

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ

35/253
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

27.05. 2016.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

**„Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокompозитних
Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“**
(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

ДАНИЈЕЛА (Драган) КОСТИЋ, мастер инж.

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао високо образовање: Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

3. Година дипломирања: 2009.

4. Назив и седиште факултета на коме је стекао мастер образовање: Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

5. Година дипломирања: 2010.

6. Назив факултета на коме је магистарска теза одбрањена: /

Година одбране магистарске тезе: /

Студент је уписан на докторске академске студије шк. 2010/2011. године.

Обавештавамо Вас да је Наставно-научно веће,
(назив надлежног тела Факултета)

на седници одржаној 26.05.2016. године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Данијелу Костић

Име и презиме ментора: Бојана Обрадовић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovanovic M., Arcon I., Kovac J., Novak Tusar N., **Obradovic B.**, Rajic N., Removal of manganese in batch and fluidized bed systems using beads of zeolite A as adsorbent, *Micropor. Mesopor. Mat.* 226, 378-385, **2016**. ISSN: 1387-1811, IF 2014: 3.453
2. Stojkovska J., Kostic D., Jovanovic Z, Vukasinovic-Sekulic M, Miskovic-Stankovic V., **Obradovic B.**, A comprehensive approach to *in vitro* functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **111**, 305-314, **2014**, ISSN: 0144-8617, IF 2014: 4.074
3. Jovanovic M., Grbavcic Z., Rajic N., **Obradovic B.**, Removal of Cu(II) from aqueous solutions by using fluidized zeolite A beads: Hydrodynamic and sorption studies, *Chem. Eng. Sci.*, **117**, 85-92, **2014**, ISSN: 0009-2509, IF 2013: 2.613
4. Jovanovic Z, Radosavljevic A, Kacarevic-Popovic Z, Stojkovska J, Peric-Grujic A, Ristic M, Matic IZ, Juranic ZD, **Obradovic B**, Miskovic-Stankovic V, "Bioreactor validation and biocompatibility of Ag/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposites", *Colloid Surface B*, **105**, 230-235, **2013**, ISSN 0927-7765, IF 2013 = 4.287
5. **Obradovic B**, Stojkovska J, Jovanovic Z, Miskovic-Stankovic V, "Novel alginate based nanocomposite hydrogels with incorporated silver nanoparticles", *J Mater Sci: Mater Med.*, **23** (1), 99-107, **2012**. ISSN 0957-4530, IF 2012: 2.141

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 24.05.2016.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

ДП

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ-а и чл. 32. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 26.05.2016. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације ДАНИЈЕЛЕ КОСТИЋ, дипл. инж., под називом: „Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмполитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“.

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

За ментора се одређује др Бојана Обрадовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Одлуку доставити: Универзитету у Београду на сагласност, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

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

Predmet: Podobnost teme i kandidata Danijele Kostić, diplomiranog inženjera tehnologije-master, za izradu doktorske disertacije.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta br. 35/92 od 03.03.2016. godine imenovani smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Danijele Kostić za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom "Kinetika i mehanizam otpuštanja srebra iz nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova za različite primene".

Na osnovu materijala priloženog uz Zahtev kandidata, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Podaci o kandidatu

1.1. Biografski podaci

Danijela Kostić, dipl. inž. tehnologije - master, rođena je 07.08.1986. godine u Beogradu. Završila je osnovnu školu i gimnaziju u Beogradu. Osnovne studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu započela je 2005/2006 školske godine, a završila u oktobru 2009. godine sa prosečnom ocenom 8,85 na Odseku za hemijsko inženjerstvo. Tokom završne godine osnovnih studija bila je stipendista Ministarstva omladine i sporta Republike Srbije, odnosno Fonda za mlade talente. U toku studija je bila na stručnoj praksi u Siriji u okviru IAESTE (The International Association for the Exchange of Students for Technical Experience) programa za razmenu studenata. Master studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu započela je 2009/2010 školske godine, a završila u oktobru 2010. godine sa prosečnom ocenom 9,75 na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Master rad pod nazivom „Ispitivanje primene alginatnih mikročestica i bioreaktora sa dinamičkom kompresijom za inženjerstvo tkiva hrskavice“ odbranila je sa ocenom 10 i stekla zvanje diplomirani inženjer tehnologije-master. Školske 2010/2011. godine upisala je doktorske studije na matičnom fakultetu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Položila je sve predviđene ispite na doktorskim studijama, kao i završni ispit, sa prosečnom ocenom 9,67.

Pohađala je tri međunarodne letnje škole iz oblasti inženjerstva tkiva i regenerativne medicine u Sloveniji (2010), Nemačkoj (2011) i na Kipru (2014), a rezultate svog naučno-istraživačkog rada je predstavila na tri međunarodne konferencije: TERMIS 2012, NanoBelgrade 2012 i na COST konferenciji 2015 u Novom Sadu. U okviru doktorskih studija boravila je mesec dana u Centru za inženjerstvo materijala Univerziteta u Perudi u Italiji 2012. godine. Govori engleski jezik i služi se nemačkim.

1.2. Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

Danijela Kostić je školske 2010/2011 godine upisala doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo. Uspešno je položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,67 i ocenom 10 na Završnom ispitu sa temom "Ispitivanje i matematičko modelovanje otpuštanja

srebra iz nanokompozitnih alginatnih mikročestica". Tema Završnog ispita je usko vezana za predloženu temu doktorske disertacije i ovaj ispit je obuhvatio pregled literature, preliminarna eksperimentalna istraživanja, kao i postavku matematičkog modela otpuštanja srebra iz nanokompozitnih alginatnih mikročestica sa nanočesticama srebra, zatim prikaz i analizu rezultata i predlog kandidata za dalja istraživanja.

Spisak položenih ispita na doktorskim studijama:

R. br.	Naziv predmeta	ESPB	Ocena
1	Hemijska kinetika	5	9 (devet)
2	Matematička obrada eksperimentalnih podataka	5	7 (sedam)
3	Specijalna poglavlja prenosa mase	4	10 (deset)
4	Viši kurs termodinamike	5	10 (deset)
5	Fenomeni prenosa u biološkim sistemima	5	10 (deset)
6	Sinteza, svojstva i primena biokeramičkih materijala	4	10 (deset)
7	Biokompozitni materijali	4	10 (deset)
8	Imobilisani biokatalizatori: tehnike imobilizacije, bioreaktori i primena	6	10 (deset)
9	Višefazni sistemi	5	10 (deset)
10	Polimerni biomaterijali	4	10 (deset)
11	Inženjerstvo tkiva	5	10 (deset)
12	Završni ispit	30	10 (deset)
	UKUPNO/PROSEK	82	9,67

Od februara 2011. godine Danijela Kostić je angažovana kao istraživač-pripravnik u realizaciji dva projekta koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod nazivom „Razvoj novih inkapsulacionih i enzimskih tehnika za proizvodnju biokatalizatora i biološki aktivnih supstanci u cilju povećanja konkurentnosti, kvaliteta i bezbednosti hrane“ br. III46010 i „Sinteza, razvoj tehnologija dobijanja i primena nanostrukturnih multifunkcionalnih materijala definisanih svojstava“ br. III45019. Oblasat naučno-istraživačkog rada Danijele Kostić se odnosi na razvoj i karakterizaciju alginatnih hidrogelova sa sadržanim nanočesticama srebra u pogledu kinetike i mehanizma otpuštanja srebra, a iz dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada proistekla su 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima, 11 saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima štampana u izvodu i 5 saopštenja na nacionalnim naučnim skupovima štampana u izvodu.

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu, M21

1. Stojkowska J., **Kostić D.**, Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B., A comprehensive approach to in vitro functional evaluation of Ag/alginate nanocomposite hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **111**, 305-314, 2014. ISSN: 0144-8617, IF 2014: 4.074
2. **Kostić D.**, Vidovic S., Obradovic B.: Silver release from nanocomposite Ag/alginate hydrogels in the presence of chloride ions: experimental results and mathematical modeling, *J. Nanopart. Res.*, 2016, **18**:76 doi: 10.1007/s11051-016-3384-3, ISSN: 1388-0764, IF 2014: 2.184

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu, M34

1. Stojkowska J., Jovanovic Z, **Kostić D.**, Miskovic-Stankovic V., Obradovic B.: *Bioreactor characterization of novel alginate nanocomposites for biomedical applications*, Book of Abstract, The twelfth annual conference "YUCOMAT 2010", Herceg Novi, Montenegro, 06-10.09.2010. p. 170

2. Obradovic B., Stojkovska J., **Kostic D.**: *Integrating biomimetic bioreactor conditions and alginate microbeads to induce formation of cartilaginous tissue constructs*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS), Granada 2011, Spain, Histology and histopathology, Cellular and Molecular Biology, 26 (supplement 1) p. 88.
3. Stojkovska J., Jovanović Z., Zvicer J., **Kostic D.**, Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V., Obradovic B.: *Characterization of novel alginate nanocomposites with silver nanoparticles for biomedical applications*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS), Granada 2011, Spain, Histology and histopathology, Cellular and Molecular Biology, 26 (supplement 1) pp. 272-273.
4. Stojkovska J., Zvicer J., **Kostic D.**, Obradovic B.: *Biomechanical properties of alginate hydrogels in a biomimetic bioreactor for cartilage tissue engineering*, September 2011, Dublin, Ireland, Book of Abstracts, poster/rapid fire presentation II – 257.
5. Obradovic B., Stojkovska J., Madzovska I., **Kostic D.**, Vidovic S., Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic V.: *Versatile use of biomimetic bioreactors for functional evaluation of nanocomposite alginate based hydrogels*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 55.P07, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 334.
6. **Kostic D.**, Madzovska I., Vidovic S., Obradovic B.: *Modeling of release kinetics of silver nanoparticles from novel alginate nanocomposites aimed for biomedical applications*, 3rd TERMIS World Congress, Vienna, Austria, 2012, 54.P09, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2012, 6 (suppl. 1), p. 324.
7. Obradovic B., Stojkovska J., Vidovic S., **Kostic D.**, Madzovska I., Jovanovic Z., Vukasinovic-Sekulic M., Miskovic-Stankovic M.: *Novel Ag/alginate nanocomposite hydrogels for potential biomedical applications*, Programme & Book of Abstracts, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology, NanoBelgrade 2012, Belgrade, Serbia, September 26-28, 2012, p. 66.
8. **Kostic D.**, Madzovska I., Vidovic S., Obradovic B.: *Silver release from alginate microbeads with incorporated silver nanoparticles under different hydrodynamic conditions*, Programme & Book of Abstracts, First International Conference on Processing, characterisation and application of nanostructured materials and nanotechnology, Belgrade, NanoBelgrade 2012, Serbia, September 26-28, 2012, p. 110.
9. Zvicer J., **Kostic D.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Validation and utilization of bioreactors mimicking skeletal tissues in vivo for biomaterial assessment*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2013), Istanbul, Turkey, June 17-20, 2013, p. 578.
10. **Kostic D.**, Madzovska I., Vidovic S., Obradovic B.: *Mathematical modeling of silver release from antimicrobial nanocomposite Ag/alginate microbeads*, Annual meeting of the European Chapter of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU 2014), Genova, Italy, June 10-13, 2014, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2014, 8 (suppl. 1), p. 355.
11. Zvicer J., **Kostic D.**, Vidovic S., Obradovic B.: *Biomimetic evaluation of Ag/alginate nanocomposites using a bioreactor with dynamic compression*, International Conference Unified Scientific Approaches towards Regenerative Orthopaedics and Dentistry, REDEOR, Venice, Italy, March 25-27, 2015, Conference Book, p. 60-61.

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu M64

1. **Kostić D.**, Stojkovska J., Obradović B.: *Alginate microbeads as cell supports in a biomimetic bioreactor for cartilage tissue engineerig*, 9th Young Researchers' Conference

- Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, 2010, Serbia, Book of Abstract, IV/4, pp. 17.
- 2. Stojkowska J., Jovanović Ž., **Kostić D.**, Zvicer J., Jevremović I., Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V., Obradović B.: *Evaluation of novel alginate nanocomposites for biomedical applications*, 9th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, 2010, Serbia, Book of Abstract, III/8, page 13.
- 3. Stojkowska J., **Kostić D.**, Zvicer J., Obradović B.: *Ispitivanje biomehaničkih karakteristika alginatnih mikročestica sa imobilisanim hondrocitima u toku bioreaktorske kultivacije u cilju inženjerstva tkiva hrskavice*, Biotehnologija za održivi razvoj, TMF, Beograd, 2010, Knjiga izvoda radova, str. 74-75.
- 4. Stojkowska J., Jovanović Ž., **Kostić D.**, Vukašinović-Sekulić M., Mišković-Stanković V., Obradović B.: *Evaluation of novel Ag/alginate microbeads for potential biomedical applications*, 11th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, Belgrade 2012, Serbia, Book of Abstracts, TM5, p. 47.
- 5. **Kostić D.**, Madžovska I., Vidović S., Obradović B.: *Mathematical modeling of silver release from nanocomposite Ag/alginate microbeads*, 12th Young Researchers Conference – Materials Science and Engineering, SASA, December 11 – 13, 2013, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, I/2, p. 1

1.3. Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu dosadašnjeg rada i ostvarenih rezultata tokom doktorskih studija i u okviru naučno-istraživačkog rada na projektima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije III46010 i III45019, Danijela Kostić, dipl. inž. tehnologije-master, je pokazala izrazitu sklonost i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. Takođe, iz oblasti predložene doktorske disertacije do sada su objavljena dva rada u vrhunskim međunarodnim časopisima M21 čime kandidat ispunjava sve potrebne uslove za rad na predloženoj temi doktorske disertacije.

2. Predmet i cilj istraživanja

2.1 Predmet istraživanja

Sa povećanjem broja mikroorganizama rezistentnih na antibiotike, srebro se ponovo našlo u fokusu naučnih istraživanja usled širokog spektra antimikrobnog dejstva. Pri tome su nanočestice srebra pokazale veću aktivnost od jona srebra tako da se sada i na tržištu može naći određeni broj različitih proizvoda na bazi nanokompozita sa srebrom. Oblasti primene ovih nanokompozita se kreću od robe široke potrošnje kao što su proizvodi od tekstila i kozmetički proizvodi do pakovanja za hranu i farmaceutskih i medicinskih proizvoda.

Alginat je posebno atraktivan prirodni polimer za primenu u nanokompozitima sa nanočesticama srebra usled svoje dostupnosti, niske cene i jednostavnog geliranja. U prisustvu viševalentnih katjona alginat formira biokompatibilne hidrogelove od kojih se najčešće koristi kalcijum-alginat. Ovi hidrogelovi imaju široku primenu u medicini i to naročito kao obloge za rane usled velike sorpcione moći, a time i regulisanja nivoa vlage u rani. Pored toga, alginanti hidrogelovi se primenjuju i u pakovanjima za hranu kao biokompatibilna, čak i jestiva i potpuno biorazgradiva ambalaža. Zbog toga dodatak nanočestica srebra alginatnim hidrogelovima privlači značajnu pažnju u naučnim istraživanjima jer omogućava dodatnu funkcionalnost u pogledu antimikrobne aktivnosti. Nanočestice srebra je moguće sintetisati u rastvorima alginata redukcijom jona srebra primenom različitih metoda kao što su hemijska, elektrohemijska i hidrotermalna sinteza, kao i primenom gama zračenja. Prednosti elektrohemijske sinteze su dobra kontrola procesa i čistoća nanokompozitnih hidrogelova kao krajnjih proizvoda koji sadrže samo alginatni hidrogel i nanočestice srebra ali je nedostatak relativno visoka cena ovog postupka. Sa druge strane,

hidrotermalna sinteza je ekonomski pristupačniji metod ali je nedostatak korišćenje većeg broja hemikalija i slabija kontrola procesa i raspodele veličina nanočestica u dobijenom koloidnom rastvoru. Stoga su alginatni hidrogelovi sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra prevashodno atraktivni za primenu u medicini dok su za primenu u pakovanju za hranu atraktivniji nanokompozitni hidrogelovi dobijeni ekonomski povoljnijim postupcima kao što je to hidrotermalna sinteza nanočestica.

Međutim, primenljivost Ag/alginantih hidrogelova u medicini i u pakovanju za hranu se značajno razlikuje po željenom ispoljavanju antimikrobnog dejstva. Naime, u medicinskoj primeni kao antimikrobnih obloga za rane i implantata za meka tkiva, funkcionalnost ovih proizvoda se zasniva na otpuštanju srebra koje treba da ispolji antimikrobno dejstvo ali bez neželjenih citotoksičnih efekata na okolno tkivo. Da bi se to postiglo, od velike je važnosti utvrditi mehanizam otpuštanja srebra uključujući oblik otpuštenog srebra (npr. joni, nanočestice, agregati), kao i moguće deponovanje u okolnom tkivu. Treba takođe dodati da je otpuštanje srebra u biološkoj sredini komplikovano i usled prisustva jona hlora koji mogu da reaguju sa nanočesticama i jonima srebra dajući nerastvorni precipitat AgCl ali i različite jone $\text{AgCl}_x^{(x-1)-}$. Matematičko modelovanje pruža mogućnost povezivanja različitih procesa prilikom otpuštanja nanočestica i jona srebra kako bi se sa sigurnošću predvidelo ponašanje nanokompozitnog materijala u dodiru sa tkivom. Međutim, do sada su procesi oksidacije, difuzije, reakcije sa jonima hlora i agregacije nanočestica srebra ispitivani zasebno u vodenim suspenzijama dok se u nanokompozitima u biološkoj sredini ovi procesi verovatno odvijaju simultano.

Sa druge strane, u pakovanju za hranu antimikrobno dejstvo je poželjno u direktnom kontaktu površine pakovanja sa mikroorganizmima bez otpuštanja srebra u hranu. Pošto su alginatni hidrogelovi hidrofilni i bubre u dodiru sa vlagom, da bi se kontrolisala migracija nanočestica srebra moguće je proizvesti kompozitna pakovanja dodatkom drugih polimera. Kao pogodni polimeri, već u širokoj upotrebi u pakovanju za hranu, koriste se polivinil alkohol (PVA) i poli(mlečna kiselina) (PLA, engl. *polylactic acid*). Pri tome je PVA hidrofilan dok je PLA hidrofoban polimer, a treba dodati da i jedan i drugi polimer imaju bolje mehaničke karakteristike od alginata. I u ovom slučaju je prema zahtevima standarda za pakovanje hrane potrebno utvrditi otpuštanje srebra u različitim rastvorima koji simuliraju hranu.

Treba naglasiti da je ispitivanje procesa koji se odvijaju prilikom otpuštanja nanočestica i/ili jona srebra iz nanokompozita u različitim sistemima značajno i sa stanovišta ispitivanja uticaja iskorišćenih proizvoda na životnu sredinu što je sa povećanjem primene nanomaterijala privuklo interes naučne zajednice ali i regulatornih tela.

Predmet ove doktorske disertacije se stoga odnosi na ispitivanje mehanizma i kinetike otpuštanja srebra iz nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova u različitim uslovima relevantnim za primene u medicini i u pakovanju za hranu. Pri tome su za primenu u medicini odabrani hidrogelovi sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra dok je za primenu u pakovanju za hranu odabrana metoda hidrotermalne sinteze nanočestica. Ova metoda će biti posebno ispitana i optimizovana u ovom radu kako bi se dobili Ag/alginatni hidrogelovi pogodni za ugradnju u PVA i PLA filmove koji će zadovoljavati standarde propisane za otpuštanje srebra iz pakovanja za hranu.

2.2 Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja ove doktorske disertacije je određivanje i matematičko modelovanje kinetike i mehanizma otpuštanja srebra iz novih nanokompozita na bazi alginatnih hidrogelova sa nanočesticama srebra u pogledu postizanja antimikrobne aktivnosti u različitim primenama. Poseban fokus su primena u medicini i to alginatnih hidrogelova sa elektrohemijski sintetisanim nanočesticama srebra i primena u pakovanju hrane novih kompozitnih polimernih filmova sa alginatnim mikročesticama sa sadržanim nanočesticama srebra dobijenim putem hidrotermalne sinteze. Prema tome, kao posebni ciljevi mogu se izdvojiti:

- određivanje kinetike otpuštanja srebra iz alginatnih mikročestica sa elektrohemijjski sintetisanim nanočesticama srebra, u vodi i u fiziološkom rastvoru kao modelu biološkog fluida, u različitim hidrodinamičkim uslovima;
- razvoj matematičkih modela koji bi uključili različite procese tokom otpuštanja srebra iz Ag/alginatnih mikročestica u različitim sredinama kao što su difuzija, spiranje i oksidacija nanočestica srebra, zatim reakcija sa jonima hlora iz fiziološkog rastvora, difuzija proizvoda reakcije i dr.;
- razvoj metode za hidrotermalnu sintezu nanočestica srebra u rastvoru alginata, a zatim i dobijanje hidrogelova Ag/alginata u vlažnom i suvom obliku;
- razvoj i karakterizacija novih polimernih kompozitnih filmova sa sadržanim Ag/alginatnim mikročesticama za primenu u pakovanju hrane.

Literatura

1. Artiaga G., Ramos K., Ramos L., Cámara C., Gómez-Gómez M.: Migration and characterisation of nanosilver from food containers by AF4-ICP-MS, *Food Chem.*, 2015, 166: 76 – 85.
2. Benn, T.M., Westerhoff, P.: Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics, *Environ. Sci. Technol.*, 2008, 42: 4133–4139
3. Boonkaew B., Suwanpreuksa P., Cuttle L., Barber P.M., Supaphol P.: Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity. *J Appl Polym Sci.*, 2014, 131: 40215-40225.
4. Dankovich T., A., Gray D., G.: Bactericidal paper impregnated with silver nanoparticles for point-of-use water treatment, *Environ. Sci. Technol.*, 2011, 45: 1992- 1998
5. El Badawy A.M., Luxton T.P., Silva R.G., Scheckel K.G., Suidan M.T., Tolaymat T.M.: Impact of environmental conditions (pH, ionic strength, and electrolyte type) on the surface charge and aggregation of silver nanoparticles suspensions, *Environ. Sci. Technol.*, 2010, 44: 1260-1266.
6. Espinoza M.G., Hinks M.L., Mendoza A.M., Pullman D.P., Peterson K.I.: Kinetics of halide-induced decomposition and aggregation of silver nanoparticles, *J Phys Chem C*, 2012, 116: 8305-8313.
7. Goetz N., Fabricius L., Glaus R., Weitbrecht V., Günther D., Hungerbühler K.: Migration of silver from commercial plastic food containers and implications for consumer exposure assessment, *Food Addit. Contam. Part A*, 2013, 30: 612-620.
8. He D., Bligh M.W., Waite T.D.: Effects of aggregate structure on the dissolution kinetics of citrate-stabilized silver nanoparticle, *Environ. Sci. Technol.*, 2013, 47: 9148-9156.
9. Huang B., Y., Chen S., Bing X., Gao C.: Nanosilver migrated into food - simulating solutions from commercially available food fresh containers, *Packag. Technol. Sci.* 2011, 24: 291-297.
10. Hume S.L., Jeerage K.M.: Surface chemistry and size influence the release of model therapeutic nanoparticles from poly(ethylene glycol) hydrogels, *J Nanopart. Res.* 2013, 15: 1635-1651.
11. Kittler S., Greulich C., Diendorf J., Koller M., Eppler M.: Toxicity of silver nanoparticles increases during storage because of slow dissolution under release of silver ions, *Chem. Mater.* 2010, 22: 4548–4554.
12. Lee K.Y., Mooney D.J.: Alginate: Properties and biomedical applications, *Prog. Polym. Sci.* 2012, 37: 106 – 126.
13. Levard C., Mitra S., Yang T., Jew A.D., Badireddy A.R., Lowry G.V., Brown G.E.: Effect of chloride on the dissolution rate of silver nanoparticles and toxicity to *E. coli*, *Environ Sci Technol*, 2013, 47: 5738–5745.
14. Liu J., Hurt R.H.: Ion release kinetics and particle persistence in aqueous nano-silver colloids, *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 2169–2175.

15. Peretyazhko T.S., Zhang Q., Colvin V.L.: Size-controlled dissolution of silver nanoparticles at neutral and acidic pH conditions: kinetics and size changes, *Environ Sci Technol.* 2014, 48: 11954-11961.
16. Quadros M., E., Pierson R., Tulse N., S., Willis R., Rogers K., Thomas T., A., Marr L., C.: Release of silver from nanotechnology-based consumer products for children, *Environ. Sci. Technol.*, 2013, 47: 8894 – 8901.
17. Ribeiro F., Gallego-Urrea J. A., Jurkschat K., Crossley A., Taylor M., H., C., Soares A. M.V.M., Loureiro S.: Silver nanoparticles and silver nitrate induce high toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna* and *Danio rerio*, *Sci. Total Environ*, 2014, 467: 232-247.
18. Sekine R., Brunetti G., Donner E., Khaksar M., Vasilev K., Jamting A.K., Scheckel K.G., Kappen P., Zhang H., Lombi E.: Speciation and Lability of Ag-, AgCl-, and Ag₂S-Nanoparticles in Soil Determined by X-ray Absorption Spectroscopy and Diffusive Gradients in Thin Films, *Environ. Sci. Technol.* 2015, 49: 897–905.
19. Šimon P., Chaudhry Q., Bakoš D.: Migration of engineered nanoparticles from polymer packaging to food – a physicochemical view, *J Food Nutr Res*, 2008, 47: 105-113
20. Wong K. K. Y., Liu X.: Silver nanoparticles—the real “silver bullet” in clinical medicine?, *Medical Chemical Community*, 2010, 1: 125 – 131.

3. Polazne hipoteze

Predložena istraživanja u okviru ove doktorske disertacije polaze od hipoteze da je moguće dobiti nanokompozitne alginatne hidrogelove sa sadržanim nanočesticama srebra sintetisanim na različite načine tako da otpuštanje srebra bude matematički opisano i prilagođeno različitim primenama i to u medicini i u prehrambenoj industriji.

Pri tome se polazi od sledećih pretpostavki:

- moguće je postaviti i utvrditi mehanizme otpuštanja srebra iz Ag/alginantih mikročestica u vodi i u fiziološkom rastvoru u različitim hidrodinamičkim uslovima na osnovu kojih je moguće definisati odgovarajuće kinetičke modele otpuštanja srebra;
- moguće je optimizovati metodu hidrotermalne sinteze nanočestica srebra u alginatnom rastvoru tako da se dobiju uniformne nanočestice u koloidnom rastvoru alginata;
- moguće je geliranje koloidnog rastvora alginata sa nanočesticama srebra dobijenim hidrotermalnom sintezom i primena dobijenih Ag/alginatnih hidrogelova u vlažnom i suvom stanju uz očuvanje većeg dela nanočestica srebra;
- moguća je disperzija Ag/alginantih mikročestica u rastvorima polivinil alkohola i poli(mlečne kiseline) i dobijanje suvih kompozitnih filmova sa sadržanim nanokompozitnim Ag/alginatnim mikročesticama sa očuvanim nanočesticama srebra;
- moguća je optimizacija kompozitnih polimernih filmova u pogledu sastava, antimikrobne aktivnosti, otpuštanja srebra u medijume koji simuliraju hranu, kao i mehaničkih karakteristika za potencijalnu primenu u pakovanjima za hranu.

4. Naučne metode istraživanja

Metode istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji će obuhvatiti eksperimentalna merenja koncentracije srebra u različitim rastvorima pomoću atomske apsorpcione spektroskopije (AAS) i masene spektrometrije sa induktivno spregnutom plazmom (ICP-OES). Prisustvo nanočestica srebra u koloidnim rastvorima alginata, kao i u nanokompozitnim hidrogelovima nakon rastvaranja hidrogela, će biti utvrđeno primenom ultraljubičaste i vidljive (UV-Vis) spektroskopije. Veličina alginatnih mikročestica će biti određena primenom optičke mikroskopije dok će veličina nanočestica srebra u koloidnim rastvorima alginata biti određena primenom

transmisione elektronske mikroskopije (TEM). Prisustvo nanočestica srebra unutar alginatnih hidrogelova će biti utvrđeno i primenom skenirajuće elektronske mikroskopije (SEM). Ag/alginatni hidrogelovi će takođe biti analizirani u pogledu sastava i termičkih karakteristika primenom infracrvene spektrometrije (FTIR) odnosno termogravimetrijske analize (TGA) i diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC). Takođe, mehaničke karakteristike kompozitnih filmova će biti određene pomoću kidalice. Antibakterijsko dejstvo kompozitnih filmova će biti određeno agar-difuzionom metodom na bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Numeričko rešavanje matematičkih modela će biti izvedeno primenom MATLAB softverskog paketa.

5. Očekivani naučni doprinos

Po završetku predloženih istraživanja može se očekivati sledeći naučni doprinos:

- razvoj novih matematičkih modela koji povezuju različite procese kao što su difuzija, oksidacija i reakcije nanočestica srebra da bi opisali mehanizam i kinetiku otpuštanja srebra iz suvih i vlažnih nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova u različitim uslovima;
- određivanje koeficijenta difuzije nanočestica srebra u nanokompozitnim Ag/alginatnim hidrogelovima;
- optimizacija metode hidrotermalne sinteze nanočestica srebra u rastvoru alginata kako bi se dobila uniformna raspodela veličina nanočestica u koloidnom rastvoru koji je pogodan za dobijanje nanokompozitnih hidrogelova geliranjem;
- dobijanje novih kompozitnih filmova na bazi polivinil alkohola i poli(mlečne kiseline) sa Ag/alginatnim mikročesticama uz očuvanje nanočestica srebra;
- detaljna karakterizacija novih kompozitnih filmova uključujući matematičko modelovanje kinetike otpuštanja srebra kako bi se utvrdila korelacija između strukture i svojstava filmova.

Može se takođe očekivati da će predložena doktorska disertacija dati i značajan praktičan doprinos, i to kao razvoj novih antimikrobnih kompozitnih filmova na bazi polivinil alkohola i poli(mlečne kiseline) sa Ag/alginatnim mikročesticama koji će biti atraktivni za primenu u pakovanju za hranu.

6. Plan istraživanja i struktura rada

Predviđa se da će predložena doktorska disertacija biti organizovana po sledećim poglavljima: *Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura*.

U poglavlju *Uvod* biće prikazan kratak osvrt na područje ispitivanja, definisani glavni ciljevi disertacije i predmet istraživanja.

Poglavlje *Teorijski deo* obuhvatiće analizu dosadašnjih pravaca i rezultata istraživanja pri čemu će biti opisani:

- nanočestice srebra: sinteza, antimikrobno dejstvo, primena;
- procesi oksidacije, agregacije i reakcije nanočestica srebra u vodi i vodenim rastvorima soli;
- biokompatibilni polimeri: alginat, polivinil alkohol, poli(mlečna kiselina);
- nanokompoziti sa nanočesticama srebra:
 - primena u medicini; zakonska regulativa;
 - primena u pakovanju za hranu; zakonska regulativa;
- alginatni hidrogelovi sa nanočesticama srebra: metode dobijanja, karakterizacija, primena;
- otpuštanje nanočestica iz hidrogela: difuzija i konvekcija

U *Eksperimentalnom delu* biće navedeni materijali i metode korišćeni u eksperimentalnom radu:

- materijali i hemikalije korišćene u radu;
- opis elektrohemijske sinteze nanočestica srebra;
- opis hidrotermalne sinteze nanočestica srebra;
- dobijanje nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova;
- proces sušenja i rehidracije nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova;
- ispitivanje kinetike otpuštanja srebra iz suvih i vlažnih Ag/alginatnih mikročestica u vodi i fiziološkom rastvoru;
- dobijanje PLA i PVA kompozitnih filmova sa suvim Ag/alginatnim mikročesticama
- kinetika otpuštanja srebra iz suvih Ag/alginatnih mikročestica i kompozitnih filmova u vodi i simulantima hrane: vodenim rastvorima sirćetne kiseline (3 %) i etil-alkohola (10 % i 95 %);
- metode karakterizacije nanokompozitnih materijala:
 - UV-Vis spektroskopija;
 - određivanje koncentracije jona srebra;
 - skenirajuća elektronska mikroskopija;
 - transmisiona elektronska mikroskopija;
 - metode termalne analize;
 - metode analize mehaničkih svojstava;
 - antimikrobna aktivnost kompozitnih filmova.

U poglavlju *Rezultati i diskusija* biće prikazani i diskutovani rezultati i to:

- karakterizacija alginatnih hidrogelova sa nanočesticama dobijenim elektrohemijom sintezom;
- karakterizacija alginatnih hidrogelova sa nanočesticama dobijenim hidrotermalnom sintezom;
- ispitivanje i matematičko modelovanje kinetike otpuštanja srebra iz Ag/alginatnih mikročestica u vodi;
- ispitivanje i matematičko modelovanje kinetike otpuštanja srebra iz Ag/alginatnih mikročestica u fiziološkom rastvoru;
- ispitivanje i matematičko modelovanje kinetike otpuštanja srebra iz Ag/alginatnih mikročestica u vodenom rastvoru sirćetne kiseline;
- dobijanje kompozitnih filmova na bazi polivinil alkohola sa Ag/alginatnim mikročesticama;
- dobijanje kompozitnih filmova na bazi poli(mlečne kiseline) sa Ag/alginatnim mikročesticama;
- karakterizacija kompozitnih filmova (sastav, termička i mehanička svojstva, kinetika otpuštanja srebra u različitim simulantima hrane).

U poglavlju *Zaključak* biće prikazani najvažniji zaključci do kojih je kandidat došao u toku izrade ove doktorske disertacije, kao i osvrt na mogućnosti dalje primene rezultata i moguće pravce daljih istraživanja. U delu *Literatura* biće dati literaturni navodi citirani u disertaciji.

7. Zaključak i predlog

Na osnovu iznetih podataka Komisija smatra da je predložena tema doktorske disertacije dipl. inž. tehnologije-master Danijele Kostić, „Kinetika i mehanizam otpuštanja srebra iz nanokompozitnih Ag/alginatnih hidrogelova za različite primene“, naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da je prihvati i odobri izradu ove disertacije. Istraživanja u okviru ove disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, uža naučna oblast Hemijsko inženjerstvo, za koju je

Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Za mentora se predlaže prof. dr Bojana Obradović, redovni profesor Tehnološko metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu (uža naučna oblast Hemijsko inženjerstvo).

Beograd, 18.04.2016. g.

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Bojana Obradović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nevenka Bošković-Vragolović, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nenad Ignjatović, naučni savetnik
Institut tehničkih nauka SANU