

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Наставно-научно веће

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације **Вука В. Филиповића**, истраживача-сарадника, запосленог у Центру за екологију и техноекономику, Института за хемију, технологију и металургију (ИХТМ), Универзитета у Београду,

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, Универзитета у Београду, одржаној 14. јуна 2018. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације **Вука В. Филиповића**, истраживача-сарадника запосленог у Институту за хемију, технологију и металургију (ИХТМ):

„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил-метакрилата и поли(β-аминоестара) за примену у медицини и фармацији“

На основу проучене документације подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Вук (Војислав) Филиповић, истраживач-сарадник Научне установе Институт за хемију, технологију и металургију, Универзитета у Београду, рођен је 08. јула 1987. године у Београду. Основну и средњу школу завршио је у Београду. Дипломирао је на Хемијском факултету (смер – дипломирани хемичар) Универзитета у Београду, 2011. год. са просечном оценом 8,19/10,00 и оценом 10/10 на завршном раду. Мастер студије је завршио на Хемијском факултету, Универзитета у Београду, 2012. год. са просечном оценом 9,25/10 и оценом 10/10 на мастер раду. У току израде завршног рада, као и мастер рада, Вук

Филиповић показао је и опредељеност ка научно-истраживачком раду и стручним усавршавањима. Докторске студије студијског програма Хемија уписао је школске 2012/13. год. на Хемијском факултету, Универзитета у Београду. Кандидат је учествовао у извођењу наставе на Хемијском факултету Универзитета у Београду из предмета Органска хемија, школске 2012/2013. и 2013/2014 . године. Од 1. маја 2014. године запослен је у НУ ИХТМ, Универзитета у Београду, у Центру за екологију и техноекономику, на пројекту ОН 176018 „Геолошка и екотоксиколошка истраживања у идентификацији геопатогених зона токсичних елемената у акумулацијама воде за пиће – истраживање метода и поступака смањивања утицаја биогеохемијских аномалија”, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Од септембра 2014. године је у звању истраживач-сарадник. Такође, кандидат је у периоду од септембра 2014. до септембра 2017. године био ангажован као истраживач на међународном пројекту “Intelligent scaffolds as a tool for advanced tissue regeneration” (IZ73Z0_152327).

Б. Објављени научни радови и саопштења

Вук В. Филиповић се бави научно-истраживачким радом из области органске хемије и хемије макромолекула. Његов научно-истраживачки рад обухвата синтезу и карактеризацију нових биоматеријала на бази полимерних мрежа, за потенцијалну примену као носача за отпуштање фармаколошки активних једињења као и система за регенерацију ткива. Кандидат је коаутор четири научна рада публикована у међународним часописима, од чега су три рада објављена у у врхунским међународним часописима (M21), и један рад објављен у часопису међународног значаја (M23).

Кандидат је коаутор једног саопштења штампаног у целини (M33), три саопштења штампана у изводу на скуповима међународног значаја (M34) и једног саопштења штампаног у изводу на скупу националног значаја (M64). Целокупна библиографија кандидата, категорисана према критеријумима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, дата је у **Прилогу**.

В. Образложење теме

1. Научна област: Органска хемија, Хемија макромолекула

2. Предмет рада:

Планирани предмет истраживања ове докторске дисертације односи се, у првој фази, на синтезу и карактеризацију биодеградабилних макромера (β -аминоестара), при чему се користе различити амини, као и аминокиселине. У току даљих истраживања биће изведена синтеза поли(β -аминоестара), као и интерпенетрирајућих полимерних мрежа хидрогелова на бази макромера (β -аминоестара), 2-хидроксиетил-метакрилата и желатина. Осим тога, предмет истраживања дисертације биће и примена синтетисаних хидрогелова као носача за контролисано отпуштање лека (Цефалексина), односно као система за регенерацију ткива.

3. Научни циљ истраживања:

Истраживање у оквиру ове дисертације имаће неколико циљева:

1. Синтеза и карактеризација нових макромера и полимера (β -аминоестара) на бази диетиленгликол-диакрилата и различитих једињења која садрже примарну или секундарну амино-групу, са различитим уделима диакрилата и амино-компоненте. У даљем току истраживања планирана је синтеза биоматеријала у којима ће се комбиновати различити макромери (β -аминоестара) са желатином, који је дериват природног полимера колагена, и синтетског мономера, 2-хидроксиетил-метакрилата. Варирањем врсте или количине макромера (β -аминоестара) добиће се нови хибридни материјали код којих се могу дизајнирати жељена функционална својства.
2. Синтеза и карактеризација две групе хидрогелова:
 - а) на бази различитих поли(β -аминоестара),
 - б) на бази поли(β -аминоестара), 2-хидроксиетил-метакрилата и желатина.
3. Испитивање прве групе синтетисаних хидрогелова као система за контролисано отпуштање Цефалексина у различитим медијумима, подешеним да симулирају рН-вредности гастроинтестиналног тракта, као и анализа механизма контролисаног отпуштања Цефалексина из синтетисаних хидрогелова применом различитих модел-једначина.
4. Испитивање синтетисаних суперпорозних, биодеградабилних хидрогелова из друге групе, као система за регенерацију ткива, код којих различити поли(β -аминоестри) имају улогу биодеградабилног умреживача.

5. Анализа биокомпатибилности синтетисаних хидрогелова у *in vitro* и *in vivo* тестовима.

4. Методе истраживања:

Нови макромери (β -аминоестара) на бази различитих једињења са аминок-групом, укључујући и аминокиселине, и диетилен гликол-диакрилата, биће синтетисани реакцијом Мајклове адиције. Варирањем компоненте која садржи аминок-групу, као и удела диакрилатне и аминок-компоненте у синтези, добиће се макромери (β -аминоестара) различите структуре. Синтеза хидрогелова поли(β -аминоестара) биће изведена методом полимеризације. Такође, синтетисани макромери (β -аминоестара), заједно са 2-хидроксиетил-метакрилатом и желатином (типа А) биће коришћени за синтезу интерпенетрирајућих полимерних мрежа слободнорадикалском полимеризацијом на криогеним температурама, у циљу добијања суперпорозне структуре хидрогелова са међусобно повезаним порима.

Хемијска структура синтетисаних поли(β -аминоестара) и хибридни хидрогелова биће анализирана помоћу нуклеарне магнетне резонанције и инфрацрвене спектроскопије са Fourier-овом трансформацијом. Испитаће се утицај састава хидрогелова на њихово “интелигентно” понашање, морфологију и својства отпуштања уграђеног лека Цефалексина.

Студије бубрења синтетисаних хидрогелова и хидрогелова са уграђеном активном супстанцом, као и хидролитичке деградације хидрогелова, биће испитиване гравиметријском методом у широком опсегу физиолошких рН-вредности. На основу добијених резултата бубрења биће одређени параметри бубрења (експонент дифузије, кинетичка константа и коефицијент дифузије) и утврдиће се утицај уграђене активне супстанце на вредности параметара бубрења.

Контролисано отпуштање Цефалексина из синтетисаних хидрогелова пратиће се коришћењем УВ-ВИС спектрофотометрије (на $\lambda = 264 \text{ nm}$ за Цефалексин) у различитим медијумима који симулирају рН-услове у желуцу и доњем делу гастроинтестиналног тракта. Добијени резултати отпуштања Цефалексина анализираће се применом различитих модел-једначина.

Морфологија синтетисаних суперпорозних хидрогелова биће испитивана помоћу скенирајуће електронске микроскопије, док ће порозност бити испитивана методом измене растварача.

Цитотоксичност синтетисаних хидрогелова биће тестирана помоћу *in vitro* есеја према MRC5 ћелијској линији хуманог фибробласта, и *in vivo* теста према ембрионима зебра-рибица.

6. Актуелност проблематике

Нови софистицирани системи за контролисано отпуштање активних супстанци имају велики потенцијал за постизање ефикасније фармакотерапије јер могу да обезбеде контролисано отпуштање, продужено време циркулације, повећање биолошке расположивости и редукују нежељених ефеката активне супстанце [1].

У актуелним истраживањима из области система за контролисано отпуштање активних супстанци посебно место заузимају хидрогелови као потенцијални материјали за израду идеалних система који ће обезбедити превазилажење недостатака конвенционалних дозних форми, за различите типове активних супстанци [2]. Хидрогелови су тродимензионалне, физички или хемијски умрежене полимерне структуре, које имају способност да апсорбују велику количину воде или других физиолошких флуида, уз очување своје димензионалне и структурне стабилности [3].

Велики садржај воде, мека и еластична конзистенција, као и минимална тенденција адсорпције протеина на површину хидрогела, су основне карактеристике које чине хидрогелове веома сличним живим ткивима и веома погодним за креирање материјала за примену у регенерацији ткива [4]. Системи за контролисано отпуштање активних супстанци израђени на бази “интелигентних” хидрогелова, који имају способност промене физичких и хемијских карактеристика под утицајем спољашњег стимуланса, омогућавају отпуштање одређене количине активне супстанце у организму, на одређеном месту у одређеном временском периоду, чиме се редукује фреквентност дозирања, побољшава терапијска ефикасност и комплијанса и смањује појава могућих нежељених ефеката што доприноси повећању ефикасности конвенционалне фармакотерапије [5,6].

Поли(β-аминоестри) представљају биодеградабилна, рН и температурно осетљива једињења, изузетно повољне биокompatбилности, која се добијају једноставним синтетичким поступком. Имају широку примену као системи за контролисано отпуштање биолошких молекула, као што су ДНК, мРНК и антиоксиданаса, као и различитих лекова [7].

Спајањем биолошких и синтетских материјала добијају се хибридни системи чије компоненте су сличне екстрацелуларном матриксу, па стога представљају материјале који

подражавају природне екстрацелуларне процесе и могу се применити у регенерацији ткива [8]. У оквиру хибридних биоматеријала, суперпорозни полимерни хидрогелови су у новије време постали веома значајни у области регенерације ткива јер се код њих могу подешавати жељена механичка својства и брзина деградације, захваљујући синтетским полимерима, као и висок степен софистицираности и комплексности, коју поседују биополимери. Нарочито је важна њихова примена као имплантата за регенерацију ткива који воде и усмеравају раст новог ткива. Код ових система важно је да постоје отворене и међусобно повезане поре, различитих величина, како би се побољшала измена течних и хранљивих материја неопходних за раст ћелија, и прокрвљеност ткива [9]. Биодеградабилност представља још једну важну карактеристику хидрогелова са применом за регенерацију ткива, јер се на тај начин избегава уклањање импланта хируршким путем [10].

Литература:

- (1) Li, J., Mooney, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery, *Nat. Rev. Mater.* **2016**, 1, 16071.
- (2) Jaiswal M., Dinda A.K., Gupta A., Koul V.: Polycaprolactone diacrylate crosslinked biodegradable semi-interpenetrating networks of polyacrylamide and gelatin for controlled drug delivery, - *Biomed. Mater.* **2010**, 5, pp. 1-13.
- (3) Jaiswai, M., Koul, V. Assessment of multicomponent hydrogel scaffolds of poly(acrylic acid-2-hydroxyethyl methacrylate)/gelatin for tissue engineering applications - *J. Biomater. Appl.* **2013**, 27, pp. 848–861.
- (4) Vashist, A., Vashist, A., Gupta, Y.K., Ahmad, S., Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body, *J. Mater. Chem. B*, **2014**, 2, pp. 147-166.
- (5) Buenger, D., Topuz, F., Groll, J. Hydrogels in sensing application, *Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37, pp. 1678-1719.
- (6) Caló, E., Khutoryanskiy, V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products, *Eur. Polym. J.*, **2015**, 65, pp.252– 267.
- (7) Yang, C., Xue, Z., Liu, Y., Xiao, J., Chen, J., Zhang, L., Guo, J., Lin, W. Delivery of anticancer drug using pH-sensitive micelles from triblock copolymer MPEG-*b*-PBAE-*b*-PLA. *Mater. Sci. Eng. C*. **2018**, 84, pp. 254–262.
- (8) Daniele, M. A., Adams, A. A., Naciri, J., North, S. H., Ligler, F.S. Interpenetrating networks based on gelatin methacrylamide and PEG formed using concurrent thiol click

chemistries for hydrogel tissue engineering scaffolds, *Biomaterials* **2014**, 35, pp. 1845-1856.

(9) Khan, F., Tanaka, M., Ahmad, S. R. Fabrication of polymeric biomaterials: a strategy for tissue engineering and medical devices, *J. Mater. Chem. Part B* **2015**, 3, pp. 8224-8249.

(10) Böstman, O. Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices, *Scand. J. Soc. Med.* **1994**, 22, pp. 41–45.

6. Очекивани резултати

Кандидат Вук Филиповић ће у току израде докторске дисертације развити и оптимизовати синтетске путеве за синтезу нових макромера (β -аминоестара) и две групе оригиналних хидрогелова. У оквиру прве групе синтетисаће хидрогелове на бази различитих макромера (β -аминоестара), а у оквиру друге групе синтетисаће суперпорозне хидрогелове на бази нових (поли(β -аминоестара) и 2-хидроксиетил-метакрилата и природних компоненти (желатина). Кандидат ће даље структурно окарактерисати синтетисана једињења уз помоћ спектроскопских метода.

Прва група синтетисаних хидрогелова биће коришћена за испитивање зависности бубрења, хидролитичке деградације и контролисаног отпуштања Цефалексина у широком опсегу рН-вредности, од структуре поли(β -аминоестара).

Друга група синтетисаних хидрогелова са применом за регенерацију ткива, биће коришћена за испитивање зависности бубрења, хидролитичке деградације, морфологије и механичких својстава, од структуре поли(β -аминоестрског) умреживача.

Г. Закључак

Мишљења смо да се планирана истраживања уклапају у савремене токове органске хемије и хемије макромолекула и да ће пружити значајан и фундаментални допринос за добијање нових материјала, односно интелигентних система за контролисано отпуштање лекова, као и материјала за примену у регенерацији ткива на бази хидрогелова.

У складу са Статутом Хемијског факултета, а имајући у виду до сада објављене научне радове, сматрамо да кандидат Вук Филиповић испуњава све потребне услове за одобравање израде докторске дисертације. Сагласно томе, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да Вуку Филиповићу одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Синтеза и карактеризација хидрогелова на бази 2-хидроксиетил-метакрилата и поли(β -аминоестара) за примену у медицини и фармацији“

За менторе се предлажу др Душанка Милојковић-Опсеница, редовни професор Универзитета у Београду - Хемијског факултета и др Симонида Томић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду.

Комисија:

Београд,
2. јул 2018.

др Душанка Милојковић-Опсеница, редовни професор,
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

др Симонида Томић, редовни професор,
Технолошко-металуршки факултет,
Универзитет у Београду

др Горан Роглић, редовни професор,
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник,
Институт за молекуларну генетику и генетичко
инжињерство, Универзитет у Београду

Прилог:

Библиографија кандидата категорисана према критеријумима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије:

Радови у врхунским међународним часописима (M21)

1. Opsenica, I., **Filipovic, V.**, Nuss, J. E., Gomba, L. M., Opsenica, D., Burnett, J. C., Gussio, R., Solaja, B. A., Bavari, S. The synthesis of 2,5-bis(4-amidinophenyl)thiophene derivatives providing submicromolar-range inhibition of the botulinumneurotoxin serotype A metalloprotease (2012), *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, pp. 374-379.
2. Nikolic S., Opsenica D.M., **Filipovic V.V.**, Dojcanovic B., Arandjelovic S.S., Radulovic S., Grguric-Sipka S.R. Strong in Vitro Cytotoxic Potential of New Ruthenium-Cymene Complexes (2015), *Organometallics*, 14 (34), pp. 3464-3473.
3. **Filipović, V. V.**, Božić Nedeljković, B. Đ., Vukomanović, M., Tomić, S. Lj. Biocompatible and degradable scaffolds based on 2-hydroxyethyl methacrylate, gelatin and poly(beta amino ester) crosslinkers (2018), *Polymer Testing*, 68, pp. 270-278.

Рад у међународном часопису (M23)

1. Dmitrovic S. S., Skoric M., Boljevic J., Anicic N., Bozic D., Misic D. M., **Filipovic V. V.**, Opsenica D. M. Elicitation effects of a synthetic 1,2,4,5-tetraoxane and a 2,5-diphenylthiophene in shoot cultures of two *Nepeta* species (2016), *Journal Of The Serbian Chemical Society*, 9 (81), pp. 999-1012.

Саопштење са скупа међународног значаја, штампано у целини (M33)

1. Tomić S.Lj., Babić M.M., Vuković J.S., Perišić M.D., **Filipović V.V.**, Davidović S.Z., Filipović J.M., 2-Hydroxyethyl methacrylate/gelatin based superporous hydrogels for tissue regeneration, VIII International Conference on “Times of Polymers and

Composites”, June 19.-23. (2016), Ischia, Italy, AIP Conference Proceedings 1736, 020093, ISBN: 978-0-7354-1390-0.

Саопштења са скуповима међународног значаја, штампана у изводу (M34)

1. Opsenica, D., **Filipović, V. V.**, Gomba, L. M., Burnett, J. C., Šolaja, B. A., Bavari, S. 2,5-Bis(4-aminophenyl)thiophene derivatives as nanomolar-range inhibitors of the botulinum neurotoxin serotype A metalloprotease, 22nd International Symposium on Medicinal Chemistry, ISMC, September 02.-06. **2012**, Berlin, Germany, Book of abstracts, P253, pp. 192. ISSN 1860-7179.
2. Vuković J.S., Babić M.M., Božić B.Đ., Antić K.M., **Filipović V.V.**, Filipović J.M., Tomić S.Lj. Synthesis and development of polymeric scaffolds based on (meth)acrylates for tissue regeneration applications, *The 18th Annual Conference-YUCOMAT*, September 5-10. **2016**, Herceg Novi, Montenegro, Programme and the book of abstracts, p 96, Materials Research Society of Serbia. ISBN 978-86-919111-1-9.
3. Babić M. M., Vuković J. S., Antić K. M., **Filipović V. V.**, Tomić S. Lj. Effects of composition and method of preparation on biocompatible and biodegradable behavior of 3-D polymeric scaffolds based on gelatin/alginate/methacrylate, *The 19th Annual Conference-YUCOMAT*, September 4-8. **2017**, Herceg Novi, Montenegro, Programme and the book of abstracts, p 102, Materials Research Society of Serbia. ISBN 978-86-919111-2-6.

Саопштење са националног скупа, штампано у изводу (M64)

1. Drobac, D., Tokodi, N., **Filipović, V.**, Kečkeš, J., Vidović, M., Meriluoto, J., Svirčev, Z. Prisustvo cijanotoksina u suplementima na bazi cijanobakterijske biomase koji se koriste kao dodaci u ishrani ljudi, *54. Kongres Antropološkog društva Srbije*, 1-4. Jun **2016**, Sremski Karlovci, Srbija, Program i izvodi saopštenja, pp. 67. ISBN: 978-86-911461-3-9.

**Изабрани радови предложеног ментора др Душанке Милојковић-Опсенице,
редовног професора Универзитета у Београду - Хемијског факултета:**

1. **Dušanka Milojković-Opsenica**, Filip Andrić, Sandra Šegan, Jelena Trifković, Živoslav Tešić, Thin-layer chromatography in quantitative structure-activity relationship studies, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 41(6) (2018) 272-281.
2. Ivana Aleksic, Petar Ristivojevic, Aleksandar Pavic, Ivana Radojević, Ljiljana R. Čomić, Branka Vasiljevic, Dejan Opsenica, **Dušanka Milojković-Opsenica**, Lidija Senerovic, Anti-quorum sensing activity, toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos and phytochemical characterization of *Trapa natans* leaf extracts, *Journal of Ethnopharmacology* 222 (2018) 148–158.
3. Jurica, K., Brčić Karačonji, I., Mikolić, A., **Milojković-Opsenica, D.**, Benković, V., Kopjar, N., In vitro safety assessment of the strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) water leaf extract and arbutin in human peripheral blood lymphocytes, *Cytotechnology*, 2018, In press, <https://doi.org/10.1007/s10616-018-0218-4>
4. Filip Andrić, Sandra Šegan, Aleksandra Dramićanin, Helena Majstorović, **Dušanka Milojković-Opsenica**, Linear modeling of the soil-water partition coefficient normalized to organic carbon content by reversed-phase thin-layer chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1458 (2016) 136-144.
5. Sandra Šegan, Igor Opsenica, Mario Zlatović, **Dušanka Milojković-Opsenica**, Bogdan Šolaja, Quantitative structure retention/activity relationships of biologically relevant 4-amino-7-chloroquinoline based compounds, *Journal of Chromatography B*, 1012 (2016) 144–152.

Изабрани радови предложеног ментора др Симониде Љ. Томић, редовног професора Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду:

1. Babić, M. M., Božić, B. Đ., Antić, K. M., Jovašević Vuković, J. S., Perišić, M.D., Filipović, J. M., **Tomić, S. Lj.** [Design of novel multifunctional Oxaprozin delivery system based on dual-sensitive poly\(2-hydroxypropyl acrylate/itaconic acid\) hydrogels](#), *Mater. Lett.* **2015**, 147, pp. 64-68.
2. Babić, M. M., Božić, B. Đ., Božić, B. Đ., Filipović, J. M., Ušćumlić, G. S., **Tomić, S. Lj.** Evaluation of poly(hydroxyethyl acrylate/itaconic acid) hydrogels for controlled delivery of transition metal complexes with Oxaprozin as potential antiproliferative agents, *J. Mater. Sci.* **2015**, 50, pp. 6208–6219.
3. Vuković, J. S., Babić, M. M., Antić, K. M., Miljković, M. G., Perić-Grujić, A. A., Filipović, J. M., **Tomić, S.Lj.** A high efficacy antimicrobial acrylate based hydrogels with incorporated copper for wound healing application, *Mater. Chem. Phys.* **2015**, 164, pp. 51-62.
4. Vuković, J. S., Babić, M. M., Antić, K. M., Filipović, J. M., Stojanović, S.T., Najman, S. J., **Tomić, S. Lj.** *In vitro* cytotoxicity assessment of intelligent acrylate based hydrogels with incorporated copper in wound management, *Mater. Chem. Phys.* **2015**, 175, pp. 158-163.
5. Krezović, B. D., Miljković, M. G., Stojanović, S. T., Najman, S. J., Filipović, J. M., **Tomić, S. Lj.** Structural, thermal, mechanical, swelling, drug release, antibacterial and cytotoxic properties of P(HEA/IA)/PVP semi-IPN hydrogels, *Chem. Eng. Res. Des.* **2017**, 121, pp. 368-380.