

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG
FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 20.09.2012. godine, određeni smo za članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom

„Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem”.

Posle pregleda doktorske disertacije kandidata Božane M. Čolović, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta sledeći

**I Z V E Š T A J
o urađenoj doktorskoj disertaciji**

1. UVOD

- Naslov i obim disertacije

Doktorska disertacija kandidata Božane M. Čolović napisana je na 107 strana, u okviru kojih se nalazi 49 slika, 4 tabele i 158 literaturnih navoda. Disertacija sadrži pet celina: Uvod, Materijale i metode, Rezultate i diskusiju, Zaključak i Literaturu. Takođe, sadrži kratak Rezime na srpskom i engleskom jeziku, Prilog i biografiju autora.

- Hronologija odobravanja i izrade disertacije

– 24.05.2011. godine - Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o prihvatanju predloga teme doktorske disertacije Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom „**Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem**“ i za mentora ove doktorske disertacije imenovan je dr Branko Bugarski, redovni profesor TMF-a.

– 02.07.2011. godine – Na sednici Veća naučnih oblasti tehničkih nauka, Univerziteta u Beogradu, data je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom „**Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem**”.

– 20.09.2012. godine – Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije

Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom „**Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem**”.

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju oblasti Hemija i hemijska tehnologija za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu.

- Biografski podaci o kandidatu

Božana Čolović rođena je 11.01.1983. godine u Kninu. Osnovno i srednje obrazovanje završila je u Aranđelovcu. Tehnološko-metalurški fakultet, Univerziteta u Beogradu, upisala je 2001. godine. Diplomirala je 2007. godine na odseku za Biohemijsko inženjerstvo i biotehnologiju sa prosečnom ocenom 9,00, odbranivši diplomski rad pod nazivom: „Proizvodnja alginatnih čestica metodom ultrazvuka“, pod mentorstvom dr Branka Bugarskog. Na istom fakultetu upisala je doktorske studije školske 2006/2007. godine, studijski program Biotehnologija i biohemijsko inženjerstvo. Položila je sve ispite predviđene planom i programom doktorskih studija, uključujući i Završni ispit.

Od 2007. godine zaposlena je u Institutu za nuklearne nauke „Vinča“, u Laboratoriji za radijacionu hemiju i fiziku. U zvanje istraživač-saradnik izabrana je 2009. godine. Trenutno radi na projektu „Hemijsko i strukturno dizajniranje materijala za primenu u medicini i inženjerstvu tkiva“ (br. 172026).

Bavi se istraživanjima u oblasti biomaterijala za primenu u inženjerstvu koštanih tkiva: keramički materijali (posebno hidroksiapatit - geometrijsko i strukturno dizajniranje apatita različitim postupcima hemijske sinteze), polimerni biomaterijali, polimer-keramika nanokompoziti. Istraživanja uključuju ispitivanje primene ovih sistema kao nosača za kontrolisano otpuštanje različitih lekova i praćenje kinetike njihovog otpuštanja.

2. OPIS DISERTACIJE

Doktorska disertacija kandidata Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, sadrži pet poglavlja: Uvod, Materijale i metode, Rezultate i diskusiju, Zaključak i Literaturu. Na početku disertacije dat je kratak Rezime na srpskom i engleskom jeziku, dok su na kraju dati Prilog i biografija autora.

- Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U Uvodu su date teorijske osnove za istraživanja sprovedena u okviru disertacije, uz osvrt na referentnu literaturu. Predstavljena je biomimična metoda, kao moćna metoda sinteze materijala kompleksnog oblika i hijerarhijske organizacije, koja se zasniva na korišćenju simulirajućih telesnih fluida. Dat je kratak istorijat načina pripreme i korišćenja ovih fluida i opisane su mogućnosti primene biomimične metode za dobijanje bioaktivnih prevlaka na različitim supstratima. Dalje su opisani aspekti kontrolisanog otpuštanja lekova u inženjerstvu

koštanog tkiva. Ukazano je na značaj kontrolisanog otpuštanja lekova u inženjerstvu pomenutog tkiva, dat je pregled materijala koji se najčešće koriste kao zamenici koštanog tkiva i mogućnosti njihovog korišćenja kao u nosača za kontrolisano otpuštanje lekova. Posebno su opisani hidroksiapatit, PLGA i SiO_2 , koji su korišćeni u eksperimentalnom delu kao nosači antibiotika. Dat je kratak opis antibiotika koji se koriste za tretiranje infekcija koštanog tkiva, a koji su korišćeni u istraživanjima prikazanim u ovoj disertaciji. Opisani su i najčešći pristupi kinetici otpuštanja lekova iz nosača i detaljno je predstavljen teorijski model dizajniranja nanosistema dobijenih u periodičnom ultrazvučnom polju, korišćen prilikom modelovanja kinetike otpuštanja antibiotika iz SiO_2 nosača.

U poglavlju Materijali i metode su dati osnovni podaci o upotrebljenim reaktantima i opisane su korišćene metode sinteze i karakterizacije. U okviru primene biomimetične metode za dobijanje bioaktivnih prevlaka na supstratu, detaljno je opisan proces pripreme supstrata (metalnog i keramičkog), biomimetičnog medijuma, kao i uslovi pod kojima se proces biomimetične mineralizacije odvija. U delu koji se tiče kontrolisanog otpuštanja antibiotika, opisana je sinteza materijala koji se koriste kao nosači antibiotika i date su metode inkapsulacije antibiotika u nosač. Na kraju su prikazane metode karakterizacije sintetisanih materijala: infracrvena spektroskopija, difrakcija X zraka, skenirajuća elektronska mikroskopija, mikroskopija atomskih sila, transmisivna elektronska mikroskopija, dinamičko rasejanje svetlosti, energetski disperzivna rentgen spektroskopija, zatim BET metoda i živina porozimetrija za određivanje parametara poroznosti apatitnih nosača i UV-VIS spektrofotometrija za praćenje brzine otpuštanja antibiotika iz nosača.

Rezultati i diskusija se sastoje iz dve dela, jedan se se odnosi na biomimetično dizajniranje potencijalnih koštanih implanata (metalnih i keramičkih), a drugi se odnosi na kontrolisano otpuštanje antibiotika iz tri različita tipa nosača. U prvom delu prikazani su rezultati strukturne i morfološke analize supstrata i apatitnog filma, formiranog na supstratu u procesu biomimetične nukleacije. Analiziran je uticaj tipa supstrata, biomimetičnog medijuma i vremena boravka supstrata u medijumu na debljinu nukleiranog apatitnog filma. Objašnjen je mehanizam nukleacije apatita na obe vrste supstrata. I na kraju su prikazani rezultati bioloških ispitivanja ovih materijala na ćelijama i animalnom modelu. U drugom delu dati su rezultati karakterizacije nosača antibiotika (apatit i SiO_2), opisane su njihove strukturne i morfološke osobine. Detaljno su dati parametri poroznosti, koji su za apatitni nosač određeni eksperimentalno, a za SiO_2 nosač na osnovu teorijskog modela. Prikazani su profili otpuštanja različitih antibiotika iz nosača i modelovana je kinetika njihovog otpuštanja. Razmatrani su faktori koji utiču na brzinu otpuštanja, pri čemu je posebno razmatran uticaj raspodele veličine pora u nosaču.

Na kraju je izveden Zaključak u kome su koncizno izneti postignuti rezultati u istraživanju, a koji odgovaraju postavljenim ciljevima disertacije i dat je spisak korišćene literature.

U Prilogu je dat Teorijski model za određivanje strukture čestica SiO_2 nastalih u procesu ultrazvučnog sprej sušenja.

3. OCENA DISERTACIJE

- Savremenost, originalnost i značaj

Aktuelna istraživanja u sklopu inženjerstva koštanog tkiva vezana su za procese osteointegracije, implantiranja, kao i rešavanja problema inflamacije na mestima ugradnje implanata. Upravo ta problematika je predmet istraživanja ove doktorske disertacije. Najveći problem prilikom ugradnje implanata u koštano tkivo predstavljaju biokompatibilnost i osteointegracija materijala koji se koriste kao implantati. S tim u vezi, u prvom delu disertacije ispitivano je formiranje bioaktivnih prevlaka kalcijum hidroksiapatita na površini dve vrste potencijalnih implanata: metalnih i keramičkih; biomimičnom metodom koja omogućava dobijanje hidroksiapatita sličnih strukturnih i morfoloških karakteristika kao prirodna kost. Ove prevlake bi trebalo da ubrzaju i poboljšaju osteointegraciju metalnih implanata zbog njihove bioaktivnosti i osteokonduktivnosti, kao i da unaprede nanotopologiju unutrašnjih zidova keramičkog poroznog nosača koja je optimalna za rast i aktivaciju ćelija koštanog tkiva. U drugom delu disertacije predmet istraživanja je usmeren ka iznalaženju rešenja za probleme učestalih inflamacija koje se javljaju prilikom ugradnje implanata, kao i za tretiranje oboljenja koštanog tkiva na lokalnom nivou, kontrolisanim otpuštanjem leka na obolelo mesto. Cilj je da se razvije takav implantni materijal koji će imati odgovarajuće osobine osteokondukcije i osteoindukcije i istovremeno oslobađati biološki aktivne molekule na međupovršinu živog tkiva i implanta kontrolisanom i unapred predvidivom brzinom.

U ovom radu je pokazano da se biomimičnom metodom može dobiti apatit sličan onom kod prirodne kosti, što ukazuje da je ova metoda pogodna za nabacivanje bioaktivnih apatitnih prevlaka na implante koji se koriste u ortopedskoj hirurgiji, što bi doprinelo njihovom boljem vezivanju za kost. Po prvi put je ova metoda primenjena za nanodizajniranje keramičkih poroznih nosača, nakon funkcionalizacije sa različitim polimerima, u cilju postizanja odgovarajuće geometrije pogodne za rast ćelija. Biološka ispitivanja na ćelijama pokazala su da materijal nije citotoksičan, a test biofunkcionalnosti materijala na animalnom modelu pokazao je bolje rezultate u odnosu na komercijalni proizvod Geistlich Bio-Oss. U radu je, takođe, pokazano da se apatit, kao jedan od najzastupljenijih materijala u inženjerstvu koštanog tkiva, može koristiti i kao nosač za kontrolisano otpuštanje lekova i da, pri tome, veličina pora i raspodela veličine pora imaju presudan uticaj na kinetiku otpuštanja. To dalje znači da je moguće je predvideti brzinu otpuštanja leka, ukoliko su parametri poroznosti nosača precizno određeni. Značajan rezultat ovog rada predstavlja sinteza nosača za kontrolisano otpuštanje na bazi SiO_2 , metodom sprej sušenja, koja je omogućila dobijanje SiO_2 čestica složenog strukturnog dizajna uz istovremenu imobilizaciju leka na česticama. Pokazalo se da ispitivani SiO_2 sistem može da obezbedi otpuštanje leka kroz veoma dugo vreme, kontrolisanom brzinom. Ponašanje ovakvog nosača je potpuno predvidivo i daje mnoge mogućnosti za modelna ispitivanja kinetike otpuštanja različitih lekova.

- Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

Na kraju disertacije navedeno je 158 literaturnih navoda, korišćenih prilikom izrade iste. Navedeni naučni radovi, sa tematikom od suštinskog značaja za izradu doktorske disertacije, poslužili su kao dobra teorijska osnova da se sagleda stanje u ispitivanim oblastima i formulišu ciljevi ove disertacije. Na osnovu metoda ispitivanja primenjenih u navedenim radovima, njihovih mogućnosti i ograničenja, kao i na osnovu kritičke analize u njima postignutih rezultata, povučene su smernice za istraživanja sprovedena u okviru ove disertacije. Iz obrazloženja predložene teme doktorske disertacije i objavljenih radova, proisteklih iz ove disertacije, kao i iz popisa literature koja je korišćena u istraživanju, uočava se adekvatno poznavanje predmetne oblasti istraživanja i aktuelnog stanja u ovoj oblasti u svetu.

- Analiza primenjenih naučnih metoda i njihova adekvatnost za sprovedeno istraživanje

U toku istraživanja obuhvaćenih ovom disertacijom primenjene su sledeće metode:

- Hidrotermalna metoda sinteze SiO_2 sola i hidroksiapatita,
- Nabacivanje SiO_2 sola na metalne pločice pomoću dvofluidne mlaznice,
- Sintaza poroznog hidroksiapatita korišćenjem polimerne matrice,
- Biomična metoda sinteze, pri kojoj dolazi do spontanog formiranja apatitnog sloja na površini supstrata, nakon potapanja supstrata u simulirajući telesni fluid,
- Inkapsulacija antibiotika u PLGA mehanohemijski, mlevenjem u mlinu sa kuglama uz prisustvo male količine rastvarača,
- Inkapsulacija antibiotika u PLGA metodom *in situ* očvršćavanja polimera,
- Dobijanje tableta apatita sa inkorporiranim antibiotikom, kompresijom praha apatita pomešanog sa antibiotikom na hidrauličnoj presi,
- Metoda ultrazvučnog sprej sušenja koja omogućava dobijanje SiO_2 čestica složenog strukturnog dizajna uz istovremenu imobilizaciju leka na česticama.
- Infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom (FTIR) - za analizu faza biomimetično nukleiranih na površini supstrata, kao i za karakterizaciju praha apatita i SiO_2 ,
- Difrakcija rentgenskih zraka (XRD) - za analizu biomimetično dobijenih faza, kao i za faznu analizu hidrotermalno dobijenog praha apatita,
- Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM) - za ispitivanje morfologije i mikrostrukture supstrata i apatita nukleiranog na njegovoj površini, za analizu morfologije i raspodele veličine čestica praškastog apatita i za analizu mikrostrukture zidova pora poroznog apatita, kao i za ispitivanje morfologije silicijum dioksidnih čestica,
- Mikroskopija atomskih sila (AFM) - za ispitivanje morfologije i strukture tankih filmova SiO_2 , kao i filmova HAP-a nukleiranih na SiO_2 filmovima nakon različitih perioda nukleacije,
- Transmisiona elektronska mikroskopija (TEM) - za ispitivanje raspodele veličine čestica SiO_2 sola i njihove sub-strukture,
- Dinamičko rasejanje svetlosti - za određivanje veličine čestica SiO_2 sola,
- Energetski disperzion rentgen spektroskopija (EDS) - radi procene hemijske homogenosti

samonukleiranog HAP-a,

- BET metoda - za određivanje debljine nukleiranog apatitnog filma, kao i za određivanje parametara poroznosti apatitnog praha i tableta,
- Živina porozimetrija - za određivanje raspodele veličine pora u tabletama dobijenim presovanjem praha apatita,
- UV-VIS spektrofotometrija - za praćenje brzine otpuštanja antibiotika iz nosača u koje su inkapsulirani,
- Za modelovanje kinetike otpuštanja antibiotika, pored već poznatih modela iz literature, korišćen je teorijski model V. Jokanovića koji omogućava predviđanje strukture i sub-strukture nanosistema dobijenih u ultrazvučnom polju.

- Ocena primenjivosti i verifikacije ostvarenih rezultata

U okviru ove disertacije ispitana je mogućnost biomimičnog dizajniranja materijala koji bi se koristili kao implant/nosači u inženjerstvu koštanih tkiva, kao i mogućnost korišćenja nekih materijala, koji se već koriste kao zamenici koštanih tkiva, kao nosača za kontrolisano otpuštanje antibiotika u ova tkiva, a proučavana je i kinetika njihovog otpuštanja.

Pokazano je da se biomimičnom metodom može dobiti apatit sličan onom kod prirodne kosti, što ukazuje da je ova metoda pogodna za nabacivanje bioaktivnih apatitnih prevlaka na implante koji se koriste u inženjerstvu koštanog tkiva, što bi doprinelo njihovom boljem vezivanju za kost. Biološka ispitivanja na ćelijama pokazala su da materijal nije citotoksičan, a testovi na animalnom modelu pokazali su da je brzina osteointegracije bila znatno veća u poređenju sa primenom komercijalnog proizvoda Geistlich Bio-Oss.

Pokazano je da kinetika otpuštanja antibiotika iz apatitnih i SiO₂ nosača prvenstveno zavisi od veličine pora i raspodele veličine pora. Takođe je pokazano da ispitivani SiO₂ sistem, kao potencijalni nosač za kontrolisanu isporuku lekova, ima mnoge prednosti nad ostalim poznatim sistemima jer može da obezbedi otpuštanje leka kroz veoma dugo vreme, kontrolisanom brzinom. Značaj navedenih rezultata je uspostavljanje kinetike diskretnih sistema, kao novog polja u kinetici, omogućeno teorijskim modelom o strukturnom dizajnu sistema na više nivoa.

Sve korišćene metode su opisane dovoljno detaljno da se istraživački rezultati mogu reprodukovati, odnosno verifikovati. Verifikacija rezultata je potvrđena objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima.

- Ocena sposobnosti kandidata za samostalan naučni rad

U svom dosadašnjem istraživačkom i stručnom radu Božana M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, pokazala je samostalnost u pretraživanju literature, osmišljavanju i realizaciji eksperimenata i obradi rezultata. Pored navedenog, poznavanje engleskog jezika i korišćenje potrebnih računarskih programa u svakodnevnom radu, kvalifikuju kandidata za samostalni naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

- Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Kandidat svojim rezultatima doprinosi nauci u oblasti inženjerstva koštanog tkiva. Biomičnim dizajniranjem implanata smanjuje se rizik od njihovog odbacivanja i unapređuje se brzina osteointegracije. Nakon implantacije sintetisanih materijala u eksperimentalne životinje, rezultati su pokazali da je nova kost formirana u mnogo većoj meri, nego u slučaju korišćenja komercijalnog proizvoda Geistlich BioOss-a.

Takođe je pokazano da se hidroksiapatit, kao jedan od najzastupljenijih materijala u inženjerstvu koštanog tkiva, može iskoristiti i kao nosač za kontrolisano otpuštanje lekova predvidivom brzinom. U ovom radu je po prvi put je pokazano da veličina pora i raspodela veličine pora u nosaču imaju presudan uticaj na kinetiku otpuštanja, što dalje znači da, ukoliko je poroznost nosača precizno definisana, moguće je predvideti brzinu otpuštanja leka iz tog nosača. Značajan doprinos predstavlja i kreiranje sistema za kontrolisano otpuštanje na bazi SiO₂, metodom ultrazvučnog sprej sušenja, po prvi put primenjenom u ove svrhe. Ponašanje ovakvog nosača je potpuno predvidivo na osnovu teorijskog modela određivanja strukture SiO₂ čestica sintetisanih ovom metodom.

Na osnovu izloženog može se zaključiti da ova doktorska disertacija ima izuzetan naučni značaj.

- Kritička analiza rezultata

Na osnovu definisanih ciljeva istraživanja određena je metodologija istraživanja koja je primenjena u doktorskoj disertaciji. Metode koje su korišćene za sintezu i karakterizaciju materijala za primenu u inženjerstvu koštanog tkiva, kao i matematički modeli korišćeni za opisivanje kinetike otpuštanja antibiotika, odabrani su u skladu sa literaturnim podacima i adekvatno prilagođeni ciljevima disertacije. Uvidom u dostupnu literaturu iz ove oblasti istraživanja i rezultate istraživanja dobijene u okviru ovoga rada, može se primetiti da dobijeni rezultati predstavljaju korak napred u ovoj oblasti. Posebno su značajni rezultati bioloških ispitivanja apatitnih poroznih nosača, *in vitro* i *in vivo*, koji pokazuju da se ovi materijali mogu praktično primenjivati.

- Očekivana primena rezultata u praksi

Na osnovu rezultata ispitivanja u oblasti biomičnih dizajniranja prethodno dobijenih implanata za koštano tkivo, sprovedenih u okviru ove doktorske disertacije, očekuje se unapređenje brzine osteointegracije i procesa transformacije matičnih ćelija u koštane. Posebno su značajni rezultati dobijeni na animalnim modelima, koji pokazuju da je otoren put za dalja predklinička i klinička istraživanja.

Rezultati ispitivanja kinetike otpuštanja antibiotika iz keramičkih materijala, koji već imaju primenu u inženjerstvu koštanog tkiva, pokazali su da je moguće predvideti brzinu otpuštanja leka ukoliko je poznata poroznost nosača. To omogućava kreiranje nosača sa željenom brzinom

otpuštanja antibiotika, što bi moglo da unapredi hiruške procedure tokom implantiranja, smanjenjem rizika od infekcije. Takođe, to bi omogućilo uspešno lečenje određenih oboljenja koštanog tkiva na lokalnom nivou.

- Verifikacija rezultata u časopisima i saopštenjima na konferencijama

Iz disertacije su do sada proistekli sledeći radovi: dva rada u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21), tri rada u međunarodnim časopisima (M23), jedno saopštenje po pozivu sa međunarodnog skupa štampano u celini (M31), tri rada u domaćem časopisu (M52), i pet saopštenja sa međunarodnog skupa štampanih u izvodu (M34).

M21

1. Božana Čolović, Snežana Pašalić, Vukoman Jokanović, Influence of hydroxyapatite pore geometry on tetracycline release kinetics, *Ceramics International*, 38 (2012) 6181–6189. ISSN: 0272-8842, IF(2011)=1.751
2. V. Jokanović, B. Čolović, M. Dutour Sikirić, V. Trajković, A new approach to the drug release kinetics of a discrete system: SiO₂ system obtained by ultrasonic dry spraying, *Ultrasonics Sonochemistry* (2012), DOI: 10.1016/j.ultsonch.2012.08.015. ISSN: 1350-4177, IF(2011)=3.567

M23

1. B. Čolović, V. Jokanović, B. Marković-Todorović, Z. Marković, AFM investigations of calcium hydroxyapatite thin films on the surface of thin silica films, *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 11,1 (2009) 70-75. ISSN: 1454-4164, IF(2009)=0.433.
2. B. Čolović, B. Todorović-Marković, Z. Marković, D. Marković, M. Plavšić and V. Jokanović, Nucleation of calcium hydroxyapatite thin films from simulated body fluid, *Surface engineering*, 26 (2009) 532-535. ISSN: 0267-0844, IF(2009)=0.432
3. M. Petrović, B. Čolović, V. Jokanović, and Dejan Marković, *Journal of Ceramic Processing Research*, 13 (2012) 398-404. ISSN: 1229-9162, IF(2011)=0.386.

M31

1. V. Jokanović, B. Čolović, Biomimetic method of calcium hydroxyapatite synthesis, *Journal of Engineering & Processing Management*, vol. 2, (2009). ISSN: 1840-4774

M52

1. V. Jokanović, B. Čolović, Z. Marković, Coupling agents and biomimetic methods of calcium hydroxyapatites design as basic elements of the hierarchically structured bone scaffold, *Serbian Dental Journal*, vol.56, 3 (2009) 130-135. ISSN: 0039-1743
2. B. Čolović, D. Marković, V. Jokanović, Nucleation of Biomimetic Hydroxyapatite, *Serbian Dental Journal*, vol.58, 1 (2011) 7-12. ISSN: 0039-1743

3. V. Jokanović, B. Čolović, S. Živković, V. Živojinović, D. Marković, Mineral Trioxide Aggregate as Material of Choice in Endodontic Therapy, Serbian Dental Journal, vol.58, 2 (2011) 97-102. ISSN: 0039-1743

M34

1. B. Čolović, M. Miljković, Z. Marković, D. Marković, M. Plavšić, V. Jokanović, Nucleation of the calciumhydroxyapatite thin films from SBF on the silica layers of the steel tape substrates, The 10th Yugoslav Materials Research Society Conference YUCOMAT 2008, Herceg Novi, September 8-12, 2008., Book of Abstracts, p. 167.
2. B. Čolović, V. Jokanović, Biomimetically obtained self-assembled calcium hydroxyapatite thin films, The 11th Annual Conference of Material Research Society of Serbia- YUCOMAT 2009, Herceg Novi, August 31- September 4, 2009., Book of Abstracts, p. 197.
3. B. Čolović, V. Jokanović, Self assembling of biomimetic hydroxyapatite on the surface of different polymer thin films, The 12th Annual Conference of Material Research Society of Serbia- YUCOMAT 2010, Herceg Novi, September 6-10, 2010., Book of Abstracts, p. 98.
4. B. Čolović, V. Jokanović, Kinetics of drug release from hydroxyapatite, The 13th Annual Conference of Material Research Society of Serbia- YUCOMAT 2011, Herceg Novi, September 5-9, 2011., Book of Abstracts, p. 102.
5. B. Čolović, V. Jokanović, Influence of hydroxyapatite pore geometry on drug release kinetics, "The Ninth Students' Meeting", SM-2011, Processing and Application of Ceramics, Novi Sad, Serbia, November 16-18, 2011, Book of Abstracts, p.64.

5. ZAKLJUČAK

- Kratak osvrt na disertaciju u celini

Na osnovu svega napred iznetog Komisija smatra da doktorska disertacija kandidata Božane M. Čolović dipl. inž. tehnologije, pod nazivom „**Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem**“ predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u oblasti hemijske tehnologije, što je potvrđeno objavljivanjem radova u časopisima međunarodnog značaja. Predmet i ciljevi istraživanja su jasno navedeni i ostvareni. Komisija, takođe, smatra da doktorska disertacija pod nazivom „**Biomimično dizajniranje nosača na bazi hidroksiapatita u cilju inkapsulacije antibiotika sa kontrolisanim otpuštanjem**“ u potpunosti ispunjava sve zahtevane kriterijume i da je kandidat ispoljio izuzetnu naučno-istraživačku sposobnost u svim fazama izrade ove disertacije.

- Predlog komisije Nastavno-naučnom veću

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih rezultata Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću TMF-a da prihvati ovaj Izveštaj i da ga, zajedno sa podnetom disertacijom Božane M. Čolović, dipl. inž. tehnologije, da na uvid javnosti u zakonski predviđenom roku, kao i da, nakon završetka procedure, pozove kandidata na usmenu odbranu disertacije pred Komisijom u istom sastavu.

U Beogradu, 09.10.2012.

ČLANOVI KOMISIJE

1. Dr Branko Bugarski, redovni profesor
Tehnološko metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu,
mentor
2. Dr Vukoman Jokanović, naučni savetnik
Institut za nuklearne nauke „Vinča“
3. Dr Nevenka Bošković-Vragolović, vanredni profesor
Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Dr Srđan Pejanović, vanredni profesor
Tehnološko metalurški fakultet, Univerzitet u Beograd