

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ

35/378
(Број захтева)
07.12.2017.
(датум)

Образац 2
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ
НАУКА

(назив већа научне области коме се захтев упућује)

Београд, Студентски трг бр. 1

ЗАХТЕВ
за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета” број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата

ДАНИЈЕЛЕ (Драган) КОСТИЋ, мастер инжењера технологије

КАНДИДАТ: **ДАНИЈЕЛА (Драган) КОСТИЋ**

пријавила је докторску дисертацију под називом:

„Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмполитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“

Из научне области: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**

Универзитет је дана **13.06.2016.** године, својим актом **02 број: 61206-2706/2-16,** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмполитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

ДАНИЈЕЛЕ (Драган) КОСТИЋ

образована је на седници одржаној **06.07.2017.** године Одлуком Факултета под бр. **35/245** у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Бојана Обрадовић	Редовни професор	Хемијско инжењерство
2. Др Невенка Бошковић-Враголовић	Редовни професор	Хемијско инжењерство
3. Др Ненад Игњатовић	Научни саветник	Наука о материјалима

На захтев студента, а уз сагласност ментора, Решењем декана број 20/140 од 6.10.2016. године одобрено је продужење рока за завршетак студија за два семестра школске 2016/2017. године, сагласно Статуту Универзитета у Београду и Статуту Факултета. На захтев студента и предлог ментора, Наставно-научно веће Факултета донело је Одлуку бр. 35/347 од 21.09.2017. године о продужењу рока за завршетак студија за још два семестра шк. 2017/2018. године, сагласно Статуту Универзитета у Београду и Правилнику о докторским студијама Факултета.

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **26.10.2017.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 26.10.2017. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Бојана Обрадовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Невенка Бошковић-Враголовић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Ненад Игњатовић, научни саветник Института техничких наука САНУ, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: **„Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“** коју је поднела **Данијела Костић**, мастер инжењер технологије и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Данијеле Костић, под називом **„Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“** Одлуком број: 61206-2706/2-16 од 13.06.2016. године.

Верификација научних доприноса:

Kategorija M22:

1. **Kostic D.**, Vidovic S., Obradovic B. **2016**, Silver release from nanocomposite Ag/alginate hydrogels in the presence of chloride ions: experimental results and mathematical modeling, *J. Nanopart. Res.*, **18**:76 doi: 10.1007/s11051-016-3384-3, ISSN: 1388-0764, IF 2015: 2.101

Kategorija M23:

1. **Kostic D**, Malagurski I., Obradovic B. **2017**, Transport of silver nanoparticles from nanocomposite Ag/alginate hydrogels under conditions mimicking tissue implantation, *Hem. Ind.*, DOI:10.2298/HEMIND160713049K, ISSN: 0367-598X, IF 2015: 0.437

Докторска дисертација и реферат о оцени докторске дисертације достављају се на увид јавности, а по истеку рока од 30 дана, на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Одлуку доставити: Већу научних области техничких наука Универзитета, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Данијеле Костић, дипломираног инжењера технологије - мастер

Одлуком бр. 35/245 од 06.07.2017. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Данијеле Костић, дипломираног инжењера технологије - мастер, под насловом:

„КИНЕТИКА И МЕХАНИЗАМ ОТПУШТАЊА СРЕБРА ИЗ НАНОКОМПОЗИТНИХ Ag/АЛГИНАТНИХ ХИДРОГЕЛОВА ЗА РАЗЛИЧИТЕ ПРИМЕНЕ“

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са кандидатом, Комисија подноси Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

- 03.03.2016. - Кандидат Данијела Костић, дипломирани инжењер технологије - мастер је пријавила тему за докторску дисертацију под насловом: “Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене”, а Наставно-научно веће Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донело је одлуку о именовању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер под називом: „Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“ (број одлуке 35/92 од 03.03.2016. године).
- 26.05.2016. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета усвојен је извештај Комисије за оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације под називом: „КИНЕТИКА И МЕХАНИЗАМ ОТПУШТАЊА СРЕБРА ИЗ НАНОКОМПОЗИТНИХ Ag/АЛГИНАТНИХ ХИДРОГЕЛОВА ЗА РАЗЛИЧИТЕ ПРИМЕНЕ“, а за ментора ове докторске дисертације именована је др Бојана Обрадовић, редовни професор ТМФ (број одлуке 35/433 од 15.09.2016. године).
- 13.06.2016. - На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду дата је сагласност на предлог теме докторске дисертације Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер под називом: „КИНЕТИКА И

МЕХАНИЗАМ ОТПУШТАЊА СРЕБРА ИЗ НАНОКОМПОЗИТНИХ Ag/АЛГИНАТНИХ ХИДРОГЕЛОВА ЗА РАЗЛИЧИТЕ ПРИМЕНЕ“ (број одлуке 62206-2706/2-16 од 13.06.2016. године).

• 06.07.2017. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је одлука о именовању чланова Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер под називом: „КИНЕТИКА И МЕХАНИЗАМ ОТПУШТАЊА СРЕБРА ИЗ НАНОКОМПОЗИТНИХ Ag/АЛГИНАТНИХ ХИДРОГЕЛОВА ЗА РАЗЛИЧИТЕ ПРИМЕНЕ“ (број одлуке 35/245 од 06.07.2017. године).

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, а ужој научној области Хемијско инжењерство за коју је матична установа Технолошко-металуршки факултет, Универзитета у Београду. Ментор је др Бојана Обрадовић, редовни професор ТМФ, која је на основу досадашњих објављених публикација и искуства компетентна да руководи израдом ове дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Данијела Костић, дипл. инж. технологије – мастер, рођена је 07.08.1986. године у Београду. Завршила је основну школу и гимназију у Београду. Основне студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду започела је 2005/2006 школске године, а завршила у октобру 2009. године са просечном оценом 8,85 на Одсеку за хемијско инжењерство. Током завршне године основних студија била је стипендиста омладине и спорта Републике Србије, односно Фонда за младе таленте. У току студија је била на стручној пракси у Сирији у оквиру *IAESTE* (*The International Association for the Exchange of Students for Technical Experience*) програма за размену студената. Мастер студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду започела је 2009/2010 шк. године, а завршила у октобру 2010. године са просечном оценом 9,75 на студијском програму Хемијско инжењерство. Мастер рад под називом „Испитивање примене алгинатних микрочестица и биореактора са динамичком компресијом за инжењерство ткива хрскавице“ одбранила је са оценом 10 и стекла звање дипломирани инжењер технологије - мастер. Школске 2010/2011. године уписала је докторске студије на матичном факултету, на студијском програму Хемијско инжењерство. Положила је све предвиђене испите на докторским студијама, као и завршни испит, са просечном оценом 9,67.

Похађала је три међународне летње школе из области инжењерства ткива и регенеративне медицине у Словенији (2010), Немачкој (2011) и на Кипру (2014). У оквиру докторских студија боравила је месец дана у Центру за инжењерство материјала Универзитета у Перуђи у Италији 2012. године и месец дана у компанији која се бави инжењерством ткива хрскавице „Stematters“ у Португалији 2016. године. Говори енглески језик и служи се немачким.

Данијела Костић је изабрана у звање истраживач-приправник 23. марта 2011. године, а у звање истраживач-сарадник 23. фебруара 2017. године. До сада је Данијела Костић учествовала у реализацији 2 научно-истраживачка пројекта финансирана од надлежног Министарства Републике Србије:

„Развој нових инкапсулационих и ензимских техника за производњу биокатализатора и биолошки активних супстанци у циљу повећања конкурентности, квалитета и безбедности хране“, пројекат број ИИИ 46010, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, 2011 - 2017.

„Синтеза, развој технологија добијања и примена наноструктурних мултифункционалних материјала дефинисаних својстава“ број ИИИ 45019, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, 2011 - 2017.

Данијела Костић је аутор 4 рада објављена у међународним научним часописима (1 M21a, 1 M21, 1 M22 и 1 M23), 11 радова саопштених на скуповима међународног значаја штампаних у изводу, и 5 радова саопштених на скуповима националног значаја штампаних у изводу.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер, написана је на 201 страна, у оквиру којих је 87 слика, 5 табела, и 246 литературних навода, и организована је у девет целина: Увод, Теоријски део, Циљеви истраживања, Материјали и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Прилог и Литература. На почетку дисертације дат је кратак Резиме на српском и енглеском језику, а биографија кандидата је дата на крају. По својој форми и садржају, поднети рад задовољава све стандарде за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У Уводном делу дата је полазна основа истраживања у овој докторској дисертацији и описан је значај нових биоматеријала, а посебно наноматеријала и наночестица сребра за примену у биомедицини и материјалима за паковање хране. Истакнут је значај повезивања различитих аспеката карактерисања нових наноматеријала у погледу физичко-хемијских својстава и функционалности, као и математичког моделовања које може да укаже на механизме отпуштања наночестица сребра из наноконструктивних хидрогелова.

Теоријски део се састоји из шест потпоглавља: Сребро, Наночестице сребра, Алгинат, Поли(винил алкохол), Поли(лактидна киселина), Пренос масе кроз хидрогел, и Миграциони тест отпуштања супстанци из паковања за храну. У потпоглављу под називом Сребро дат је историјски преглед употребе сребра у јонском и металном облику док је у потпоглављу Наночестице сребра описана употреба наночестица сребра у медицини и индустрији паковања хране. Наведени

су прописи за дозвољену употребу наночестица сребра, методе синтезе и карактеризације ових наночестица, интеракције наночестица сребра у физиолошкој средини у присуству јона хлора, као и антимикробна активност наночестица сребра. У потпоглављу под називом Алгинат описани су структура и физичко-хемијска својства алгината, механизам гелирања овог природног кополимера, а затим и екструзионе технике за добијање хидрогелова у различитим облицима. У овом потпоглављу је описана и дифузија имобилисаних супстанци кроз алгинатни хидрогел, деградација хидрогела и комерцијална примена алгинатних хидрогелова са садржаним јонима или наночестицама сребра. У потпоглављима Поли(винил алкохол) и Поли(лактидна киселина) описани су структура и начин синтезе поли(винил алкохола) (ПВА) односно поли(лактидне киселине) (ПЛА), прописи за употребу ових полимера, као и потенцијална употреба ових полимера са садржаним наночестицама сребра и то посебно у индустрији паковања хране. У потпоглављу Пренос масе кроз хидрогел описани су феномени преноса масе у систему флуид-честице у статичким условима и у условима струјања флуида и наведени су математички модели који описују дифузију супстанце из хидрогела. У оквиру потпоглавља под називом Миграциони тест отпуштања супстанци из паковања за храну описана је регулативом прописана процедура извођења миграционог теста за одређивање количине отпуштене супстанце из материјала намењеног за паковање хране у одређеним течностима које служе као симуланти хране. У овом потпоглављу су наведене и прописане максималне дозвољене концентрације отпуштеног сребра у јонском облику из материјала за паковање у симуланте хране.

У поглављу Циљеви истраживања наведен је основни циљ, а затим и посебни циљеви ове докторске дисертације који се односе на развој и карактеризацију нових антимикробних нанокомпозитних биоматеријала са садржаним наночестицама сребра, а посебно на одређивање и математичко моделовање кинетике и механизма отпуштања сребра из нанокомпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за примену у медицини и материјалима за паковање хране.

У поглављу Материјали и методе наведене су све хемикалије, а затим и методе које су примењене у току експерименталног рада, а које су обухватиле поступке електрохемијске и модификоване методе хидротермалне синтезе наночестица сребра у Na-алгинатном раствору, карактеризацију добијених колоидних раствора, методе добијања нанокомпозитних хидрогелова на бази алгината и наночестица сребра у облику дискова и микрочестица, сушење и рехидратацију нанокомпозитних микрочестица, као и методе карактеризације нанокомпозитних хидрогелова. Описани су експерименти испитивања кинетике отпуштања сребра из Ag/алгинатних хидрогелова, добијених из колоидног раствора синтетисаног електрохемијском методом, у воду и физиолошки раствор у различитим хидродинамичким условима. Описане су методе добијања ПВА и ПЛА композитних филмова са садржаним сувим Ag/алгинатним микрочестицама, а затим и експерименти испитивања кинетике отпуштања сребра из ових филмова у симуланте хране на бази воде, као и експерименти испитивања антибактеријске активности ових филмова применом агар-дифузионе методе.

У поглављу Резултати приказани су експериментално добијени резултати који су се односили на синтезу наночестица сребра електрохемијском и хидротермалном методом у растворима натријум-алгината, добијање нанокомпозитних

Ag/алгинатних микрочестица из ова два типа добијених колоидних раствора, као и на добијање и карактеризацију ПВА и ПЛА композитних филмова у погледу састава, структуре и антибактеријске активности. Посебно су приказани резултати испитивања и математичког моделовања отпуштања сребра из нанокмполитних хидрогелова, као и композитних филмова у различитим условима. Прво су приказани резултати отпуштања сребра из Ag/алгинатних микрочестица у води и примењен је модел дифузије базиран на другом Фиковом закону на основу кога је одређен коефицијент дифузије наночестица сребра у алгинатној матрици. У следећем потпоглављу приказани су резултати експерименталног одређивања кинетике отпуштања сребра из Ag/алгинатних микрочестица у физиолошком раствору, на основу којих је развијен математички модел који је поред дифузије укључио и оксидацију наночестица и реакцију са јонима хлора, као и дифузију насталих форми $\text{AgCl}_x^{(x-1)-}$. Прменом овог математичког модела на експерименталне резултате одређени су коефицијенти нестајања наночестица сребра и коефицијенти дифузије насталих форми $\text{AgCl}_x^{(x-1)-}$ у различитим хидродинамичким условима. У следећем потпоглављу приказани су експериментални резултати и математичко моделовање дифузије наночестица сребра из нанокмполитних хидрогелова у условима који су релевантни за потенцијалну примену ових хидрогелова као имлантата. Наиме, испитана је и моделована дифузија наночестица у други алгинатни хидрогел који је у директном контакту са нанокмполитним хидрогелом што је релевантно за имплантацију у непрокрвљена мека ткива. У другој експерименталној серији испитана је дифузија наночестица из пакованог слоја Ag/алгинатних микрочестица у условима континуалног протока воде што је релевантно за имплантацију у прокрвљена ткива. Отпуштање сребра је испитано и из ПВА и ПЛА композитних филмова у симуланте хране на бази воде (дестилована вода и водени раствори 3 зап. % сирћетне киселине, 10 зап. % етанола и 95 зап. % етанола). Прво су приказани резултати испитивања и моделовања кинетике отпуштања сребра из сувих Ag/алгинатних микрочестица, добијених из колоидног раствора синтетисаног хидротермалном методом и одређен је коефицијент дифузије наночестица у алгинатној матрици у 3 зап. % раствору сирћетне киселине. Затим су приказани резултати испитивања отпуштања сребра из композитних ПВА и ПЛА филмова у току 10 дана у испитиваним симулантима хране, као и експериментални подаци и математичко моделовање кинетике отпуштања сребра из филмова у 3 зап. % раствор сирћетне киселине на основу чега су одређене вредности привидних коефицијената дифузије наночестица и/или јона сребра у композитним филмовима у овом медијуму.

У поглављу Дискусија, експериментално добијени резултати и резултати математичког моделовања у овој докторској дисертацији су детаљно анализирани и дискутовани у односу на објављене резултате у литератури. Резултати примене електрохемијске и модификоване хидротермалне синтезе наночестица сребра у овом раду су упоређени и дискутовани у односу на предности и недостатке сваке од метода. Закључено је да је хидротермална метода повољнија са становишта цене, рН вредности и добијања стерилног колоидног раствора, али неповољнија са становишта значајно смањене вискозности добијеног раствора, као и значајно мањег приноса наночестица сребра. Снижена вредност вискозности је са друге стране омогућила добијање ситнијих Ag/алгинатних микрочестица у односу на микрочестице добијене из електрохемијски синтетисаног колоидног раствора.

У овој дисертацији је примењен систематичан и поступан приступ експерименталном одређивању, а затим и математичком моделовању отпуштања сребра из Ag/алгинатних микрочестица добијених из електрохемијски синтетисаног колоидног раствора. Овај приступ је омогућио одређивање вредности коефицијента дифузије наночестица у алгинатном хидрогелу у води. Добијена је нешто нижа вредност коефицијента дифузије од вредности објављених у литератури за различите наночестице у хидрогеловаима алгината и других полимера што је објашњено добром стабилизацијом наночестица сребра хидроксилним групама и атомима кисеоника у молекулима алгината. Математички модел отпуштања сребра из нанокомпозитног Ag/алгинатног хидрогела у присуству јона хлора развијен у овом раду, је дискутован са становишта могућих механизма оксидације односно реакције наночестица сребра са јонима хлора предложених у литератури. Модел је успео да укаже на утицај хидрогела, посебно у току рехидратације и бубрења, на ове процесе што није испитивано у литератури. Добијене вредности параметара модела су упоређене са вредностима објављеним у литератури за системе са суспензијама наночестица у растворима у којима су били присутни јони хлора. Коефицијенти брзине нестајања наночестица одређени у опсегу од 10^{-6} - 10^{-5} s⁻¹ су у складу са претходно објављеним вредностима за наночестице у суспензијама док се присуство хидрогела испољило кроз утицај на вредност привидног коефицијента дифузије настале соли AgCl_(s) и форми AgCl_x^{(x-1)-}. Вредност овог коефицијента је била обрнуто пропорционална брзини транспорта јона хлора, а тиме и брзини реакције са тим јонима. Сходно томе, највећа вредност коефицијента дифузије насталих форми AgCl_(s) и AgCl_x^{(x-1)-} је одређена за влажне микрочестице у статичким условима, а најмања за суве Ag/алгинатне микрочестице где је доток јона хлора услед бубрења хидрогела био најбржи тако да се може претпоставити и брзо стварање кристала AgCl_(s) који су највећим делом остајали имобилисани у матрици хидрогела.

Резултати добијања и карактеризације композитних ПВА и ПЛА композитних филмова са садржаним Ag/алгинатним микрочестицама су дискутовани са становишта њихове потенцијалне примене у паковањима за храну. Фокус је био на одређивању кинетике отпуштања сребра и максималних отпуштених концентрација сребра из ових филмова у медијуме који представљају симуланте хране прописане европском регулативом. Као симуланте хране на бази воде коришћени су: дестилована вода и водени раствори сирћетне киселине (3 зап. %) и етанола (10 зап. % и 95 зап. %). Све вредности концентрација отпуштеног сребра у медијуме који су симулирали храну су биле у оквирима прописаних вредности и то < 0,05 mg/kg осим у случају раствора сирћетне киселине где је добијена нешто већа вредност. Овај раствор је стога одабран и за испитивање кинетике отпуштања сребра из Ag/алгинатних микрочестица, а затим и из композитних филмова на бази ПВА и ПЛА. У свим случајевима добијене су приближне вредности привидног коефицијента дифузије реда величине 10^{-17} m² s⁻¹ што указује на сличну структуру полимерних матрица. Ипак концентрација отпуштеног сребра из композитних филмова је била око 4 пута мања у односу на отпуштену концентрацију из исте количине Ag/алгинатних микрочестица што је последица додатног ПВА односно ПЛА матрикса који служи као баријера дифузији наночестица и/или јона сребра. ПЛА композитни филмови су показали одређено бактерицидно дејство према соју *S. aureus* у агар-дифузионом тесту. Поређењем литературних података о

минималној инхибиторној концентрацији сребра за ову бактерију и измерених концентрација отпуштеног сребра у симулантима хране у овој дисертацији, закључено је да је ПЛА филм испољио антибактеријско дејство без значајног отпуштања сребра што је веома повољно са становишта примене у паковањима хране. Агар-дифузиони тест се показао као неприменљив за испитивање антибактеријске активности ПВА филмова услед бубрења овог полимера и у дисертацији је предложена метода одређивања антибактеријске активности по Јапанском стандарду као прикладнија.

У поглављу Закључак концизно су изнети постигнути резултати у истраживању, а који одговарају постављеним циљевима дисертације.

У поглављу Прилог дат је списак слика, табела и ознака, а у поглављу Литература дат је списак коришћене литературе. На крају дисертације је дата кратка биографија кандидата и изјаве о ауторству и истоветности штампане и електронске верзије рада.

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Наночестице сребра су у фокусу научних истраживања већ више од једне деценије, а налазе примену као антимикуробни агенси у различитим медицинским, фармацеутским и козметичким производима, као и у паковањима хране. У овим производима, наночестице су најчешће стабилисане и имобилисане ради спречавања агрегације, а у ту сврху се уобичајено користе полимери и хидрогелови полимера. Калцијум-алгинатни хидрогелови представљају један од најчешће коришћених биоматеријала у биомедицини и то посебно, у облогама за ране где ефикасно регулишу ниво влаге и тиме поспешују зарастање рана. Ови хидрогелови су такође атрактивни за примену као имплантати услед биокompatibilности, хидрофилности и структуре која одговара неким ткивима. Антимикуробна активност ових хидрогелова у облогама за ране се постиже додатком сребра у јонском облику али се унутар матрикса могу имобилисати и наночестице сребра. У овом раду су примењене две методе синтезе наночестица сребра у растворима натријум-алгината при чему је електрохемијска синтеза као чистија и боље контролисана атрактивна за примену у медицини док је хидротермална синтеза као јефтинија атрактивна за примену у индустрији паковања за храну. Из колоидних раствора синтетисаних применом обе методе успешно су добијени нанокомпозитни Ag/алгинатни хидрогелови. Функционалност полимерних нанокомпозита као антимикуробних агенаса је у највећој мери одређена брзином отпуштања наночестица и/или јона сребра али су механизми и кинетика овог процеса још увек у великој мери неистражени. Отпуштање сребра и путеви транспорта наночестица су посебно значајни и са становишта заштите животне средине и утицаја ових наночестица на живе организме и животну средину. Отпуштање металних наночестица из полимерних хидрогелова је најчешће описано моделом дифузије, међутим у случају наночестица сребра у биолошкој средини овај процес постаје компликован услед присуства јона хлора који могу да реагују са наночестицама. У литератури се могу наћи резултати истраживања интеракција суспендованих наночестица сребра са

јонима хлора у различитим растворима при чему тачан механизам није познат. Утврђено је да јони хлора могу истовремено да утичу и на растварање и на агрегацију наночестица сребра у растворима док ове интеракције у полимерним матрицама до сада нису истражене. У овој тези је примењен систематичан приступ у извођењу експерименталних истраживања кинетике отпуштања сребра из Ag/алгинатних микрочестица у води и физиолошком раствору на основу којих је развијен математички модел који повезује три процеса који се том приликом одвијају. Наиме, модел је укључио дифузију наночестица сребра кроз алгинатну матрицу, процес оксидације и реакције са јонима хлора, и дифузију насталих форми $\text{AgCl}_{(s)}$ и $\text{AgCl}_x^{(x-1)-}$. Примењени приступ је омогућио генерални увид у ове процесе и квантитативно одређивање основних параметара што представља основу за даља детаљна истраживања интеракција наночестица, јона сребра, јона хлора и молекула калцијум-алгината у физиолошкој средини. Модел је дао конкретан допринос развоју и примени облога за ране и имплантата са наночестицама сребра, а значајан је и са становишта испитивања других хидрогелова са наночестицама које се у физиолошкој средини понашају слично наночестицама сребра. У овој докторској дисертацији је дат допринос и методологији испитивања потенцијалних антимикробних имплантата у биомимичним условима. Испитано је отпуштање наночестица сребра из Ag/алгинатних хидрогелова у условима који имитирају директан контакт имплантата са непрокрвљеним меким ткивом, као и у условима који имитирају континуално струјање у васкуларизованом ткиву при чему је и квантификован утицај спирања наночестица. Најзад, у овој докторској дисертацији су успешно развијени нови композитни ПВА и ПЛА филмови са Ag/алгинатним микрочестицама добијеним из колоидног раствора са наночестицама сребра синтетисаним хидротермалном методом. Показано је да се оптимизацијом састава филмова може постићи антибактеријска активност уз занемарљиво отпуштање сребра у симуланте хране на бази воде што је атрактивно за потенцијалну примену у паковањима за храну. Свеукупни резултати у овој докторској дисертацији показују оригинални приступ и допринос савременим научним истраживањима у области нанотехнологија и наноматеријала кроз развој нових математичких модела, као и нових потенцијалних производа за примену у медицини и индустрији паковања за храну.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији цитирано је 246 литературних навода, од којих највећи број чине најновији радови у међународним научним часописима чија је тематика везана за израду докторске дисертације. У току израде докторске дисертације кандидат је прегледао доступну литературу везану за: методе синтезе наночестица сребра, полимере који се користе за стабилизацију наночестица сребра, цитотоксичност и антимикробну активност наночестица сребра, методе добијања нанокомпозитних хидрогелова различитих облика, доступне математичке моделе који описују отпуштање супстанци из хидрогелова, као и оксидацију наночестица и предложене механизме интеракција наночестица сребра са јонима хлора, а затим и прописе који се односе на одређивање отпуштања супстанци из материјала за паковање хране. Наведена литература укључује велики број аутора, а односи се на експериментална и теоријска истраживања, укључујући описе и научну заснованост примењених метода и анализу и дискусију добијених резултата. Из

пописа литературе која је коришћена у истраживању и објављених радова које је кандидат приложио, уочава се адекватно познавање предметне области истраживања и актуелног стања истраживања у овој области у свету.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Наноконтропозитни биоматеријали на бази алгината и наночестица сребра су добијени и анализирани савременим техникама карактеризације наноматеријала. Коришћене су две методе синтезе наночестица сребра у раствору натријум-алгината и то електрохемијска синтеза и модификована хидротермална метода. Електростатичка екструзија је коришћена за добијање микрочестица прецизно контролисане величине. UV-видљива спектроскопија је примењена за одређивање присуства наночестица сребра у колоидном раствору, као и у наноконтропозитним хидрогеловима након растварања, трансмисиона електронска микроскопија (ТЕМ) за одређивање величине и облика наночестица сребра у Ag/алгинатном колоидном раствору, оптичка микроскопија за одређивање пречника микрочестица, а атомска апсорпциона спектроскопија (ААС) и спектроскопија са индуковано куплованом плазмом (ИЦП-ОЕС) за одређивање концентрације сребра у растворима. Скенирајућа електронска микроскопија са емисијом поља електрона (FE-SEM) је коришћена за визуелизацију наночестица сребра унутар Ag/алгинатних микрочестица у ПВА и ПЛА контропозитним филмовима, а агар-дифузиони тест је примењен за одређивање антимикробне активности ПВА и ПЛА контропозитних филмова.

3.4. Применљивост остварених резултата

У оквиру ове докторске дисертације остварен је значајан фундаментални и практични допринос развоју нових антимикробних наноконтропозитних биоматеријала у различитим облицима са строго контролисаним и дефинисаним карактеристикама за примену у биомедицини и индустрији за паковање хране. Развијен је нов математички модел који описује отпуштање наночестица и/или јона сребра из наноконтропозитних Ag/алгинатних хидрогелова у присуству јона хлора што је релевантно за примену ових наноконтропозита у физиолошкој средини. Овај модел је дао увид у интеракције наночестица са јонима хлора и поставио основе за даља детаљна истраживања ових процеса, као и методологију за испитивање других полимерних наноконтропозита у медицинској примени када су у контакту са биолошким флуидима. У овој дисертацији је такође експериментално испитано и математички моделовано отпуштање наночестица сребра из наноконтропозитних хидрогелова у условима релевантним за имплантацију у васкуларизована и невакуларизована ткива показујући разлике у механизму отпуштања, као и концентрацији и форми отпуштеног сребра. Развијени приступ се може применити и на испитивање других наноконтропозита за потенцијалну примену у клиничкој пракси. Најзад, у овој дисертацији су развијени и карактерисани и контропозитни ПВА и ПЛА филмови са садржаним Ag/алгинатним микрочестицама при чему је показан потенцијал ових контропозита за примену у паковању хране. Показано је отпуштање сребра у симуланте хране на бази воде у дозвољеним границама при чему је полимерна ПВА односно ПЛА матрица служила као додатни отпор дифузији сребра. Ови резултати уз испољену антибактеријску активност указују на правце даљих истраживања у погледу оптимизације састава и дебљине контропозитних

филмова ради обезбеђивања антимикробног дејства без значајног отпуштања сребра у храну.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

У свом досадашњем истраживачком раду, кандидат Данијела Костић, дипл. инж. технологије - мастер, показала је самосталност и стручност у претраживању литературе, припреми и реализацији експеримената, коришћењу различитих техника карактеризације материјала и анализи и обради резултата уз примену математичког моделовања. На основу досадашњег залагања и постигнутих резултата Комисија је мишљења да кандидат поседује све квалитете неопходне за самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

У оквиру ове докторске дисертације остварен је значајан научни допринос у развоју нових антимикробних нанокompозитних биоматеријала са садржаним наночестицама сребра, а посебно у одређивању механизма и кинетике отпуштања сребра. Посебно се могу издвојити следећи кључни научни доприноси:

- одређена је кинетика отпуштања сребра из нових алгинатних хидрогелова са наночестицама сребра у различитим условима релевантним за различите примене;
- развијен је нов математички модел који описује механизам отпуштања сребра из Ag/алгинатних хидрогелова у присуству јона хлора што је значајно за биомедицинску примену ових биоматеријала;
- одређени су механизам и кинетика отпуштања сребра из нанокompозитних Ag/алгинатних хидрогелова у условима релевантним за имплантацију у прокрвљена и непрокрвљена ткива;
- дат је допринос методологији испитивања кинетике отпуштања сребра из нанокompозитних биоматеријала у различитим хидродинамичким условима који имитирају услове у потенцијалној примени;
- успешно је модификована и примењена метода хидротермалне синтезе наночестица сребра за добијање колоидног Ag/алгинатног раствора из кога су применом електростатичке екструзије добијене сферичне Ag/алгинатне микрочестице;
- развијени су нови композитни ПВА и ПЛА филмова са садржаним Ag/алгинатним микрочестицама добијеним из колоидног раствора синтетисаног хидротермалном методом за потенцијалну примену у паковању хране.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације односе се на веома атрактивну област развоја нових нанокомпозитних биоматеријала при чему је дат како фундаментални, тако и практични допринос овој области. Добијени су Ag/алгинатни хидрогелови са наночестицама сребра синтетисаним применом електрохемијске и модификоване хидротермалне методе. Ови нанокомпозитни хидрогелови су карактерисани са становишта кинетике и механизма отпуштања сребра у биомимичним условима који имитирају природну *in vivo* средину при чему је примењен систематичан и поступан приступ. На основу овог приступа и експерименталних резултата развијен је нов математички модел који је дао увид у интеракције наночестица сребра и јона хлора у физиолошкој средини. Испитивања у различитим хидродинамичким условима су указала на различите механизме отпуштања наночестица и/или јона сребра што је значајно са становишта потенцијалне примене ових хидрогелова као имплантата за мека ткива али и у погледу развоја релевантних метода карактеризације нових нанокомпозитних биоматеријала за предвиђање њихове функционалности у конкретној примени. Нови композитни ПВА и ПЛА филмови развијени у овој докторској дисертацији су показали задовољавајуће отпуштање сребра у симуланте хране на бази воде и могућност антибактеријске активности. Ова докторска дисертација је на тај начин дала значајне доприносе и то, фундаменталном разумевању процеса који се одвијају у нанокомпозитним хидрогеловима са наночестицама сребра при потенцијалној примени у физиолошкој средини, затим методологији испитивања нових нанокомпозитних биоматеријала у условима који имитирају природну средину и најзад, у практичном погледу, развоју нових антимикуробних биоматеријала за потенцијалну примену у паковању за храну.

4.3. Верификација научних доприноса

Кандидат Данијела Костић, дипл. инж. технологије - мастер, је потврдила резултате истраживања у својој докторској дисертацији у међународним научним часописима, као и саопштењима на међународним и националним конференцијама. Из дисертације су проистекла 2 рада у међународним часописима, 3 рада саопштена на међународним скуповима штампана у изводу и 2 рада саопштена на националним научним скуповима штампана у изводу.

Рад у истакнутом међународном часопису, M22

1. **Kostic D.**, Vidovic S., Obradovic B. **2016**, Silver release from nanocomposite Ag/alginate hydrogels in the presence of chloride ions: experimental results and mathematical modeling, *J. Nanopart. Res.*, **18**:76 doi: 10.1007/s11051-016-3384-3, ISSN: 1388-0764, IF 2015: 2.101

Рад у међународном часопису, M23

1. **Kostic D**, Malagurski I., Obradovic B. **2017**, Transport of silver nanoparticles from nanocomposite Ag/alginate hydrogels under conditions mimicking tissue implantation, *Hem. Ind.*, DOI:10.2298/HEMIND160713049K, ISSN: 0367-598X, IF 2015: 0.437

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу, M34

1. **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.
2. **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.
3. **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.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу, 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. **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

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

5.1.Кратак осврт на дисертацију у целини

На основу свега напред изнетог, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер, под називом „Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“ представља значајан и оригинални научни допринос у области Технолошко инжењерство - Хемијско инжењерство, што је потврђено радовима објављеним у часописима међународног значаја. Предмет и циљеви истраживања су јасно наведени и остварени. Комисија, такође, сматра да докторска дисертација под називом „Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокмпозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене“ у потпуности испуњава све захтеване критеријуме. Кандидат је показао изузетну склоност и способност за бављење научно-истраживачким радом, као и самосталност у свим фазама израде ове дисертације.

5.2. Предлог комисије Наставно-научном већу

Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да прихвати овај Извештај и да га заједно са поднетом дисертацијом Данијеле Костић, дипл. инж. технологије - мастер под називом „Кинетика и механизам отпуштања сребра из нанокompозитних Ag/алгинатних хидрогелова за различите примене” изложи на увид јавности у законски предвиђеном року и упуту на коначно усвајање Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду, као и да након завршетка процедуре, позове кандидата на усмену одбрану дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 10. 10. 2017. г.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Др Невенка Бошковић-Враголовић, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Ненад Игњатовић, научни саветник
Институт техничких наука САНУ