

# УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Образложење теме докторске дисертације кандидата Ивана Д. Брацановића, мастер хемичара:

### **„Испитивање примене угљеничних наносфера синтетисаних хидротермалном карбонизацијом моносахарида као носача антиоксиданата биљног порекла“**

#### **1. Научна област: Хемијске науке**

Ужа научна област: Наука о материјалима

#### **2. Предмет научног истраживања**

Предмет научног истраживања ове докторске дисертације биће синтеза, модификација и карактеризација угљеничних наносфера синтетисаних хидротермалном карбонизацијом моносахарида (глукозе и фруктозе) и испитивање њихове примене као носача антиоксиданата биљног порекла. Први корак у изради дисертације биће синтеза угљеничних наносфера на бази глукозе и фруктозе, као и њихова модификација и карактеризација. У следећој фази истраживања, биће испитана цитотоксичност добијених материјала, а експериментима адсорпције биће испитана могућност везивања антиоксиданата биљног порекла на површини угљеничних наносфера и оптимизовани услови десорпције. У циљу бољег увида у сам процес везивања антиоксиданата за испитиване материјале у последњој фази истраживања биће урађено моделовање везивања антиоксиданата за материјал.

#### **3. Основе хипотезе**

Угљенични материјали припадају групи чврстих природних и синтетичких материјала који се највећим делом састоје од елементарног угљеника (>95%) и који у основи имају графитну микроструктуру. Представљају групу материјала разноврсне морфологије и својстава и могу се категоризовати као додатне алотропске модификације угљеника.<sup>1</sup> Због својих механичких, електричних и структурних својстава, угљенични материјали су драгоцени у медицини за дијагностику и при лечењу различитих патолошких стања као носачи лекова.<sup>1,2</sup> Како би угљенични материјали могли да се примене као носачи лекова, неопходна је модификација њихове површине. Она се може спровести увођењем нових функционалних група путем третмана јаким оксидационим средствима.<sup>2</sup> Да би се смањила потенцијална цитотоксичност угљеничних материјала, модификација процесом површинског везивања различитих полимера (полиетиленгликол, полиетилен амин) се показала као врло ефикасна омогућавајући бољу биокompatibilност и способност везивања лека.<sup>3,4</sup>

Хидротермална карбонизација омогућава добијање угљеничних материјала које карактерише висок садржај површинских кисеоничних група, што их сврстава у добре кандидате за примену у функцији носача лекова, јер се избегава употреба јаким оксидационих реагенса за увођење функционалних група. Овај вид синтезе користи јефтине и лако доступне полазне сировине као што су моносахариди (глукоза, фруктоза) и био-отпад.<sup>5,6</sup> Главне карактеристике носача лекова које би требало постићи су везивање и постепено отпуштање лека, што доприноси већој искоришћености лека у поређењу са леком коришћеним без носача. Такође, постепено отпуштање има утицај на дозирање лека када носач са леком стигне до мете.<sup>3,4</sup>

Антиоксиданти су молекули који неутралишу негативне ефекте слободних радикала у организму (оксидативни стрес), који потичу од кисеоничних и азотних врста синтетисаних ендогено (митохондријама) или егзогено (загађењем ваздуха).<sup>7</sup> Антиоксиданти могу бити синтетисани у организму (убихинон) или унети исхраном (флавоноиди - кверцетин).<sup>7,8</sup> Флавоноиди се користе и у лечењу канцера, алергијских реакција, различитих инфламаторних стања и постају незаменљива компонента у медицини и фармацији.<sup>8</sup> Фармаколошки изазови у терапији антиоксидантима првенствено се односе на веома слабу искоришћеност у односу на орално унету дозу без носача.<sup>9,10</sup> Разлог за то лежи у високом степену разградње антиоксиданта у људском гастроинтестиналном тракту, при интеракцији са ензимима из пљувачке и киселом средином у желуцу, као и због веома слабе ресорпције у цревима.<sup>9,10</sup>

#### **4. Циљеви истраживања и очекивани резултати**

Научни циљеви овог истраживања су:

1. Синтеза, модификација и карактеризација угљеничних наносфера.
2. Испитивање цитотоксичности синтетисаних материјала.
3. Везивање антиоксиданта биљног порекла (кверцетина) на површину синтетисаних материјала.
4. Проучавање везивања антиоксиданата на синтетисане материјале теоријским прорачунима.
5. Добијање функционалних носача за антиоксиданте биљног порекла.

#### **5. Методе истраживања**

Полазни материјал за синтезу угљеничних наносфера биће моносахариди глукоза и фруктоза. Материјали ће бити синтетисани методом хидротермалне карбонизације у аутоклаву на температурама од 140°C и 160°C у временском интервалу од 4 и 6 сати. Биће испитивана површинска хемија својства синтетисаних материјала у циљу утврђивања да ли постоји потреба за додатном функционализацијом тј. увођењем кисеоничних површинских група. Као референтни материјал, биће коришћене комерцијално доступне вишеслојне

угљеничне наноцеви које ће бити функционализоване смешом концентроване сумпорне и азотне киселине.

У наставку истраживања, даља модификација синтетисаних материјала биће изведена у два корака. Први корак биће трансформација карбоксилне функционалне групе у ацил-халогенид коришћењем смеше тионил-хлорида ( $\text{SOCl}_2$ ) и тетрахидрофурана (ТХФ). Ова реакција ће бити изведена уз рефлукс и мешање, на температури од  $80^\circ\text{C}$  у периоду од 36 сати. Други корак биће ковалентно везивање полиетилен гликола (ПЕГ) за материјал, реакција ће бити изведена у тетрахидрофурану (ТХФ) уз додатак пиридина на температури од  $25^\circ\text{C}$  у периоду од 24 сата.

Адсорпција и десорпција антиоксиданта (кверцетина) биће изведена на температури од  $25^\circ\text{C}$  у периоду од 24 сата током кога ће смеша антиоксиданата и материјала бити узоркована, процеђена и у ком ће бити одређен садржај антиоксиданта у различитим временским периодима.

Током израде дисертације биће коришћене следеће методе анализе:

- рендгенском дифракцијом (XRD) биће испитана структура синтетисаних угљеничних наносфера,
- морфологија угљеничних наносфера биће испитана техником скенирајуће електронске микроскопије (SEM),
- присуство површинских функционалних група биће испитано техником инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (FT-IR),
- детаљна карактеризација хемијског састава површине материјала биће испитана техником фотоелектронске спектроскопије рендгенским зрацима (XPS),
- цитотоксичност материјала биће испитана на MRC-5 ћелијама (фибробласти - нормалне немалигне ћелије) и HeLa ћелијама канцера грлића материце,
- ултраљубичастом спектроскопијом (UV/VIS) ће бити утврђена количина адсорбованог лека,
- уз помоћ ДФТ методе биће урађена рационализацији експерименталних резултата и симулација везивања (*eng. docking*) антиоксиданта за синтетисани материјал.

## 6. Литература

- (1) Veerapandian, M.; Ramasundaram, S.; Jerome, P.; Chellasamy, G.; Govindaraju, S.; Yun, K.; Oh, T. H. Drug Delivery Application of Functional Nanomaterials Synthesized Using Natural Sources. *Journal of Functional Biomaterials*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) August 1, **2023**. <https://doi.org/10.3390/jfb14080426>.
- (2) Kumar, M.; Sharma, G.; Misra, C.; Kumar, R.; Singh, B.; Katore, O. P.; Raza, K. N-Desmethyl Tamoxifen and Quercetin-Loaded Multiwalled CNTs: A Synergistic Approach

- to Overcome MDR in Cancer Cells. *Materials Science and Engineering C* **2018**, 89, 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.033>.
- (3) Amer Ridha, A.; Pakravan, P.; Hemati Azandaryani, A.; Zhaleh, H. Carbon Dots; the Smallest Photoresponsive Structure of Carbon in Advanced Drug Targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Editions de Sante February 1, **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101408>.
  - (4) Vilas-Boas, V.; Vinken, M. Hepatotoxicity Induced by Nanomaterials: Mechanisms and in Vitro Models. *Archives of Toxicology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH January 1, **2021**, pp 27–52. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02940-x>.
  - (5) Jung, D.; Duman, G.; Zimmermann, M.; Kruse, A.; Yanik, J. Hydrothermal Carbonization of Fructose—Effect of Salts and Reactor Stirring on the Growth and Formation of Carbon Spheres. *Biomass Conversion and Biorefinery* **2023**, 13 (7), 6281–6297. <https://doi.org/10.1007/s13399-021-01782-6>.
  - (6) Ischia, G.; Cutillo, M.; Guella, G.; Bazzanella, N.; Cazzanelli, M.; Orlandi, M.; Miotello, A.; Fiori, L. Hydrothermal Carbonization of Glucose: Secondary Char Properties, Reaction Pathways, and Kinetics. *Chemical Engineering Journal* **2022**, 449. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.137827>.
  - (7) Janciauskiene, S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health and Diseases. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* **2020**, 7 (3), 182–202. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152>.
  - (8) Prithviraj, K. BIOLOGICAL ACTIVITIES OF FLAVONOIDS: AN OVERVIEW. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2019**, 3 (10), 1567–1574. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(4\).1567-74](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1567-74).
  - (9) Yuan, D.; Guo, Y.; Pu, F.; Yang, C.; Xiao, X.; Du, H.; He, J.; Lu, S. Opportunities and Challenges in Enhancing the Bioavailability and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Novel Delivery System Perspective. *Food Chemistry* **2024**, 430, 137115. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137115>.
  - (10) Khursheed, R.; Singh, S. K.; Kumar, B.; Wadhwa, S.; Gulati, M.; A, A.; Awasthi, A.; Vishwas, S.; Kaur, J.; Corrie, L.; Arya, K. R.; Kumar, R.; Jha, N. K.; Gupta, P. K.; Zaccaroni, F.; Dua, K.; Chitranshi, N.; Mustafa, G.; Kumar, A. Self-Nanoemulsifying Composition Containing Curcumin, Quercetin, Ganoderma Lucidum Extract Powder and Probiotics for Effective Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Streptozotocin Induced Rats. *International Journal of Pharmaceutics* **2022**, 612. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121306>.