

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, одржаној 20.10.2011. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације Божане Чоловић, дипл. инжењера технологије, под насловом:

БИОМИМИЧНО ДИЗАЈНИРАЊЕ НОСАЧА НА БАЗИ ХИДРОКСИАПАТИТА У ЦИЉУ
ИНКАПСУЛАЦИЈЕ АНТИБИОТИКА СА КОНТРОЛИСАНИМ ОТПУШТАЊЕМ

О предложеној теми и њеној научној заснованости подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

- Општи биографски подаци, образовање и усавршавање, рад и напредовање у струци, активности у стручним удружењима и др.

Божана Чоловић рођена је 11.01.1983. године у Книну. Основно и средње образовање завршила је у Аранђеловцу. Технолошко-металуршки факултет, универзитета у Београду, уписала је 2001. године. Дипломирала је 2007. године на одсеку за Биохемијско инжењерство и биотехнологију, са просечном оценом 9,00.

На истом факултету уписала је докторске студије школске 2006/2007. године, студијски програм Биотехнологија и биохемијско инжењерство. Положила је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија, укључујући и завршни испит, постигавши следеће оцене:

Предмет	Оцена	ЕСПБ
1. Специјална поглавља преноса масе	10	10
2. Полимерни биоматеријали	10	10
3. Феномени преноса у биолошким системима	10	10
4. Хемијска кинетика	10	10
5. Инжењерство ћелије	10	10
6. Биореакторски сисетми са имобилисаним биокатализаторима	10	10
7. Одабрана поглавља инструменталне анализе	10	10
8. Одабрана поглавља математичке анализе	10	10
9. Феномени преноса	10	10
10. Завршни испит	10	30

Године 2007. запослила се у Институту за нуклеарне науке „Винча“, у Лабораторији за радијациону хемију и физику, на пројекту „Синтеза и карактеризација наночестичних и нанокompatитних система“. Тренутно ради на пројекту „Хемијско и структурно дизајнирање наноматеријала за примену у медицини и инжењерству ткива“. Учествовала је у реализацији два међународна пројекта: FP-6 пројекту „Creating international cooperation teams of excellence in the field of emerging biomaterial surface research“ и пројекту билатералне сарадње са Хрватском „Синтеза аморфног калцијум фосфата ултразвучном спреј пиролизом“.

Бави се истраживањима у области биоматеријала за примену у инжењерству коштаних ткива: керамички материјали (посебно хидроксиапатит- геометријско и структурно дизајнирање апатита различитим поступцима хемијске синтезе), полимерни биоматеријали, полимер-керамика нанокompatити. Истраживања укључују испитивање примене ових система као носача за контролисано отпуштање лекова и праћење кинетике њиховог отпуштања.

- Списак објављених радова или других релевантних резултата и активности које опредељују афинитет кандидата за рад на предложеној теми

Објављени радови:

1. Božana Čolović, Snežana Pašalić, Vukoman Jokanović, Influence of hydroxyapatite pore geometry on tige cycline release kinetics, Ceramics International, DOI: 10.1016/j.ceramint.2012.04.069. ISSN: 0272-8842 (M21)
2. 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 (M23)
3. 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 (M23)
4. V. Jokanović, B. Čolović, Biomimetic method of calcium hydroxyapatite synthesis, Journal of Engineering & Processing Management, vol. 2, (2009). ISSN: 1840-4774 (M31)
5. 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 (M52)
6. B. Čolović, D. Marković, V. Jokanović, Nucleation of Biomimetic Hydroxyapatite, Serbian Dental Journal, vol.58, 1 (2011) 7-12. ISSN: 0039-1743 (M52)

7. 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 (M52)

Радови у процедури објављивања:

1. B. Čolović, M. Dutour Sikirić and V. Jokanović, A new approach to the drug release kinetics of a discrete system: SiO₂ system obtained by ultrasonic dry pyrolysis, рад поднет у Ultrasonic Sonochemistry (M21)

2. V. Jokanović, B. Čolović, Biomimetic deposition of hydroxyapatite on the surface of silica thin film covered steel tape, рад поднет у JACERS (M21)

Саопштења на међународним скуповима:

1. 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, Avgust 31- September 4, 2009., Book of Abstracts, p. 197.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

Учешће на међународним пројектима:

1. Project no.: NMP3-CT-2007-032918: Creating international cooperation teams of excellence in the field of emerging biomaterial surface research, 2008-2010.

2. Пројекат билатералне сарадње са Хрватском: Синтеза аморфног калцијум фосфата ултразвучном спреј пиролизом, 2009-2011.

- Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Кандидат се бавио врло широким аспектом тема везаних за биоматеријале у функцији њихове потенцијалне примене, првенствено у области инжењерства коштаних ткива, као што то показује и низ радова који су објављени, и посебно они чије је прихватање у току, везаних за носаче коштаних ћелија, као веома погодне системе за диференцијацију матичних ћелија из коштане сржи и денталне пулпе, у коштане ћелије. Биомимична истраживања и истраживања везана за најпогодније геометрије за прихватање и насељавање ћелија, чине њену активност веома значајном и у кратком времену које ће да следи и веома афирмативном. Истраживања на инкапсулацији лекова и потпуно новим кинетичким принципима њиховог отпуштања, повезана са претходним истраживањима дају могућност да се лек заиста отпушта на задатом месту потпуно контролисаним брзинама. На основу ове кратко изложене активности кандидата, јасно је да је његова подобност за успешну израду овакве теме недвосмислена. Због тога, сматрамо да кандидат поседује потребну зрелост и компетенцију која је неопходна за изразито позитвну оцену његове подобности.

2. Предмет и циљ истраживања

- Приказ предмета истраживања и хипотетичких ставова о проблему који се истражује

Предмет ове докторске дисертације проистиче из проблематике везане за инжењерство коштаног ткива, процесе остеоинтеграције, имплантирања и решавања проблема инфламације на местима уградње импланата.

Први део дисертације биће посвећен решавању проблема везаних за биокомпатибилност и остеоинтеграцију материјала који се користе као импланти у инжењерству коштаног ткива. На првом месту ту су метални импланти, широко заступљени у стоматологији и ортопедији, због добрих механичких особина. У многим случајевима примене ових импланата, одговор кости није задовољавајући јер дати материјал не може да створи адекватне везе са ткивом кости. Могуће решење овог проблема може бити пресвлачење површине метала слојем материјала који је биокомпатибилан и остеокондуктиван, те може да убрза и побољшава остеоинтеграцију металног импланта. Како су нека претходна истраживања показала да присуство калцијум фосфатних превлака на површини металних импланата убрзава остеоинтеграцију, као логичан избор намеће се калцијум хидроксиапатит, иначе главни састојак природне кости. Пожељно је добити апатит сличних структурних и морфолошких карактеристика као природна кост, па је као метода за набацивање апатитних превлака на површину метала изабрана биомимична метода. Ова метода је заснована на коришћењу раствора сличног јонског састава као крвна плазма па су и услови нуклеације апатита слични онима у биолошким системима. Да би се убрзало формирање апатита, површина металног

супстрата (нерђајући челик) биће претходно активирана набацивањем танког слоја силицијум диоксида, који садржи ОН групе које ће служити као активни центри хетерогене нуклеације апатита.

Испитиваће се и могућност примене биомимичне методе за додатно дизајнирање порозних апатитних носача који се користе као заменици кости. Биомимичним третманом очекује се постизање одговарајуће нанотопологије унутрашњих зидова овог порозног носача, погодне за раст ћелија коштаног ткива. Танки филмови алгината, целулозе или полилактид-ко-гликолида, биће нанети на порозни апатитни носач да би се постигао додатни ефекат у нанодизајнирању носача који омогућује олакшан процес нуклеације апатита на површини ових полимера.

У другом делу дисертације, предмет истраживања су системи за контролисану испоруку биолошки активних супстанци у коштаном ткиву, као и кинетика њиховог отпуштања. Због учесталих инфламација које се јављају приликом уградње импланата, важно је пронаћи начин да се инфицирано ткиво третира на локалном нивоу, циљаном испоруком лека. Пожељно би било развити такав имплантни материјал који ће омогућити одвијање остеокондукције и остеопродукције и истовремено ослобађати биолошки активне молекуле на међуповршину живог ткива и импланта. Како је хидроксиапатит један од најзаступљенијих материјала у инжењерству коштаног ткива, испитаће се могућност његовог коришћења као носача за контролисану испоруку лекова- антибиотика који се користе за лечење инфекција коштаног ткива. Поред апатита, део истраживања биће посвећен креирању система за отпуштање на бази силицијум диоксида, који је геометријски дизајниран на више нивоа због чега поседује висок потенцијал контролисаног отпуштања лека у дугом времену.

- Циљеви истраживања, научно предвиђање циљева у функцији нивоа научног сазнања

Циљ првог дела дисертације биће је да се испита механизам формирања биомимичног калцијум хидроксиапатита на површини два различита супстрата, металног и керамичког. Као метални супстрат биће коришћене траке од нерђајућег челика на које ће претходно бити нанети танки филмови силицијум диоксида, док ће као керамички супстрат бити коришћен високо порозни апатитни носач на који ће бити нанети танки полимерни филмови алгината, целулоза или полилактид-ко-гликолида. Као биомимични медијум (у коме ће се одвијати биомимична само-нуклеација апатита) биће коришћен симулирајући телесни флуид са концентрацијама јона сличним онима у крвној плазми. Такође ће се испитати ефекти додатка биокативних медијума у симулирајући телесни флуид, као што су серум из фетуса говечета и Иглов медијум. Анализираће се фазни састав и морфологија нуклеираних фаза, као и зависност дебљине нуклеираног апатитног филма од врсте медијума и времена боравка у медијуму.

Циљ другог дела дисертација је да се испита кинетика отпуштања лекова из носача који би истовремено служили и као заменици кости у коштаним дефектима. Испитивања ће обухватити две врсте апатитних система: порозни апатитни носачи (у својству директног носача лека, као и у својству носача полимера- полилактид-ко-гликолида, у који је лек инкорпориран) и таблете добијене компресијом прашкастог апатита. Поред тога, испитаће се могућност добијања система за отпуштање антибиотика, на бази силицијум-диоксида, методом ултразвучног спреј сушења. Пратиће се брзине отпуштања различитих антибиотика из ових система и утицај неких фактора (врста лека, концентрација лека, притисак при компресији таблета) на брзину отпуштања. Крајњи циљ је да се кинетика отпуштања кватитативно изрази, како би касније било могуће било могуће предвидети брзину отпуштања лека из ових система.

- Осврт на релевантне библиографске изворе и остварене резултате (цитирати) који су у вези са предметом истраживања

Као основни предуслов да за везивање вештачког материјала за живу кост, Кокубо и сарадници (*T. Kokubo, 1991; T. Kokubo, H. Takadama, 2006*) навели су формирање апатита сличног природном на површини тог материјала кад се имплантира у организам. Такође су предложили да се ово *in vivo* формирање апатита може репродуковати у флуиду са концентрацијама јона скоро једнаким онима у крвној плазми. Та чињеница је искоришћена за развој биомимичне методе, као методе за наношење апатитних превлака на површину различитих супстрата. Она је погоднија од осталих метода наношења апатитних превлака јер подражава процес минерализације који се иначе одвија у костима (*A. Oyane et al., 2003; A. C. Tas, 2000; F. Barrere et al., 2003*).

Хенч (*L.L. Hench, 1990*) је показао да силикатни материјали могу иницирати формирање апатита, што касније утиче на везивање за кост. Кокубо и сар. (*T. Kokubo et al., 2001*) су потврдили значајну улогу SiOH група у иницирању нуклеације апатита. Такође, Ли и сар. (*P. Li et al., 1994*) су показали да је одређено присуство силанолних група неопходно да би се покренула хетерогена нуклеација апатита.

Носачи на бази хидроксиapatита широко се користе у стоматологији и ортопедији због биокомпатибилности и остекондуктивности (*M.P. Ginebra et al., 2006; W.J.E.M. Nabraken et al., 2007*). Порозни апатит се, због своје архитектуре сличне оној код природне кости, користи као материјал за пуњење коштаних дефеката (*B. Palazzoa et al., 2005*). У комбинацији са одговарајућим полимерним танким филмовима ови носачи могу да пруже добру основу за покретање раста и активности коштаних ћелија (*R. Zhang et al., 2004*). Одговарајућа морфологија зидова носача може би се постићи унутар биомимичног медијума, самонуклеацијом честица апатита на површини керамичког носача функционализованог одговарајућим полимерима (*T. Kokubo et al., 1998*).

Стратегије инжењерства коштаног ткива све се више заснивају на синтези коштаних носача који имају вишеструку улогу: дају потпору оштећеном ткиву, служе као привремена матрица за раст и диференцијацију ћелија и истовремену делују као локални

регулатори који контролишу брзину отпуштања биолошки активних супстанци у околно ткиво (*S. H. Lee et al., 2007*). Ово је битно јер приликом имплантације заменика у коштане дефекте често долази до бактеријске инфекције, што ограничава њихову ширу употребу (*S. Lepretre et al., 2009*), а превентивна употреба антибиотика у ортопедској хирургији се показала корисном (*N. Fletcher et al., 2007*). Отпуштање антибиотика из импланта обезбеђује заштиту од бактеријаске инфекције, од тренутка операције па кроз дужи постоперативни период, док је остатак тела заштићен од високе концентрације антибиотика (*A. Slosarczyk et al., 2000; M. Teller et al., 2007*).

Поред тога што се, као што је већ поменуто, апатит користи за репарацију и регенерацију коштаног ткива, он се већ годинама проучава и као носач лекова. Посебно је изучавано отпуштање антибиотика из апатитних система и до сада није примећено озбишњије токсично дејство на остатак тела, а резултати су показали константан терапеутски ниво антибиотика на месту инфекције (*M. Otsuka et al., 1990; D. Yu et al., 1992*). Коркусуз и сар. су показали да су апатитне сфере импрегниране гентамицином ефективне у лечењу хроничног остеомијелитиса (*F. Korkusuz et al., 1993*). Апатитни системи су коришћени и за испоруку тестостерона на место прелома кости (*A. K. Dash et al., 1993*). Кристали апатита су широко примењивани за контролисано отпуштање гена, протеина и различитих лекова због нетоксичности и одличне биокомпатибилности (*P. Sibilla et al., 2006; Y. Feng et al., 2009; Y.R. Cai et al., 2007*).

Упркос својим одличним особинама, лоша механичка јачина и ломљивост апатита ограничавају његову употребу као носача у инжењерству коштаног ткива (*K. Rezwan et al., 2006*). Ови недостаци могу да се превазиђу превлачењем апатитног носача слојем полимера, чиме се повећава и капацитет испоруке биолошки активних супстанци и поспешује интеракција са околним ткивом (*K. Rezwan et al., 2006; A.R. Boccaccini et al., 2005*). Ови хидроксиапатит-полимер композити широко се испитују за примену у инжењерству ткива и могу бити дизајнирани тако да се добију материјали са низом предности, који поред осталог, служе да ускладе везивање и раст ћелија (*L. Di Silvio et al., 1999; M.E. Furth et al., 2007; H.W. Kim et al., 2004*). Већина полимера коришћених до данас припадају групи синтетичких полиестара као што су поли(α -хидрокси киселине) или групи природних полимера као што су алгинат, колаген и фибрин (*K. Rezwan et al., 2006; M. Sokolsky-Papkov et al., 2007; J. Jagur-Grodzinski, 1999*). Полимери млечне и гликолане киселине су највише коришћени синтетички полимери у инжењерству и меких и тврдых ткива и испоруци лекова, због своје биокомпатибилности и деградације до олигомера и мономера, растворних у води, који се елиминишу са места имплантације (*E. Ural et al., 2000*). Испитивана су и њихова остеогена својства и утврђено је да је код коштаних дефеката, у које су имплантирани ови полимери, дошло до бржег зарастања у поређењу са нетретираним дефектима (*C.M. Agrawal et al., 2001; D. Klose et al., 2008*).

Мезопорозни силикатни материјали се широко испитују и користе у многим областима због своје порозне структуре и велике специфичне површине. Поред тога, ови материјали су се показали као нетоксични и биокомпатибилни, па се у последње време све

више испитује њихова примена у медицини (*J.M. Xue et al., 2004; I. I. Slowing et al., 2008*). Ови материјали се све више испитују као потенцијални носачи за контролисану испоруку лекова, у циљу продужења времена отпуштања и бољег контролисања брзине отпуштања (*Y. Zhu et al., 2005; C. Graf et al., 2006*). Већ је, у бројним истраживањима, показано да ови материјали могу да ускладиште и постепено отпуштају терапеутске агенсе (*P. Kortessuo et al., 1999; S. Radin et al., 2004, L. Meseguer-Olmo et al., 2008*).

3. Полазне хипотезе

- Претпостављено објашњење чињеница и појава које се проверавају предложеним истраживањем

У првом делу дисертације проучаваће се механизам само-нуклеације апатита на површини метала превученог танким филмом SiO_2 , као и на површини апатит/полимер композита. Претпоставља се да ће наноструктурни дизајн фомираног апатита зависити од густине нуклеационих центара супстрата, тј. Si-OH група на површини SiO_2 филма, односно $-\text{OH}$ и $-\text{COOH}$ група присутних у полимерима (алгинат, целулоза, ПЛГА). Тако да се највећа густина формираног апатита очекује на површини апатит/алгинат композита због велике густине хидроксилних/карбоксилних група у ланцима алгината.

У другом делу дисертације проучаваће се кинетика отпуштања лекова из керамичких носача, при чему се претпоставља да је брзину отпуштања лека могуће регулисати специфичним структурним дизајном керамичких носача лека. Очекује се да порозност носача, тј. расподела величине пора има велики утицај на брзину отпуштања јер ће од величине пора зависити и брзина дифузије лека из носача.

- Зависно од циља истраживања утврдити одговарајућу врсту хипотезе коју треба доказати, надовезујући се на резултате релевантних референци

За истраживања која ће бити спроведена у првом делу дисертације, могу се формулисати две основне хипотезе

- Постоји веза између густине нуклеационих центара на површини керамичке превлаке на металном импланту и наноструктурног дизајна површине
- Та веза омогућује да се успостави корелација између ефикасности адхезије коштаних ћелија и површинске морфологије импланта

За истраживања која ће бити спроведена у другом делу дисертације хипотеза гласи:

- Брзину отпуштања лека могуће је регулисати самим структурним дизајном керамичких носача лека

4. Научне методе истраживања

- Приказ општих и посебних научних метода које ће бити примењене у поступку реализације научних резултата (доприноса)

Научне методе које ће бити примењене одређене су процедурама сличних истраживања у свету. Поред структурних метода везаних за карактеризацију материјала, као што су: инфрацрвена спектроскопија, рентгено-структурна анализа, скенирајућа и трансмисиона електронска микроскопија и микроскопија атомских сила, за одређивање брзине отпуштања лекова користиће се УВ-ВИС спектофотометрија.

- Специфичне научне методе које могу бити и предмет истраживања или развијене у вези са реализацијом предвиђених истраживања

Као специфична метода може се издвојити метода ултразвучног спреј сушења, која омогућава добијање SiO_2 праха специфичног геометријског дизајна. Овде ће по први пут бити коришћена за синтезу носача лека на бази SiO_2 уз истовремену имобилизацију лека на честицама SiO_2 праха. Поред тога, биће примењен специфичан приступ кинетици отпуштања лекова, базиран на расподели величине пора, коришћењем сопственог модела који ће повезати брзину отпуштања лека са структурним носача.

5. Очекивани научни допринос

Преглед очекиваних научних резултата који унапређују научну област, предвиђање открића, као и и преглед очекиваних стручних резултата који унапређују инжењерску праксу. Приказ мора бити систематизован и са предвиђањем могућности примене.

- Очекују се нови резултати у области биомимичних дизајнирања претходно добијених импланата који ће унапредити брзину остеоинтеграције и процес трансформације матичних ћелија у коштане ћелије.
- Смањење ризика од одбацивања импланта и задовољавајући одговор кости услед присуства биокомпатибилне и остеокондуктивне превлаке на импланту.
- Паковање лекова у материјал који се иначе користи као имплант за коштаног ткиво и њихово контролисано отпуштање у непосредну околину унапредиће хирушке процедуре током имплантирања, јер ће се смањити ризик од инфекције
- Лечење одређених обољења коштаног ткива на локалном нивоу.

6. План истраживања и структура рада

Приказ технологије рада на дисертацији, редослед истраживања и структура предвиђених фаза и активности. Преглед поглавља која се предвиђају да буду обрађена у дисертацији.

Предвиђено је да се дисертација састоји из два дела. Први део би се односио на примену биомимичне методе за добијање биоактивних превлака калцијум хидроксиапатита на површинама металног и керамичког супстрата. То укључује припрему биомимичног медијума- симулирајућег телесног флуида и припрему супстрата. Припрема металног супстрата (траке од нерђајућег челика) укључује функционализацију површине овог супстрата набацивањем танког филма силицијум диоксида, чему претходи синтеза силика сола који се користи као прекурсор при набацивању филма. Припрема керамичког супстрата укључује синтезу порозног апатитног носача и затим набацивање танких полимерних филмова на његову површину. Након припреме медијума и супстрата следи фаза само-нуклеације апатита на површини супстрата, након потапања у медијум. Након одређеног периода нуклеације следи карактеризација нуклеираних фаза, у циљу утврђивања фазног састава и морфологије, као и могућег механизма само-нуклеације.

Други део дисертације бавиће се проблемом циљане испоруке лекова у коштано ткиво. Испитиваће се кинетика отпуштања различитих антибиотика из четири типа носача: порозни апатитни носач, полилактид-ко-гликолид инкорпориран у порозни носач, таблете прашкастог апатита и SiO_2 прах. Прва фаза ових истраживања обухватиће синтезу материјала: прашкастог и порозног апатита, као и силика сола који ће служити као прекурсор при добијању праха SiO_2 . Друга фаза обухвата синтезу носача/имобилизацију антибиотика у носаче: наношење антибиотика на порозни носач, имобилизација антибиотика у полимер и даље инкорпорирање полимера у порозни носач, прављење таблета прашкастог апатита са инкорпорираним антибиотиком и синтеза SiO_2 праха са инкорпорираним антибиотиком, методом спреј сушења. Након тога следи карактеризација добијених система за отпуштање и затим праћење брзине отпуштања антибиотика из ових система. На крају следи проучавање механизма и кинетике отпуштања антибиотика из испитиваних система.

Предвиђена поглавља:

Увод

1. Биомимична минерализација

1.1. Симулирајући телесни флуид

1.2. Примена биомимичне методе за добијање биоактивних превлака

1.2.1. Биоактивне превлаке на металним имплантима

1.2.2. Биомимична метода и дизајнирање порозних носача

2. Циљана испорука лекова у инжењерству коштаних ткива

2.1. Значај циљане испоруке лекова у инжењерству коштаних ткива

- 2.2. Материјали у инжењерству коштаних ткива
 - 2.2.1. Хидроксиапатит
 - 2.2.2. Хидроксиапатит као носач лекова
 - 2.2.3. Полимери у инжењерству коштаних ткива
 - 2.2.4. Силицијум диоксид
 - 2.2.4.1. Теоријски модел за прорачун структурних елемената SiO_2 као модел система за испоруку лекова
- 2.3. Антибиотици за лечење инфекција коштаног ткива
- 2.4. Кинетика отпуштања лекова- најчешћи приступи
- 3. Материјали и методе
 - 3.1. Биомимична метода
 - 3.1.1. Припрема супстрата
 - 3.1.1.1. Припрема металног супстрата
 - 3.1.1.2. Припрема керамичког супстрата
 - 3.1.2. Припрема биомимичног медијума
 - 3.1.3. Формирање биомимичног апатита
 - 3.1.4. Методе карактеризације
 - 3.2. Контролисано отпуштање антибиотика
 - 3.2.1. Материјали
 - 3.2.2. Ултразвучно спреј сушење
 - 3.2.3. Методе карактеризације синтетисаног апатита и силицијум диоксида
 - 3.2.4. Инкорпорирање антибиотика у порозни апатитини носач
 - 3.2.5. Инкапсулација антибиотика у ПЛГА
 - 3.2.6. Добијање таблета
 - 3.2.7. Карактеризација таблета
 - 3.2.8. Праћење отпуштања антибиотика
- 4. Резултати и дискусија
 - 4.1. Биомимична метода
 - 4.1.1. Метални/ SiO_2 супстрат
 - 4.1.1.1. Резултати ИЦ анализе
 - 4.1.1.2. Резултати рентгенске анализе
 - 4.1.1.2. Резултати АФМ микроскопије
 - 4.1.1.3. Резултати СЕМ микроскопије
 - 4.1.1.4. Дебљина филма нуклеираног апатита
 - 4.1.1.5. Механизам нуклеације апатита
 - 4.1.2. Керамички/полимерни супстрат
 - 4.1.2.1. Структурне и морфолошке особине апатитног праха и апатитног порозног носача
 - 4.1.2.1.1. Резултати ИЦ анализе
 - 4.1.2.1.2. Резултати рентгенске и ЕДС анализе
 - 4.1.2.1.3. Резултати СЕМ микроскопије

- 4.1.2.4. Испитивања на ћелијама и анималном моделу
- 4.1.2.5. Дискусија
- 4.2. Контролисано отпуштање антибиотика
 - 4.2.1. Особине синтетисаног апатита
 - 4.2.1. Отпуштање из порозног апатитног носача
 - 4.2.2. Отпуштање из ПЛГА инкорпорираног у порозни апатитни носач
 - 4.2.3. Порозност таблета
 - 4.2.4. Отпуштање из таблета
 - 4.2.4.1. Моделовање кинетике отпуштања лекова из таблета
 - 4.2.5. Отпуштање из SiO₂
 - 4.2.5.1. Резултати TEM и SEM микроскопије
 - 4.2.5.2. Прорачун структурних елемената SiO₂ као модел система за испоруку лекова
 - 4.2.5.3. Кинетика отпуштања лека из SiO₂
 - 4.2.5.3. Утицај расподеле величине пора на брзину отпуштања лека
 - 4.2.5.4 Механизам отпуштања лека са аспекта различитих фактора који утичу на брзину отпуштања.

Закључак

7. Закључак и предлог теме и кандидата за реализацију предвиђених резултата и циљева истраживања. Предлог теме, ментора и научне области.

На основу изложене анализе подобности теме докторске дисертације, Комисија сматра да је предложена тема Божане Чоловић „**Биомимично дизајнирање носача на бази хидроксиапатита у циљу инкапсулације антибиотика са контролисаним отпуштањем**“ научно заснована и предлаже Наставно-научном већу да је прихвати. За ментора се предлаже проф. др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемија и хемијска технологија.

У Београду, 09. 05. 2012. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Бранко Бугарски, ред. проф.
Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Др Невенка Бошковић-Враголовић, ван. проф.
Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Др Срђан Пејановић, ван. проф.
Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Др Вукоман Јокановић, научни саветник
Институт за нуклеарне науке „Винча“