра фармације, под насловом: „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“ у саставу: др Светлана Ибрић, редовни професор, Фармацеутски факултет; др Бојана Обрадовић, редовни професор, Технолошко-металуршки факултет; др Душица Стојановић, научни саветник, Технолошко-металуршки факултет и др Милош Петровић, ванредни професор Технолошко-металуршки факултет.

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду, члана 76. Статута Универзитета у Београду Технолошко-металуршког факултета и захтева студента, одобрено је продужење рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма. Школске 2023/2024. године Марија Н. Јовановић је била у статусу мировања због породичног одсуства.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство и ужој научној области Инжењерство материјала, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. Ментор, др Петар Ускоковић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, ужо научна област Инжењерство материјала, је на основу досадашњих објављених радова и искустава компетентан да руководи израдом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Марија Н. Јовановић, рођ. Радојевић, магистар фармације, рођена је 28. децембра 1991. године у Београду. Основну школу и гимназију завршила је у Београду. Интегрисане академске студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, студијски програм 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 за добијање лиценце Фармацеутске коморе Србије положила је октобра 2016. године након обављеног приправничког стажа за фармацеуте у Здравственој установи „Романија“, Апотека Београд и Клиничко болничком центру Звездара у Београду.

Докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, уписала је школске 2017/2018. године на студијском програму Инжењерство материјала, под менторством проф. др Петра Ускоковића. У оквиру докторских академских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом са просечном оценом 9,83 и школске 2018/2019. године одбранила је завршни испит под називом „Мукоадхезивни филмови за букалну примену“ са оценом 10. У периоду од новембра 2017. године до децембра 2019. године била је ангажована као докторанд на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије ТР 34011 „Развој опреме и процеса добијања полимерних композитних материјала са унапред дефинисаним функционалним својствима“. Запослена је на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, најпре као истраживач-приправник, а потом као истраживач-сарадник.

Марија Н. Јовановић је аутор 8 радова објављених у међународним научним часописима, 2 рада објављених у националним научним часописима и 9 саопштења на међународним конференцијама.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације, писана је на српском језику и обухвата укупно 118 страна и 200 навода референтне литературе.

Дисертација има интегрисани карактер, јер обједињује четири објављена научна рада који заједно чине јединствену целину у оквиру тематике развоја мултифункционалних адхезивних филмова на бази желатина.

Дисертација садржи следећа поглавља: Резиме (на српском и енглеском језику), Увод, Теоријски део (Биоматеријали; Желатин; Букални филмови; Пропанолол хидрохлорид; Имплантати за доставу активне супстанце и регенерацију ткива; Натријум алендронат трихидрат; 3Д штампа и примена 3Д штампе у процесирању букалних филмова и имплантата за доставу активне супстанце и Циљ истраживања), Научни радови произашли из докторске дисертације, Дискусија, Закључак и Литература. На крају дисертације се налази Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије рада и Изјава о коришћењу. Наведена докторска дисертација по свом облику и садржају испуњава прописе и стандарде за докторске дисертације које се бране на Универзитету у Београду.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У уводном делу докторске дисертације дефинисани су предмет и циљ истраживања. Предмет рада обухвата развој, процесирање и карактеризацију адхезивних филмова на бази желатина за примену у савременим системима за доставу активних супстанци (лекова) и регенерацију коштаног ткива. Циљ ове докторске дисертације био је развој мултифункционалног адхезивног материјала који се уз одређену модификацију може користити и као букални филм и као имплантат за доставу активне супстанце за регенерацију коштаног ткива. Наглашено је да дисертација има интегрисани карактер, јер обједињује четири већ објављена научна рада који представљају међусобно повезане целине истог истраживачког правца.

У теоријском делу дат је преглед и класификација биоматеријала који налазе примену у биомедицини. Посебна пажња је посвећена желатину као природном полимеру са добром биокомпатибилношћу, адхезивним својствима, доступношћу и ниском ценом. У следећем поглављу приказана су својства букалних филмова, иновативне формулације система за доставу активне супстанце, као и методе њиховог процесирања. Модел активне супстанце за букалне филмове у овом истраживању је био пропанолол хидрохлорид (ПРХ) чија су својства и карактеристике такође приказане у овом делу докторске дисертације. Такође је дат и преглед својстава, примене и метода процесирања за други систем за доставу активне супстанце односно имплантат за регенерацију ткива. Активна супстанца натријум алендронат трихидрат (АЛН), који се користи у третману остеопорозе, представљен је као кандидат за примену у имплантату за регенерацију коштаног ткива. У оквиру поглавља посвећеног 3Д штампи приказана је систематизација и опис различитих метода са посебним освртом на методу екструзије получврстих материјала. Изведен је преглед литературе и примене 3Д штампе у процесирању мукоадхезивних букалних филмова и имплантата за доставу активне супстанце и регенерацију коштаног ткива. Ово поглавље садржи 6 слика и 2 табеле. У поглављу Циљ истраживања су представљене хипотезе, постављени циљеви и план рада истраживања.

У поглављу Научни радови произашли из докторске дисертације приказани су резултати истраживања кроз 4 објављена научна рада, са укупно 39 слика и 16 табела.

У првом раду је извршен избор врсте желатина који одговара одабраној активној супстанци ради добијања оптималног профила ослобађања и физичко-механичких својстава финалног филма. Добијени су букални филмови на бази желатина А, који се добија киселом хидролизом колагена, и желатина Б, који се добија базном хидролизом колагена, са ПРХ методом изливања из раствора и изведена је упоредна анализа морфологије, физичко-хемијских, механичких и мукоадхезивних својстава. Установљено је да желатин А гради са ПРХ физичку смешу и показује боља механичка својства и брже ослобађање ПРХ. Са друге стране желатин Б је са ПРХ градио полиелектролитски комплекс што је за последицу имало спорије ослобађање ПРХ и слабија механичка својства од букалног филма желатина А са ПРХ. На основу резултата *in vitro* испитивања ослобађања урађена је физиолошки заснована *in silico* симулација за предвиђање апсорпције активне супстанце из букалних филмова, односно предвиђање апсорпције ПРХ и диспозиције у организму. Резултати су показали да доза лека може значајно да се смањи применом добијених букалних филмова, јер је степен

апсорпције ПРХ из букалног филма са дозом од 30 mg у истом опсегу као и из оралне таблете са дозом од 80 mg ПРХ.

У другом раду је оптимизован састав бленде желатина А и синтетичких полимера поливинилпиролидона (ПВП) и поливинил алкохола (ПВА) за 3Д штампу букалних филмова са ПРХ. Изведена је 3Д штампа екструзијом получврстих материјала у две серије узорака применом различитих бленди полимера: желатин А-ПВП и желатин А-ПВА уз додатак глицерола и са инкорпорираним ПРХ (серије ГАГ-ПВП-ПРХ и ГАГ-ПВА-ПРХ, редом). Испитиван је утицај састава на структуру, физичко-механичка и мукоадхезивна својства, као и на профиле ослобађања ПРХ из добијених букалних филмова. За праћење профила ослобађања и одређивања кинетике ослобађања ПРХ примењени су кинетички модели. *In silico* симулацијом изведено је предвиђање биодоступности добијених филмова и њихове погодности за пацијенте. Филмови ГАГ-ПВП-ПРХ су показали боља механичка и мукоадхезивна својства, као и профил продуженог ослобађања ПРХ у односу на филмове ГАГ-ПВА-ПРХ. Добијени резултат је последица формирања водоничних веза између желатина и ПВП, веће густине умрежавања и разлике у поларности молекула желатина А и ПВП. Сprovedена *in silico* симулација показала је да се исти терапеутски ефекат може постићи са добијеним букалним филмовима са два пута мањом дозом ПРХ у односу на оралне таблете. Такође је омогућена и смањена учестаност дозирања што је врло повољно за пацијенте.

У трећем раду, након избора бленде желатин А-глицерол-ПВП (ГАГ-ПВП) за добијање имплантата за регенерацију ткива, испитиван је утицај агенса за умрежавање, генипина (ГЕН), на физичко-механичка својства, биодеградабилност и цитотоксичност 3Д штампаних имплантата. Имплантати су добијени 3Д штампом екструзијом получврстих материјала са директном инкорпорацијом генипина у мастило за 3Д штампу, у две серије: са 0,5 mas.% и 1 mas.% генипина. Иновативни приступ у овом раду је да је генипин био саставна компонента мастила за штампу, док се у, до тада објављеним истраживањима, умрежавање изводило потапањем узорка у раствор генипина. Показано је да умрежавање генипином поправља термичка својства желатина, а већи садржај генипина (1 mas.%) доводи до израженог повећања крутости полимерних ланаца. Испитивањем механичких својстава затезањем и микроиндентацијом и анализом добијених резултата повезаних са структуром имплантата, показано је да умрежавање генипином побољшава механичка својства имплантата као што су затезна чврстоћа, модул еластичности, тврдоћа и редуковани модул еластичности у односу на неумрежену структуру. Повећање садржаја генипина доводи до даљег пораста свих испитиваних параметара, као и до повећања жилавости. Испитивање цитотоксичности (према стандарду ИСО 10993-5) неумреженог и умреженог имплантата применом директног и индиректног теста је у оба случаја показало одсуство токсичних ефеката на ћелије. Узимајући у обзир све резултате приказане у овом раду, може се закључити да су добијене умрежене структуре које показују добра механичка својства, биодеградабилност и нису цитотоксичне, а такође имају потенцијал за уградњу активне супстанце ради подстицања регенерације коштаног ткива.

У четвртном раду су публиковани резултати развоја имплантата са инкорпорираном одабраном активном супстанцом бисфосфонатом натиријум алендронат трихидратом (АЛН), ради постизања контролисаног ослобађања у лечењу остеопорозе и за регенерацију коштаног ткива. Добијени су 3Д штампани имплантати применом мастила ГАГ-ПВП при чему су инкорпорирани и АЛН и генипин (ГЕН). Карактеризација неумрежених и умрежених структура са садржаним АЛН је показала да није дошло до хемијске интеракције између АЛН и ГЕН, а потврђена је и аморфна структура АЛН у имплантату, што је погодно за ефикасније ослобађање АЛН. Испитивања механичких својстава су показала да присуство АЛН смањује затезну чврстоћу, модул еластичности и тврдоћу у односу на чист ГАГ-ПВП, док се умрежавањем генипином овај ефекат поништава, па имплантат ГАГ-ПВП-ГЕН-АЛН има највеће вредности затезне чврстоће, модула еластичности и тврдоће односно показао је најбоља механичка својства. Резултати *in vitro* теста показали су да умрежени имплантат омогућава значајно продужено ослобађање АЛН у односу на неумрежени. Испитивања биоразградивости су потврдила да АЛН повећава хидрофилност система и убрзава деградацију, док умрежавањем генипином стабилизује структуру имплантата и успорава процесе бубрења и разградње. Оба имплантата су показала биокompatibilност односно одсуство цитотоксичних ефеката у културама ћелија L929 у монослоју, како у директном, тако и у индиректном тесту. На основу изнетих резултата може се рећи да је имплантат ГАГ-ПВП-ГЕН-АЛН потпуно оптимизован, са

добрим механичким својствима, повољном кинетиком ослобађања, уз одсуство цитотоксичности, и да је спреман за даља испитивања у претклиничким и клиничким истраживањима.

Централни део дисертације представља обједињена дискусија резултата, која интегрише резултате из четири објављена рада. Дискусија је организована у два правца: развој букалних филмова за ослобађање ПРХ и развој имплантата за ослобађање АЛН и регенерацију коштаног ткива. У првом делу је развијен процес добијања букалних филмова уз избор одговарајућег типа желатина за ослобађање ПРХ. Затим је изабран и синтетички полимер за бленду са желатином А за оптималан састав мастила за 3Д штампу екструзијом получврстих материјала и добијање букалних филмова са жељеним профилем ослобађања ПРХ уз повољна механичка и мукоадхезивна својства. У другом делу посвећеном развоју имплантата за ослобађање АЛН оптимизован је садржај генипина као средства за умрежавање ради постизања оптималних механичких својстава која одговарају својствима коштаног ткива, тачније трабекуларне кости. Такође је оптимизован и садржај АЛН са циљем добијања имплантата без цитотоксичног ефекта. Захваљујући синергијском ефекту генипина и АЛН развијен је биоразградиви имплантат за третман остеопорозе и регенерацију коштаног ткива са продуженим ослобађањем активне супстанце и без цитотоксичности.

У закључку су сумирани најважнији резултати и истакнут је њихов научни значај и применљивост. Као главни резултат, развијен је адхезивни мултифункционални материјал који је погодан за израду мукоадхезивних букалних филмова и имплантата за третман коштаног ткива. Поглавље Литература обухвата 200 библиографских навода који покривају све релевантне аспекте истраживања. Након тога следе Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије рада, Изјава о коришћењу.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Мукоадхезивни букални филмови представљају иновативну формулацију за доставу лекова кроз букалну слузокожу (мукозу). Њихова примена омогућава брзу апсорпцију активних супстанци, захваљујући доброј васкуларизацији букалне слузокоже, при чему се заобилази гастроинтестинални тракт и смањује могућност разградње активне супстанце у дигестивном систему, као и метаболизам првог проласка кроз јетру (енгл. *first-pass metabolism*). Тиме се може значајно повећати системска биорасположивост активних супстанци (лекова) које се иначе брзо разграђују приликом оралне примене. Кључна својства која се захтевају од букалних филмова су мукоадхезија, одговарајућа механичка својства, степен бубрења, брзина разградње/растварања и контролисан профил ослобађања активне супстанце. Мукоадхезија, односно способност филма да оствари и одржи контакт са муцином и букалном слузокожом, омогућава продужено задржавање филма на месту примене и ефикасније ослобађање активне супстанце.

Последњих година научна заједница све више препознаје важност уважавања потреба, мишљења и искустава самих пацијената у процесу развоја лекова, што је довело до појаве термина „усмереност на пацијента“ (енгл. *patient-centricity*). Овај термин означава приступ у коме се потребе, могућности и искуства пацијената узимају у обзир током развоја лекова и фармацеутских облика. Овај приступ подразумева развој формулација које нису само ефикасне, већ и једноставне за примену, прихватљиве и прилагођене пацијенту. Савремена литература указује на убрзан развој мукоадхезивних букалних филмова с циљем побољшања њихових кључних својстава и контролисаног отпуштања активне супстанце. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације у потпуности прате ове трендове: изабран је полимер односно бленда полимера и оптимизован је процес добијања филмова који омогућавају жељени терапијски ефекат, добру мукоадхезивност, механичка својства и контролисани профил отпуштања. Оригиналност ове дисертације се огледа у дизајнирању мукоадхезивних филмова избором одговарајућих полимера и применом 3Д штампе екструзијом получврстих материјала, чиме су добијени букални филмови одређене морфологије без потребе за накнадном обрадом. Посебна предност 3Д штампе је могућност персонализације терапије, и боље прилагођавање потребама пацијента. Примена физиолошки заснованог *in silico* модела за предвиђање апсорпције активне супстанце показала је да добијени букални филмови имају предност у односу на конвенционалне оралне таблете. Уопштено, *in silico* симулације представљају савремену и

ефикасну алатку за анализу, развој и оптимизацију фармацеутских производа, јер омогућавају брже истраживање уз истовремено смањење потребе за ризичним експериментима на животињама и људима.

Осим примене у облику букалних филмова, показано је да мултифункционални материјал развијен у оквиру ове дисертације има потенцијал и за примену као имплантат за регенерацију коштаног ткива. Овакви имплантати представљају савремену алтернативу класичним графтовима у регенеративној медицини, јер поред структурне подршке могу омогућити и локализовано, контролисано ослобађање активних супстанци. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације била су усмерена на развој имплантата за третман остеопорозе и регенерацију коштаног ткива, при чему је оптимизован процес 3Д штампе имплантата уз иновативну методу директне инкорпорације средства за умрежавање (генипина) и активне супстанце АЛН. Умрежавањем полимера постигнуто је значајно продужено време ослобађања АЛН, без наглог почетног отпуштања, што омогућава леку да испољи пуни биолошки ефекат. Поред тога, први пут је у чврстој фази испитна и оптимизована концентрација АЛН од 0,5 мас.%, при чему није уочена цитотоксичност. Ова истраживања су у потпуности у складу са савременим трендовима у развоју система за контролисану доставу лекова и дизајну напредних имплантата за регенерацију коштаног ткива.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У дисертацији је коришћена обимна и релевантна литература која обухвата најновије изворе из области развоја букалних филмова и имплантата за доставу активне супстанце. Цитирано је 200 литературних навода који се односе на ову проблематику, при чему треба напоменути да се у оквиру овог броја налазе и референце које су цитирале публиковане резултате из ове дисертације. Литературни преглед је организован по темама које су обрађене у оквиру докторске дисертације: структура и својства букалних филмова, савремене методе процесирања, као и својства и примена активних супстанци ПРХ и АЛН. Такође је приказана литература о структури, морфологији и дејству имплантата за регенерацију ткива, 3Д штампи и примени у области букалних филмова и имплантата, као и компаративна анализа постигнутих механичких својстава ових система.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

У оквиру ове докторске дисертације, у свим фазама истраживања примењене су савремене методе за карактеризацију полазних компоненти, као и добијених филмова и имплантата. Могућност хемијског везивања, потврда умрежавања и очувања инкорпорираних активних супстанци праћени су инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier transform-infrared spectroscopy, FTIR*). Морфологија добијених структура испитивана је скенирајућом електронском микроскопијом са емисијом поља (енгл. *field emission scanning electron microscopy, FESEM*). Термичка својства материјала су праћена диференцијалном скенирајућом калориметријом (енгл. *Differential scanning calorimetry, DSC*). Механичка својства су одређена механичким испитивањем: затезањем, микроиндентацијом и утврђивањем својстава мукоадхезије. Такође су анализирани профили отпуштања *in vitro* и на основу добијених експерименталних резултата одређена је кинетика ослобађања активних супстанци применом кинетичких модела нултог и првог реда, као и Хигучијевог и Корсмејер-Пепасовог модела. Примењена је физиолошки заснована *in silico* симулација за предвиђање апсорпције активне супстанце из букалних филмова. *In vitro* цитотоксичност добијених имплантата испитивана је према стандарду ИСО 10993-5.

3.4. Применљивост остварених резултата

Остварени резултати имају јасну применљивост у области букалних филмова и имплантата за доставу активне супстанце. Развијен је оптимизован процес 3Д штампе букалних филмова са јасно дефинисаним физичко-механичким и мукоадхезивним својствима и контролисаним профилима отпуштања. *In silico* симулација је показала да је биорасположивост у овим филмовима значајно већа од таблета ПРХ које тренутно отпуштају овај лек. У другом делу истраживања, развијен је и оптимизован биоразградив, нетоксичан имплантат за могући третман остеопорозе, са механичким својствима које одговарају својствима трабекуларне кости и контролисаном кинетиком ослобађања

АЛН. Тиме су испуњени услови за даље фазе претклиничких и клиничких испитивања ове формулације уз потенцијал примене овог фармацеутског облика у пракси.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Из дисертације и приложених радова јасно се види да Марија Н. Јовановић поседује способности за самостално планирање и реализацију експерименталног истраживања: дефинисање хипотеза, избор материјала и параметара, извођење експеримената, примену савремених метода карактеризације и анализу и интерпретацију резултата. Кандидаткиња је показала висок ниво компетентности у обради и критичкој анализи података, као и способност за конципирање и писање научних радова, што потврђују четири публикације у врхунским међународним часописима. Ови радови представљају јасну верификацију њене самосталности и научне зрелости.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Научни доприноси дисертације могу се сумирати кроз следеће резултате:

- развијен је мултифункционални адхезивни материјал на бази желатина који се погодним модификацијама уз савремене методе процесирања може користити у различитим системима за доставу активних супстанци;
- оптимизовани су параметри 3Д штампе екструзијом получврстих материјала за добијање букалних филмова на бази желатина са инкорпорираним пропанолол хидрохлоридом (ПРХ) у мастило; дефинисана је бленда желатина и синтетичког полимера (ПВА или ПВП) ради постизања модификованог ослобађања ПРХ уз оптимална механичка и адхезивна својства филма;
- дефинисани су профили отпуштања активне супстанце из добијених букалних филмова и примењен је *in silico* модел за предвиђање биолошке расположивости ПРХ;
- оптимизован је процес добијања имплантата на бази бленде желатина и ПВП методом 3Д штампе екструзијом получврстих материјала уз директну инкорпорацију агенса за умрежавање (генипина) у мастило;
- корелисан је садржај генипина и физичко-механичких својстава добијених имплантата;
- развијен је процес добијања имплантата за контролисано отпуштање натријум алендронат трихидрата (АЛН) методом 3Д штампе екструзијом получврстих материјала уз директну уградњу АЛН и генипина у мастило;
- оптимизовани су састав и структура одабраног имплантата у погледу механичких својстава и кинетике ослобађања АЛН, при чему је показано да је добијен имплантат биоразградив, токсичан за ћелије, чиме су се стекли услови за даље фазе претклиничких и клиничких истраживања која би потенцијално могла довести до примене овог фармацеутског облика у клиничкој пракси.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

У оквиру ове докторске дисертације спроведена су мултидисциплинарна истраживања која су првенствено у области инжењерства материјала, али обухватају и аспекте хемијског инжењерства, фармације и биомедицине. Остварен је значајан допринос како у фундаменталном разумевању интеракција полимера, механизма гелирања и отпуштања активних супстанци, тако и у практичном развоју методологије за добијање напредних биомедицинских материјала и њихову свеобухватну карактеризацију. Резултати проистекли из истраживања представљају основу за даљи развој адхезивних филмова и коштаних имплантата и потврђују да желатин, у комбинацији са одговарајућим полимерима и контролисаним умрежавањем помоћу генипина, представља перспективну платформу за развој савремених система за доставу активних супстанци. Применом савремене методе 3Д штампе значајно је унапређен процес добијања напредних мултифункционалних адхезивних филмова и имплантата са унапред дизајнираним својствима. У првом делу истраживања развијени су букални филмови са контролисаним отпуштањем ПРХ, а апсорпције активне супстанце из ових филмова процењена је и *in silico* симулацијом физиолошких процеса. Показано је да се исти терапеутски ефекат може постићи дозом од 30 mg у букалном филму

као са 80 mg у оралним таблетама. Тиме, примена 3Д штампаних букалних филмова омогућава смањење учесталости дозирања и самим тим повећава погодност за пацијенте, чак и при нижим дозама. У другом делу истраживања потпуно је оптимизован процес добијања имлантата 3Д штампом получврстих материјала уз директну уградњу АЛН и генипина, што у дотадашњим публикованим истраживањима није био случај. Успешно су корелисани процесни параметри брзине штампе и брзине умрежавања тако да се добије стабилна геометрија и морфологија имплантата. Развијен је имплантат за доставу АЛН и третман остеопорозе са одговарајућим механичким својствима и контролисаним профилем ослобађања АЛН, који је биоразградив и нетоксичан за ћелије.

4.3. Верификација научних доприноса

Научни доприноси докторске дисертације Марије Н. Јовановић, магистра фармације, верификовани су објављивањем резултата у следећим међународним часописима (радови у часописима са *WoS/SCIE* листе):

Категорија M21a:

1. **Jovanović, M.**, Tomić, N., Cvijić, S., Stojanović, D., Ibrić, S., Uskoković, P. (2021), Mucoadhesive Gelatin Buccal Films with Propranolol Hydrochloride: Evaluation of Mechanical, Mucoadhesive, and Biopharmaceutical Properties, *Pharmaceutics*, 13, 273-292, (IF=7,227) (ISSN:1999-4923) <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020273>
2. **Jovanović, M.**, Petrović, M., Cvijić, S., Tomić, N., Stojanović, D., Ibrić, S., Uskoković, P., (2021), 3D Printed Buccal Films for Prolonged-Release of Propranolol Hydrochloride: Development, Characterization and Bioavailability Prediction. *Pharmaceutics*, 13, 2143-2162. (IF=7,227) (ISSN:1999-4923) <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122143>

Категорија M21:

1. **Jovanović, M.**, Petrović, M., Stojanović, D., Radulović, N., Pantelić, D., Stajčić, I. and Uskoković, P., (2025), 3D-Printed Gelatin-Based Scaffold Crosslinked by Genipin: Evaluation of Mechanical Properties and Biological Effect. *Biopolymers*, 116: e23639, (IF= 2,24) (ISSN: 0006-3525) <https://doi.org/10.1002/bip.23639>
2. **Jovanović, M.**, Stajčić, I., Petrović, M., Stojanović, D., Radulović, N., Ibrić, S., Uskoković, P. Synergistic Effects of Genipin and Alendronate in 3D-Bioprinted Gelatin-Polyvinylpyrrolidone Scaffolds, (2025), *Journal of Polymers and the Environment*, 33 (12), 5315 – 5331, (IF= 5,6) (ISSN: 1566-2543) DOI: [10.1007/s10924-025-03703-4](https://doi.org/10.1007/s10924-025-03703-4)

5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204 од 22. јуна 2018. године), коришћењем програма *iThenticate* 25. септембра 2026. године извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидата Марије Н. Јовановић, магистра фармације, под насловом „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“. На основу извештаја провере оригиналности утврђени проценат подударности износи 13%. Утврђени проценат сличности је очекиван и прихватљив имајући у виду да је дисертација интегрисана и да садржи четири већ објављена рада кандидата, као и уобичајене описе стандардних метода, дефиниција и библиографских навода. Ниједан део рада не указује на недозвољено присвајање туђих резултата; сличности се односе на сопствене претходно објављене текстове и стандардну научну терминологију, уз уредно навођење извора.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата Марије Н. Јовановић, оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу увида у садржај докторске дисертације, приложених радова и остварених резултата, Комисија констатује да је кандидат Марија Н. Јовановић, магистар фармације, успешно реализовала постављене циљеве истраживања и да је дисертација дала оригиналан научни допринос у области развоја мултифункционалних адхезивних материјала на бази желатина. Дисертација је методолошки добро утемељена, резултати су верификовани кроз публикације у међународним часописима, а предложени приступ има и научни и практични значај.

Комисија предлаже да се докторска дисертација Марије Н. Јовановић, магистра фармације, под насловом „Адхезивни филмови и имплантати на бази желатина за букалну примену и регенерацију ткива“ изложи на увид јавности, а затим упуту на усвајање Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и коначно, на усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду. Након завршетка процедуре, Комисија предлаже да се кандидат позове на усмену одбрану докторске дисертације.

У Београду,
28. септембра 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

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

Др Душица Стојановић, научни саветник
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Милош Петровић, ванредни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет