

NAUČNOM VEĆU INSTITUTA TEHNIČKIH NAUKA SANU

Na I redovnoj sednici Naucnog veća ITN SANU održanoj 11.04.2011. godine određeni smo za članove Komisije za izbor dr Marije Vukomanović u zvanje NAUČNI SARADNIK. Na osnovu uvida u objavljene naučne radove kandidata, kao i na osnovu njene stručne biografije i ostalog pregledanog materijala, podnosimo Naučnom Veću Instituta sledeći

IZVEŠTAJ

Marija Vukomanović rođena je 30.08.1981. u Jagodini. Fakultet za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2000./01. godine, a diplomirala 2005. godine odbranivši diplomski rad pod nazivom "Molekulska mehanika i njena primena na male organske molekule" i stekla zvanje diplomiranog fizikohemičara.

Poslediplomske studije upisala je na Fakultetu za fizičku hemiju školske 2005./06. godine. U junu 2008. godine na istom fakultetu odbranila je magistarsku tezu pod nazivom "Sonochemijska sinteza i karakterizacija hidroksiapatita i poli(d,l-laktid-ko-glikolid)/hidroksiapatit kompozita" čime je stekla zvanje magistra fizičkochemijskih nauka.

Na Fakultetu za fizičku hemiju prijavila je temu doktorske disertacije: "Kontrolisano oslobađanje antibiotika iz nanosfera poli(d,l-laktid-ko-glikolid)/hidroksiapatite sintetisanih u ultrazvučnom polju" koju je odbranila 2011 godine i stekla zvanje doktora fizičkochemijskih nauka.

U septembru 2009. upisala je doktorske studije na Međunarodnoj postdiplomskoj školi Instituta „Jožef Stefan“ iz oblasti nanotehnologija gde je prijavila temu doktorske disertacije pod nazivom: "Sonochemical synthesis and characterization of hydroxyapatite/metal-based composite materials for biomedical applications". Trenutno radi na doktorskoj tezi na Odeljenju za nove materijale Instituta Jožef Stefan (K9).

U Institutu tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti zaposlena je od 1.05.2006. godine.

Analiza naučno-istraživačkog rada

Naučno-istraživačka aktivnost kandidata dr Marije Vukomanović usmerena je ka biomaterijalima, biokompatibilnim kompozitima, kontrolisanoj dostavi medikamenata iz lokalno primenjenih implantata, sintezi hidroksiapatita primenom homogene sonohemijske precipitacije, formiranju nanosfera poli(DL-laktid-ko-glikolid)/hidroksiapatit (PLGA/HAp) kompozitnog materijala metodom procesiranja u polju ultrazvuka i inkapsulaciji leka u okviru formiranih sfernih čestica kompozitnog nosača uz primenu ultrazvučne metode. Cilj je dobijanje sistema sa morfološki i strukturno optimalnim svojstvima za potencijalnu biomedicinsku primenu u prevenciji i lečenju infekcijskih bolesti koštanog tkiva, kao i ka ispitivanju osobina ovih materijala u toku procesa kao što su inkapsulacija, degradacije i kontrolisano otpuštanje.

Rezultati naučno-istraživačkog rada kandidata sastoje se iz: (i) sinteze hidroksiapatita (HAp) (*Crystal Growth and Design, (ref. 1.1.1.), Materials Science Forum (ref. 1.3.1)*), (ii) optimizacije parametara za njegovu ultrazvučnu deaglomeraciju i re-dispergovanje i (iii) oblaganje formiranih nano čestica polimerom u cilju formiranja PLGA/HAp kompozita (*Acta Biomaterialia, (ref. 1.1.2.), Ultrasonics Sonochemistry (ref. 1.1.3)*), kao i (i) inkapsulacije antibiotika u okviru PLGA/HAp kompozita (*Colloid Surf. Biointerf., (ref. 1.2.1.)*), (ii) ispitivanja procesa degradacije i postepenog otpuštanja leka (*Colloid Surf. Biointerf., (ref. 1.2.2.)*) i (iii) analize citokompatibilnosti PLGA/HAp materijala sa inkapsuliranim lekom.

U prvom delu istraživanja koji je obuhvaćen magistrskim radom kandidata najpre je metoda homogene sonohemijske precipitacije optimizovana za sintezu hidroksiapatita. Ispitan je uticaj uree kao agensa homogene precipitacije na fazni sastav i morfologiju čestica. Pokazano je formiranje dvofaznog sistema izgrađenog iz oktakalcijum fosfata i hidroksiapatita koji se sa povećanjem koncentracije uree menjao do monofaznog hidroksiapatita čime su pronađeni optimalni parametri za njegovu sintezu primenom navedene metode (*Materials Science Forum (ref. 1.3.1)*). Morfološka i strukturna analiza sonohemijski dobijenog hidroksiapatita, koje su rađene primenom Ritveldovim utičnjavanjem strukture, mikrostrukturnom analizom i na osnovu skanirajuće (SEM) i transmisionne elektronske mikroskopije (TEM, HRTEM) kao i elektronske difrakcije (SAED), pokazala je postojanje aglomerata pločastog oblika

izgrađenih iz paralelno orijentisanih i bočno povezanih štapića koji su imali veoma pravilno uređenu strukturu rešetke (*Crystal Growth and Design, (ref. 1.1.1.)*). Prilikom sonohemijskog procesiranja primenom visokointenzitetskog ultrazvučnog polja i male zapremine etanola kao tečnog medijuma pokazana je mogućnost sitnjenja sonohemijski dobijenih aglomerata i potvrđena mogućnost deaglomeracije pločastih struktura do štapića sa značajnim smanjenjem dimenzija. Tako formiranje nanočestice apatita obložene su polimerom i formiran je PLGA/HAp kompozit. Za formiranje kompozita primenjena je metoda ultrazvučnog procesiranja. Rezultati optimizacije ove metode pokazali su da su optimalni parametri pri kojima je dobijeni najpravilniji oblik i veličina čestica kompozita: snaga ultrazvučnog polja 142.5 W, sastav kompozita PLGA:HAp=90:10, temperatura medijuma 8°C, poli(vinil-pirolidon) (PVP) kao stabilizator i neophodno dispergovanje čvrstih čestica hidroksiapatita u rastvoru polimera u cilju postizanja homogenosti u momentu pre početka njegove precipitacije (*Acta Biomaterialia, (ref. 1.1.2.)*). IC spektroskopija i XRD analiza potvrdile su hemijsku stabilnost polimera nakon procesiranja poljem većeg intenziteta kao i prisustvo obe faze u kompozitu. Makromolekulske karakteristike polimernog dela kompozita analizirane nakon ultrazvučnog procesiranja primenom gel propusne hromatografije (GPH) i nuklearne magnetne rezonantne spektroskopije (C^{13} i H^1 NMR spektroskopijom) pokazali su promene koje su ukazivale na početak degradacije polimera i smanjenje srednje vrednosti molekulskih masa kao i na reakciju između nastalih polimernih radikala i inicijaciju polimerizacije koji su inicirani ultrazvučnim procesiranjem. Sastav laktidnih i glikolidnih segmenata kopolimera se pri ovim procesima nije značajno menjao. Dobijeni makromolekulski parametri primenjeni su kao početni parametri u daljoj analizi materijala (*Ultrasonics Sonochemistry (ref. 1.1.3)*). Sa stanovišta morfologije i strukture, formirane čestice kompozita bile su pravilno uređene sfere submikronskih dimenzija, izgrađene iz sfernog poli(d,l-laktid-ko-glikolidnog) omotača unutar kog su raspoređeni nano- štapići hidroksiapatita (*Acta Biomaterialia, (ref. 1.1.2.)*).

U drugom delu istraživanja, koji je obuhvaćen doktorskom disertacijom kandidata, metoda ultrazvučnog procesiranja optimizovana je za inkapsulaciju antibiotika u okviru čestica PLGA/HAp kompozita. U toku optimizacije metode za inkapsulaciju ustanovljeno je da je sistem acetonitril/voda, izabran kao sistem rastvarač/nerastvarač

polimera, najoptimalniji za inkapsulaciju izabranog leka obzirom na to da su pri njegovoj primeni dobijene najpravilnije morfološke karakteristike čestica nosača i nisu zapažene čestice leka adsorbovane za njegovu površinu (FESEM mikroskopija). Utvrđeno je da rastvorljivost leka i polimera u sistemu rastvarač/nerastvarač značajno utiče na proces inkapsulacije. Efikasnost inkapsulacije leka (određena primenom tečne hromatografije) u okviru kompozita koji je dobijen primenom optimalnih uslova procesiranja bila je do 35% pri čemu je ustanovljeno da obe komponente, i polimerna i keramička, imaju sposobnost da vežu jedan deo leka. Utvrđeno je da prisustvo leka utiče na morfološke karakteristike čestica njegovog nosača (FESEM i stereološka analiza) i da on u ovim sistimima ima ulogu agensa morfološke stabilizacije. Hemija površine i profila (XPS analiza) kao i analiza površinskih karakteristika (ugla kvašenja, zeta-potencijala i specifične površine) ukazivali su na potpunost procesa inkapsulacije i formiranje strukture „jezgro-omotač“ kompozitnih čestica sa lekom. Ova struktura finalno je potvrđena primenom transmisione elektronske i fluorescentne mikroskopije. Na osnovu dobijenih rezultata predložen je mehanizam formiranja PLGA/HAp kompozitnih čestica sa inkapsuliranim lekom tako da je jedna njegova frakcija adsorbovana za površinu apatita- koji čini jezgro, dok je druga dispergovana u polimernoj matrici- koja čini omotač kompozitnog nosača (*Colloid Surf. Biointerf.*, (ref. 1.2.1.)). Analizom procesa degradacije kompozita i postepenog otpuštanja leka utvrđeno je da on ima sposobnost da obezbedi postepeno otpuštanje najpre fosfatne forme leka (koja ima veću rastvorljivost u vodi) a odmah zatim i njegove bazne forme koja je manje rastvorna i to u periodu od minimum 30 dana. U toku ovog procesa analizirane su makromolekulske, strukturne, termičke i morfološke karakteristike polimernog dela kompozita koje su se menjale u toku degradacije. Utvrđeno je da prisustvo leka značajno utiče na dinamiku njihove promene, odnosno da je degradacija kompozita ubrzana usled kontrolisanog otpuštanja u vodi rastvornog leka što pospešuje difuziju vode unutar materijala i inicira autokatalitičku zapreminsku degradaciju (*Colloid Surf. Biointerf.*, (ref. 1.2.1.)). Proces degradacije razmatran je i sa stanovišta površinskih karakteristika na osnovu čega je utvrđeno da površina materijala postaje hidrofilna, izrazitog negativnog naelektrisanja i značajno velike specifične površine što je ukazivalo na mogućnost dobre interakcije sa živim ćelijama. Poslednje je potvrđeno tokom istraživanja citokompatibilnosti materijala sa fibroblastnim

i osteoblastnim ćelijama primenom metoda koje su zasnovane na različitim pokazateljima vijabilnosti (DET, MTT i difuzni agar test). Sve metode su pokazivale visok stepen preživljavanja i veoma dobru citokompatibilnost materijala ukazujući na njegov potencijal za praktičnu primenu u biomedicini.

Zbirne vrednosti koeficijenata Mij

| God. | M ₂₁ =8 | M ₂₂ =5 | M ₂₃ =3 | M ₃₃ =1 | M ₃₄ =0.5 | M ₆₃ =0.5 | M ₆₄ =0.2 | M ₇₁ =6 | M ₇₂ =3 | Ukupn o |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------|
| 2006. | | | | | 1x0.5=0.5 | | 1x0.2=0.2 | | | |
| 2007. | | | 1x3=3 | | 1x0.5=0.5 | | 1x0.2=0.2 | | | |
| 2008. | 1x8=8 | | | 2x1=2 | 4x0.5=2 | | 1x0.2=0.2 | | 1x3=3 | |
| 2009. | 1x8=8 | | | | 3x0.5=1.5 | | 4x0.2=0.8 | | | |
| 2010. | 1x8=8 | | | 1x1=1 | 1x0.5=0.5 | 2x0.2=0.4 | 3x0.2=0.6 | | | |
| 2011. | | 2x5=10 | | | | | 1x0.2=0.2 | 1x6=6 | | |
| Σ | 24 | 10 | 3 | 3 | 5 | 0.4 | 2.2 | 6 | 3 | 56.6 |

Zbirne vrednosti koeficijenata Mij koje se uzimaju u obzir za izbor u zvanje naučni saradnik su:

$$\text{Ukupno } 56.6 > 16$$

$$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 40 > 10$$

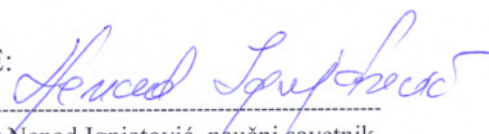
$$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 37 > 5$$

Mišljenje i zaključak


Kandidat dr Marija Vukomanović je u svojoj dosadašnjoj aktivnosti pokazala sklonost ka temeljnom i studioznom naučno-istraživačkom radu, kao i sposobnost za zajednički rad na projektnom zadatku. Kod kandidata je izražena želja za usavršavanjem i pronicanjem u nove i savremene oblasti istraživanja. Naučni rezultati kandidata daju dobar osnov za dalja istraživanja u oblasti biomaterijala, biokompozita i kontrolisane dostave medikamenata.

Imajući u vidu naučne rezultate kandidata, predlažemo Naučnom Veću Instituta tehničkih nauka SANU da ovaj izveštaj prihvati i dr Mariju Vukomanović izabere u zvanje NAUČNI SARADNIK.


ČLANOVI KOMISIJE:



dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik,
Institut tehničkih nauka SANU, Beograd



dr Gordana Ćirić-Marjanović, vanredni profesor,
Fakultet za fizičku hemiju, Beograd



dr Magdalena Stevanović, naučni saradnik,
Institut tehničkih nauka SANU, Beograd

Beograd, 14.4.2011.