УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Образложење предлога теме докторске дисертације под радним насловом:

„Развој, синтеза и карактеризација хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине) за сорпцију неуроактивних фармацеутика као загађујућих супстанци из водених раствора"

„Development, synthesis and characterization of poly(methacrylic acid)-based hydrogels for the sorption of neuroactive pharmaceuticals as pollutants from aqueous solutions"

1. Научна област

Научна област: Хемија

Ужа научна област: Примењена хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет истраживања предложене докторске дисертације биће развој, синтеза и карактеризација хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине) (енгл. *Poly(methacrylic acid) - PMAA*) и испитивање могућности њихове примене за уклањање неуроактивних фармацеутика из водених раствора. Фокус истраживања биће на утицају хемијског састава и структуре полимерне мреже на сорпциона својства хидрогелова, као и на испитивању механизама интеракције између полимера и фармацеутика.

Истраживање ће обухватити испитивање сорпције сертралина и флуоксетина из једнокомпонентних водених раствора применом хидрогелова различитог састава, чији ће избор бити потпомогнут Хансеновим параметрима растворљивости (енгл. *Hansen solubility parameters - HSP*) и квантнохемијским прорачунима заснованим на теорији функционала густине (енгл. *Density functional theory - DFT*). Затим ће бити испитана могућност истовременог уклањања 13 неуроактивних фармацеутика из вишекомпонентних водених раствора ниских концентрација применом 14 хидрогелова различитог хемијског састава. На основу упоредних испитивања биће одабран хидрогел са најповољнијим сорпционим својствима, за који ће бити спроведена детаљна испитивања сорпције, десорпције и утицаја различитих експерименталних параметара.

3. Основне хипотезе

Фармацеутска једињења представљају значајну групу загађујућих супстанци у воденој животној средини услед њихове широке употребе, континуираног доспевања у отпадне воде и непотпуног уклањања конвенционалним поступцима пречишћавања. Њихово присуство потврђено је у површинским, подземним и отпадним водама широм света [1,2]. Посебну пажњу привлаче неуроактивни фармацеутици, који могу утицати на понашање, репродукцију и друге физиолошке процесе водених организама, чак и при ниским концентрацијама [3].

Међу различитим поступцима за уклањање фармацеутских загађујућих супстанци, сорпција представља један од перспективних приступа, нарочито због моућности комбиновања различитих материјала и прилагођавања њиховог хемијског састава и структуре у циљу побољшања сорпционих својстава. Хидрогелови су тродимензионалне полимерне мреже које имају способност апсорпције и задржавања великих количина воде, при чему њихова физичко-хемијска својства могу бити прилагођена променом састава и степена умрежености [4]. Поли(метакрилна киселина) представља погодну основу за развој оваквих материјала због присуства јонизујућих карбоксилних група које могу учествовати у различитим интеракцијама са молекулима фармацеутика [5,6].

Сорпционо понашање фармацеутика зависи од њихових физичко-хемијских својстава, као и од хемијског састава и структуре сорбента. Поред електростатичких интеракција, значајну улогу могу имати водоничне везе, хидрофобне и друге нековалентне интеракције [7]. Модификацијом полимерне мреже различитим синтетичким и природним компонентама могуће је утицати на доступност функционалних група, способност бубрења и афинитет према одређеним једињењима. Посебно су интересантни полимерни системи који садрже поли(етилен-гликолне) сегменте, као и природне полимере попут хитозана, чије функционалне групе могу допринети интеракцијама са различитим загађујућим супстанцама [8].

На основу наведеног, у оквиру докторске дисертације биће испитане следеће хипотезе:

1. Модификација хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине) поли(етилен-гликолним) компонентама може утицати на афинитет према сертралину и флуоксетину и стабилност њиховог везивања за полимерну мрежу. Применом Хансенових параметара растворљивости и *DFT* прорачуна могуће је проценити компатибилност полимера и фармацеутика и испитати потенцијалне молекулске интеракције.
2. Хемијски састав и структура хидрогелова могу значајно утицати на ефикасност и селективност уклањања неуроактивних фармацеутика из вишекомпонентних водених раствора. Сорпционо понашање зависи од врсте и доступности функционалних група полимерне мреже, као и од физичко-хемијских својстава фармацеутика, укључујући њихову молекулску структуру, хидрофобност и степен јонизације.
3. Оптимизацијом састава хидрогелова и услова сорпције могуће је побољшати уклањање неуроактивних фармацеутика и при ниским концентрацијама у воденим растворима. Промене pH вредности, масе сорбента и других услова могу утицати на ефикасност сорпције.

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Основни циљ докторске дисертације биће развој, синтеза и карактеризација хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине), као и испитивање њихове ефикасности за уклањање неуроактивних фармацеутика из једнокомпонентних и вишекомпонентних водених раствора. Посебан циљ биће утврђивање повезаности између хемијског састава и структуре полимерне мреже, физичко-хемијских својстава фармацеутика и сорпционог понашања.

Истраживање ће обухватити следеће циљеве:

1. Синтезу и карактеризацију хидрогелова на бази поли(метакрилне киселине), модификованих поли(етилен-гликолом) *(PEG),* поли(етилен-гликол) метакрилатом *(PEGMA)* и поли(етилен-гликол) метил-етар метакрилатом *(PEGMEMA*), и испитивање њихове ефикасности за уклањање сертралина и флуоксетина из једнокомпонентних раствора. Применом *HSP* и *DFT* прорачуна биће разматране могуће интеракције фармацеутика са полимерним компонентама.
2. Синтезу и упоредно испитивање 14 хидрогелова на бази *PMAA* различитог хемијског састава за истовремено уклањање 13 неуроактивних фармацеутика из вишекомпонентних водених раствора, са циљем процене утицаја састава хидрогелова на сорпциону ефикасност и селективност.
3. Одабир хидрогела са најповољнијим сорпционим својствима и детаљно испитивање утицаја почетне концентрације фармацеутика укључујући испитивања при веома ниским концентрацијама фармацеутика, времена контакта, pH вредности раствора и масе сорбента на ефикасност уклањања. Биће испитани и кинетика бубрења, као и десорпција.

Очекује се да ће истраживање допринети бољем разумевању интеракција неуроактивних фармацеутика са полимерним хидрогеловима и омогућити идентификацију материјала погодних за њихово уклањање из водених раствора. Добијени резултати представљаће основу за даљи развој сорпционих материјала са потенцијалном применом у третману воде.

5. Методе истраживања

У оквиру докторске дисертације биће примењене следеће методе и поступци:

- **Теоријски прорачуни:** За процену компатибилности одабраних полимера са сертралином и флуоксетином биће примењени Хансенови параметри растворљивости, одређени програмом HSPiP, као и DFT прорачуни.
- **Синтеза хидрогелова:** Хидрогелови на бази поли(метакрилне киселине) биће синтетисани поступком радикалске полимеризације у присуству одговарајућег иницијатора и умреживача. За модификацију полимерне мреже користиће се синтетичке компоненте *PEG*, *PEGMA* и *PEGMEMA*, као и природни и неорганski додаци, укључујући хитозан, казеин, желатин, скроб и његове деривате, карбоксиметилцелулозу, гуму рогача и зеолит. Биће испитан утицај састава полимерне мреже на својства добијених хидрогелова.
- **Физичко-хемијска карактеризација:** Структура и функционалне групе синтетисаних хидрогелова биће испитане инфрацрвеном спектроскопијом са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier transform infrared spectroscopy*, *FTIR*), док ће морфологија и порозна структура бити анализиране скенирајућом електронском микроскопијом (енгл. *scanning electron microscopy*, *SEM*). Способност и кинетика бубрења биће одређене гравиметријском методом.
- **Испитивање сорпције из једнокомпонентних раствора:** Сорпциона својства хидрогелова биће испитана применом водених раствора сертралина и флуоксетина при различитим почетним концентрацијама, у опсегу од 50 до 800 mg/L.

Концентрације фармацеутика биће одређиване *UV-Vis* спектрофотометријом. Биће испитани кинетика сорпције, равнотежне изотерме, утицај pH вредности раствора и могућност десорпције током узастопних сорпционо-десорпционих циклуса.

- **Испитивање сорпције из вишекомпонентних раствора:** Ефикасност хидрогелова биће испитана применом смеше 13 неуроактивних фармацеутика: прегабалина, карбамазепина, тразодона, лидокаина, трамадола, венлафаксина, донепезила, декстрометорфана, хлорфенирамина, есциталопрама, клоперастина, сертралина и флуоксетина. Почетна концентрација сваког фармацеутика износиће 500 μg/L, а њихове концентрације биће одређиване течном хроматографијом спрегнутом са тандемском масеном спектрометријом (енгл. *liquid chromatography–tandem mass spectrometry*, *LC-MS/MS*). Упоредном анализом биће процењена ефикасност различитих полимерних формулација.
- **Детаљна сорпциона и десорпциона испитивања:** За одабрани хидрогел биће испитане сорпциона кинетика и равнотежне изотерме у широком опсегу концентрација. Биће варирани pH вредност раствора, маса сорбента и време контакта. Десорпција ће бити испитана применом различитих киселих раствора, укључујући хлороводоничну, мрављу и сирћетну киселину, у циљу процене реверзибилности сорпције и могућности регенерације материјала.
- **Обрада резултата:** Добијени подаци биће анализирани применом одговарајућих кинетичких и равнотежних модела. За утврђивање повезаности између физичко-хемијских својстава фармацеутика, састава хидрогелова и ефикасности сорпције биће примењене статистичке анализе као што су корелациона анализа, хијерархијска кластер анализа и анализа главних компонената (енгл. *Principal component analysis - PCA*).

6. Литература

[1] M. Patel, R. Kumar, K. Kishor, T. Mlsna, C.U. Pittman Jr., D. Mohan, Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods, *Chemical Reviews* 119 (2019) 3510–3673. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299.

[2] J.L. Wilkinson et al., Pharmaceutical pollution of the world's rivers, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119 (2022) e2113947119. https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119.

[3] J.P. Sumpter, L. Margiotta-Casaluci, Environmental occurrence and predicted pharmacological risk to freshwater fish of over 200 neuroactive pharmaceuticals in widespread use, *Toxics* 10 (2022) 233. https://doi.org/10.3390/toxics10050233.

[4] M. Rizwan et al., pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications, *Polymers* 9 (2017) 137. https://doi.org/10.3390/polym9040137.

[5] V.V. Panić et al., Poly(methacrylic acid) based hydrogels as sorbents for removal of cationic dye Basic Yellow 28: Kinetics, equilibrium study and image analysis, *Chemical Engineering Journal* 217 (2013) 192–204. https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.11.081.

[6] M.D. Marković et al., Modification of hydrophilic polymer network to design a carrier for a poorly water-soluble substance, *Polymer Engineering & Science* 60 (2020) 2496–2510. https://doi.org/10.1002/pen.25487.

[7] T.J. Dursch et al., Water-soluble drug partitioning and adsorption in HEMA/MAA hydrogels, *Biomaterials* 35 (2014) 620–629. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.109.

[8] M. Chelu, A.M. Musuc, M. Popa, J.M. Calderon Moreno, Chitosan hydrogels for water purification applications, *Gels* 9 (2023) 664. https://doi.org/10.3390/gels9080664.