

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-888/23 од 10.11.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Николе Недељковића** под називом:

„Развој нових тиоуреидних деривата напроксена: синтеза, физичко-хемијска и биолошка карактеризација“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Марина Мијајловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. **Проф. др Зорица Вујић**, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Никола Недељковић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Никола Недељковић рођен је 27.02.1995. године у Крагујевцу где је завршио основну и средњу медицинску школу (смер: фармацеутски техничар) као носилац Вукове дипломе. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Интегрисане академске студије фармације, уписао је 2014. године где је и дипломирао јула 2019. године као студент генерације. Студије је завршио са просечном оценом 9,81 и стекао звање магистра фармације. Дипломски рад на тему „*In silico* студија молекулског docking-a S-изоалкил деривата тиосалицилне киселине као потенцијалних инхибитора циклооксигеназе“ одбранио је са максималном оценом. Стручни испит за магистра фармације положио је пред стручном комисијом Министарства здравља 24.12.2020. године.

Током петогодишњег студирања био је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја и то у периоду од 2015. до 2019. године. Школске 2018/2019. Министарство омладине и спорта - Фонд за младе таленте „Доситеја“ наградило га је стипендијом, као једног од 950 најбољих студената Републике Србије. У периоду од 2015. до 2019. године проглашаван је најуспешнијим студентом у генерацији на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу школске 2019/2020. године, ужа научна област Истраживање у фармацији. Усмени докторски испит положио је 20.07.2021. године са оценом 10. Изабран је у звање фацилитатора за ужу научну област Фармацеутска хемија, где по уговору активно учествује у извођењу практичне наставе од 30.09.2019. године. Тренутно је ангажован као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја, као и на два Јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Развој нових тиоуреидних деривата напроксена: синтеза, физичко-хемијска и биолошка карактеризација“

Предмет: Синтеза нових тиоуреидних деривата напроксена, као и њихова физичко-хемијска карактеризација, процена гастроинтестиналне апсорпције и одређивање *in vivo* антиинфламацијске и *in vitro* антитуморске активности.

Хипотезе:

1. Реакцијом напроксена, калијум-тиоцијаната и једињења са аминок групом (аминокиселине, алифатичних и ароматичних амина) настају тиоуреидни деривати напроксена;
2. RP-TLC и RP-HPLC представљају поуздане замене за shake-flask методу;
3. Од структуре изабране аминокиселине и амина који ће бити употребљени у синтези зависи степен пасивне гастроинтестиналне апсорпције;
4. Нека од испитиваних једињења показују снажнији антиинфламацијски ефекат у поређењу са напроксеном;
5. Синтетисани тиоуреидни деривати напроксена показују снажнији цитотоксични ефекат према туморским ћелијским линијама у односу на ћелије хуманог фибробласта;
6. Синтетисани тиоуреидни деривати напроксена индукују апоптозу туморских ћелија.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Никола Недељковић, је објавио рад у целини у часопису категорије M22, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Nedeljković NV, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Radić GP, Stanković AS.** Interaction of bioessential metal ions with quinolone antibiotics: structural features and biological evaluation. *Inorganica Chimica Acta*. 2021:120585. **M22**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Напроксен изазива гастроинтестинална нежељена дејства због смањене продукције цитопротективних простагландина и присутне карбоксилне групе која има ерозивно дејство на ћелије мукозе желуца. Маскирање карбоксилне групе другим групама као што је тиоуреидна функционална група може бити обећавајућа стратегија у циљу смањења гастроинтестиналне токсичности. Према доступним литературним подацима, деривати тиоуреа могу поседовати антитуморску, антиоксидативну, антимикробну и антиинфламацијску активност.

Липофилност представља веома важну физичко-хемијску особину лекова. У овом истраживању липофилност синтетисаних једињења биће испитана референтном shake-flask методом и алтернативним хроматографским методама (реверзно-фазном хроматографијом на танком слоју и реверзно-фазном високоефикасном течном хроматографијом). На основу поређења добијених параметара липофилности биће изабрани хроматографски системи који представљају поуздане замене за shake-flask методу.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај инфламацијских обољења у погледу учесталости и утицаја на квалитет живота пацијената, са једне стране, и нежељених ефеката нестероидни антиинфламацијских лекова, са друге, ово истраживања би могло да покаже да неко од испитиваних једињења има снажнији антиинфламацијски ефекат од напроксена као и цитотоксични ефекат према изабраним туморским ћелијским линијама.

Циљеви истраживања

1. Синтеза тиоуреидних деривата напроксена;
2. Физичко-хемијска карактеризација (структурна анализа и одређивање параметара липофилности);
3. Процена гастроинтестиналне апсорпције;
4. QSPR и QSRR анализа добијених резултата у циљу дефинисања структурних карактеристика испитиваних једињења са највећим утицајем на гастроинтестиналну апсорпцију;
5. Испитивање *in vivo* антиинфламацијске активности.
6. Испитивање *in vitro* антитуморске активности

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У последње време улаже се велики напор у развој *in silico* и *in vitro* метода које могу да процене фармакокинетичке особине потенцијалних лекова. Велики број потенцијалних лекова не доспе у клиничку фазу испитивања због неповољних фармакокинетичких особина, због чега је важно проценити фармакокинетичке особине у претклиничкој фази. Орална

администрација представља најчешћи пут примене лекова који је најприхватљивији за пацијенте. Сматра се да се тренутно око 60% комерцијално доступних фармацеутских супстанци примењује орално. Међу најпогоднијим методама за процену гастроинтестиналне апсорпције су *PAMPA* (енгл. *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) тест и биопартициона мицеларна хроматографија (*BMC - Biopartitioning Micellar Chromatography*). Веза између *PAMPA* и *BMC* параметара и хемијске структуре испитиваних једињења може бити утврђена применом анализе квантитативних односа структуре и пермеабилности (*QSPR - Quantitative Structure - Permeability Relationships*) и квантитативних односа структуре и ретенције (*QSRR - Quantitative Structure - Retention Relationships*). Формирани *QSPR* и *QSRR* модели се затим могу употребити за дизајнирање нових деривата од којих се може очекивати боља апсорпција и снажнија биолошка активност.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Хемијска синтеза, физичко-хемијска карактеризација, *in vitro* процена гастроинтестиналне апсорпције, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

2.7.2. Популација која се истражује

Реакцијом напроксена, калијум-тиоцијаната и једињења са аминок групом биће синтетисани одговарајући тиоуреидни деривати напроксена.

Структурна анализа биће извршена применом *NMR (Nuclear Magnetic Resonance)*, *UV/VIS (Ultraviolet-Visible Spectroscopy)*, *ATR-FTIR (The Attenuated Total Reflection-Fourier Transform Infrared Spectroscopy)*, масене спектрометрије и одређивањем температуре топљења.

Липофилност ће бити испитана применом *shake-flask* методе, реверзно-фазне хроматографије на танком слоју и реверзно-фазне високоефикасне течне хроматографије. Гастроинтестинална апсорпција ће бити процењена применом *PAMPA* теста и биопартиционе мицеларне хроматографије.

Веза између параметара апсорпције и хемијске структуре испитиваних једињења биће утврђена анализом квантитативних односа структуре и пермеабилности (*QSPR*) и квантитативних односа структуре и ретенције (*QSRR*).

Антиинфламацијска активност биће испитана на моделу карагенином изазване инфламације шапе пацова. У експерименту ће се користити одрасли *Wistar albino* пацови мушког пола, старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250 g. Експерименти ће се спровести у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за употребу животиња у експерименталним процедурама.

Одређивање антитуморске активности биће спроведено коришћењем МТТ (енгл. *3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide*) теста на различитим хуманим туморским ћелијским линијама.

2.7.3. Узорковање

Синтеза

У синтези ће као полазно једињење бити коришћен напроксен, који се додатком тионилхлорида преводи у киселински хлорид. Потом се додају калијум-тиоцијанат у анхидрованом ацетону и раствори различитих аминокиселина, алифатичних и ароматичних амина у анхидрованом ацетону.

Структурна анализа

Структурна анализа синтетисаних једињења биће извршена одређивањем температуре топљења и спектроскопским методама: UV/VIS, ATR-FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS/MS (*Tandem Mass Spectrometry*) и одређивањем тачних маса.

Одређивање параметара липофилности

Липофилност (*logP*) ће бити одређена применом *shake-flask* методе, уз употребу фосфатних пуфера рН 5,5 и 7,4 (рН вредности од највећег значаја за апсорпцију, дистрибуцију и биолошку активност једињења). Хроматографско понашање биће испитано применом RP-TLC (енгл. *Reversed-Phase Thin Layer Chromatography*) и бинарних мобилних фаза (тетрахидрофуран/вода, метанол/вода, ацетон/вода и ацетонитрил/вода). Хроматографско понашање биће испитано и коришћењем RP-HPLC (енгл. *Reversed-Phase Chromatography*)

on *High-Performance Liquid Chromatography*), на колони *Zorbax Eclipse Plus C8* (150 × 4,6 mm, 5 μm). Мобилну фазу (pH вредности 5,5 и 7,4) ће чинити смеша ацетонитрила или метанола и фосфатног пуфера у различитим запреминским односима.

Процена гастроинтестиналне апсорпције

Гастроинтестинална апсорпција биће процењена коришћењем два *PAMPA* модела, код којих вештачку мембрану представљају 1% раствор лецитина јајета у додекану и смеша хексадекана и хексана. У одељке донорске плоче се пренесе по 300 μL раствора (концентрација испитиваних једињења: 100-200 μM; садржај DMSO: највише 5%; pH=5,5), а у одељке акцепторске плоче по 300 μL раствора DMSO (највише 5%) у фосфатном пуферу pH 7,4.

In vitro процена гастроинтестиналне апсорпције биће извршена и применом *BMC* уз следеће хроматографске услове:

- Колона: *Zorbax Extend-C18* (150 × 4,6 mm; 5 μm);
- Мобилна фаза (pH = 5,5): 40 mM Вrij35 у раствору динатријум-хидрогенфосфата (водена фаза) и одговарајући органски растварач (ацетонитрил или метанол);
- Температура колоне: 36,5 °C;
- Проток мобилне фазе: 1 ml/min.

Хеометријска анализа

QSPR и *QSRR* анализа резултата процене гастроинтестиналне апсорпције ће обухватити израчунавање молекулских дескриптора испитиваних једињења и формирање математичких модела у програму *STATISTICA*.

Испитивање антиинфламацијске активности

Антиинфламацијска активност биће одређена на моделу карагенином изазване инфламације шапе пацова. У експерименту ће се користити одрасли *Wistar albino* пацови мушког пола, старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250 g. Свим пацовима биће изазвана инфламација применом 1 ml 0,5% раствора карагенина субплантарно у задњу леву шапу. Животиње ће бити подељене у две групе: експерименталну и контролну. Експерименталну групу чиниће пацови којима ће испитивана једињења, претходно растворена у 1% DMSO,

бити апликована *per os* у три различите дозе. Контролна група биће подељена у две подгрупе: пацови који ће се третирати 1% раствором DMSO и пацови који ће се третирати раствором напроксена у претходно наведеном растварачу.

Експериментална група ће садржати три подгрупе у зависности од дозе испитиваног једињења:

- 1) Животиње ће бити третирани испитиваним једињењем орално у дози од 2,5 mg/kg, 60 минута пре изазивања инфламације (n=10).
- 2) Животиње ће бити третирани испитиваним једињењем орално у дози од 5 mg/kg, 60 минута пре изазивања инфламације (n=10).
- 3) Животиње ће бити третирани испитиваним једињењем орално у дози од 10 mg/kg, 60 минута пре изазивања инфламације (n=10).

Контролна група ће садржати две подгрупе:

- 1) Животиње ће бити третирани орално напроксеном раствореним у 1% DMSO у дози од 5 mg/kg, 60 минута пре изазивања инфламације (n=10).
- 2) Животиње ће бити третирани орално 1% DMSO, 60 минута пре изазивања инфламације (n=10).

Испитивање антитуморске активности

За испитивање антитуморске активности *in vitro* користиће се следеће хумане туморске ћелијске линије: ћелијска линија карцинома дојке (MDA-MB 231), ћелијска линија карцинома колоне (HCT-116) и ћелијска линија карцинома цервикса (HeLa). Као здрава контрола користиће се нетрансформисана ћелијска линија фибробласта плућа (MRC-5). Дејство тиоуредних деривата напроксена на вијабилност туморских ћелија и фибробласта одређиваће се применом МТТ теста.

2.7.4. Варијабле

Синтеза

У синтези тиоуреидних деривата напроксена, као полазно једињење биће коришћен напроксен, који се додатком тионил-хлорида преводи у киселински хлорид, а затим ће се додати калијум-тиоцијанат у анхидрованом ацетону и раствор одговарајућег једињења са

амино групом. Ток реакције биће праћен применом хроматографије на танком слоју, док ће пречишћавање једињења бити спроведено применом препаративне хроматографије на танком слоју.

Структурна анализа

Структурна анализа синтетисаних једињења биће извршена одређивањем температуре топљења на апарату *Boetius PHMK 05* (Radebeul, Немачка). Спектроскопске анализе биће извршене на апаратима: *NMR BRUKER AVANCE III 400* (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Немачка), ATR-FTIR спектрофотометар *Nicolet iS10* (Thermo Fisher Scientific Inc., Madison, WI, САД), течни хроматограф спрегнут са триплквадриполским масеним детектором (Thermo Fisher Scientific Inc., Madison, WI, САД), течни хроматограф спрегнут са масеним детектором тачних маса *Agilent 6210 Time-of-Flight* (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, САД) и UV-Vis спектрофотометар *Evolution 300* (Thermo Fisher Scientific Inc., Madison, WI, САД).

Одређивање параметара липофилности

Партициони коефицијент ($\log P$) ће бити одређена применом *shake-flask* методе. Хроматографско понашање биће испитано применом RP-TLC. На основу добијених R_f вредности биће израчунати хроматографски параметри RM_0 , a и C_0 . Хроматографско понашање биће испитано и коришћењем RP-HPLC. За сва једињења биће израчунати фактори капацитета k , а на основу тога и хроматографски параметри $\log kw$, a и ϕ_0 . Вредности параметара RM_0 , C_0 , $\log kw$ и ϕ_0 ће бити упоређене са $\log P$, на основу чега ће бити одабрани најпоузданији хроматографски системи за процену липофилности.

Процена гастроинтестиналне апсорпције

У *PAMPA* тесту концентрације испитиваних једињења у донорским и акцепторским одељцима и полазним растворима се одређују након инкубације применом високо ефикасне течне хроматографије са масеном детекцијом (*HPLC-9 MS/MS*), након чега се на основу концентрација одређују коефицијенти пермеабилности.

У ВМС методи за свако једињење ће бити израчунат ретенциони фактор k .

Биће издвојени деривати са највећим и најмањим вредностима *PAMPA* коефицијената пермеабилности и *BMC* ретенционих фактора, од којих се очекују највеће и најмање вредности гастроинтестиналне апсорпције.

Хеометријска анализа

Дескриптори који формирају статистички најпоузданије моделе биће анализирани, на основу чега ће бити дефинисане структурне карактеристике једињења које имају највећи утицај на гастроинтестиналну апсорпцију. На основу одабраних *QSPR* и *QSRR* модела могу се дизајнирати нови деривати од којих се очекује боља гастроинтестинална апсорпција.

Испитивање антиинфламацијске активности

У циљу квантификације антиинфламацијског ефекта синтетисаних једињења биће мерена дебљина ткива шапице сваког пацова у дефинисаним временским интервалима. Дебљина ткива се мери на средини шапице коришћењем дигиталног калипера. Процент инхибиције едема шапице рачуна се према формули:

$$\% \text{ инхибиције} = 100 \times [1 - (Y_t / Y_c)]$$

Где је Y_t просечно повећање дебљине шапе у третираној групи пацова између два тренутка мерења (између првог и нултог сата; другог и нултог сата; трећег и нултог сата; четвртог и нултог сата), а Y_c = просечно повећање дебљине шапе у контролној групи пацова између два тренутка мерења (између првог и нултог сата; другог и нултог сата; трећег и нултог сата; четвртог и нултог сата).

Испитивање антитуморске активности

У свим узорцима одређиваће се вијабилност ћелија 24, 48 и 72 часа након третмана различитим концентрацијама испитиваних једињења у односу на нетретиране ћелије применом МТТ теста. На основу резултата МТТ теста биће одређене IC_{50} вредности. Релативни однос некротичне и апоптотске смрти туморских ћелија изазване испитиваним комплексима испитаће се методом проточне цитометрије ћелија бојених Annexin-ом V и 7-аминоактиномицином D. Проточном цитометријом и бојењем специфичним антителима за *Bax*, *Bcl-2*, цитохром c и активну каспазу-3 ће се одредити релативни однос проапоптотичног *Bax* и антиапоптотичног *Bcl-2* протеина, тј. проценат ћелија код којих је

дошло до транслокације цитохрома с и активације *Bax*-а и каспазе-3 у групи третираних у односу на нетретиране туморске ћелије.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Укупан број експерименталних животиња биће одређен коришћењем софтвера *G Power*, а сам прорачун заснива се на резултатима претходно публикованих студија. За прорачун је коришћен двострани *t*-тест за везани узорак, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2).

Узимајући у обзир резултате досадашњих истраживања, укупан број експерименталних животиња *Wistar Albino* је прорачунат на 320.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података спровешће се коришћењем софтверског пакета *IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS)*, верзија 22.0 за оперативни систем *Windows*. Процена нормалности расподеле биће извршена применом *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестова као и конструисањем хистограма и нормалног *QQ* графикана. У зависности од природе варијабле и нормалности расподеле података за испитивање постојања разлика међу групама користиће се одговарајући параметарски (*Independent-Samples T test, Paired-Samples T test, One-way/Two-way ANOVA*) или непараметарски (*Mann-Whitney U Test, Wilcoxon signed-rank test, Kruskal-Wallis test*) тестови. За поређење категоријских варијабли биће коришћени Хи-квадрат тест или Фишеров тест тачне вероватноће. За испитивање повезаности међу варијаблама биће коришћени Пирсонов или Спирманов тест корелације. Вредност $p < 0,05$ сматраће се статистички значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Структура новосинтетисаних једињења биће потврђена на основу спектроскопских метода и температуре топљења. Применом *shake-flask* методе биће одређена липофилност испитиваних једињења, а на основу ових резултата биће изабрани хроматографски системи који представљају замену за *shake-flask* методу. Применом *PAMPA* теста и биопартиционе мицеларне хроматографије биће процењена гастроинтестинална апсорпција једињења.

QSPR и *QSRR* анализом биће формирану математички модели, чијим се тумачењем могу утврдити структурне карактеристике једињења које имају највећи утицај на гастроинтестиналну апсорпцију. Очекује се да ће нека од испитиваних једињења показати снажнији антиинфламацијски ефекат од напроксена као и цитотоксични ефекат према изабраним туморским ћелијским линијама.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Реакцијом напроксена, калијум-тиоцијаната и једињења са аминок групом биће синтетисани одговарајући тиоуреидни деривати напроксена. Структурна анализа биће извршена одређивањем температуре топљења и спектроскопским методама. Липофилност ће бити испитана применом *shake-flask* методе, реверзно-фазне хроматографије на танком слоју и реверзно-фазне високоефикасне течне хроматографије. Гастроинтестинална апсорпција ће бити процењена применом *PAMPA* теста и биопартиционе мицеларне хроматографије. Веза између параметара апсорпције и хемијске структуре испитиваних једињења биће утврђена анализом квантитативних односа структуре и пермеабилности (*QSPR*) и квантитативних односа структуре и ретенције (*QSRR*). Испитиваним једињењима ће се одредити антиинфламацијска и антитуморска активност.

Предлог ментора

За менторе ове докторске дисертације се предлажу доц. др Милош Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, и проф. др Владимир Добричић, ванредни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармацеутска хемија.

Доц. др Милош Николић и проф. др Владимир Добричић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Милоша Николића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanović S, Bogojeski J, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Tomović DL, Bukonjić AM, Knežević Rangelov SM, Mijailović NR, Ratković Z, Jevtić VV, Petrović B. Interactions of binuclear copper (II) complexes with S-substituted thiosalicylate derivatives with some relevant biomolecules. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019; 72(10): 1603-20.
2. Popović A, Nikolić M, Mijajlović M, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Canović P, Milovanović M, Radisavljević S, Međdović M, Petrović B, Jovanović I. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry*. 2018; doi: 10.1007/s11243-018-0285-6.
3. Silconi ZB, Benazic S, Milovanovic J, Jurisevic M, Djordjevic D, Nikolic M, Mijajlovic M, Ratkovic Z, Radić G, Radisavljevic S, Petrovic B, Radosavljevic G, Milovanovic M, Arsenijevic N. DNA binding and antitumor activities of platinum(IV) and zinc(II) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry*. 2018;43(8):719-29.
4. Bukonjić AM, Tomović DLj, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Novaković SB, Bogdanović GA, Radojević ID, Maksimović JZ, Vasić SM, Čomić LjR, Trifunović SR, Radić GP. Antibacterial, antibiofilm and antioxidant screening of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-propyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure* 2017; 1128: 330-7 doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.086
5. Mijajlović M, Nikolić MV, Jevtić VV, Ratković ZR, Milovanović J, Arsenijević A, Stojanović B, Novaković SB, Bogdanović GA, Trifunović SR, Radić GP. Cytotoxicity of platinum(IV) and palladium(II) complexes with meso-1,2-diphenyl-ethylenediamine-N, N'-di-3-propanoic acid. Crystal structure of [Pd (1, 2-dpheddp)] complex. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 2016; 35(1):79-86.
6. Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Novaković SB, Bogdanović GA, Milovanović J, Arsenijević A, Stojanović B, Trifunović SR, Radić GP. Cytotoxicity of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure

of the binuclear copper(II)-complex with S-ethyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure* 2016; 1116: 264-71.

Радови проф. др Владимира Добричића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Ćirić A, Medarević Đ, Čalija B, Dobričić V, Rmandić M, Barudžija T, Malenović A, Djekic L. Effect of ibuprofen entrapment procedure on physicochemical and controlled drug release performances of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;167:547-558.
2. Ćirić A, Medarević Đ, Čalija B, Dobričić V, Mitrić M, Djekic L. Study of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes formation, solid state and influence on ibuprofen release kinetics. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;148:942-955.
3. Dallavalle S, Dobričić V, Lazzarato L, Gazzano E, Machuqueiro M, Pajeva I, Tsakovska I, Zidar N, Fruttero R. Improvement of conventional anti-cancer drugs as new tools against multidrug resistant tumors. *Drug Resistance Updates*. 2020;50:100682.
4. Knutson DE, Kodali R, Divović B, Treven M, Stephen MR, Zahn NM, Dobričić V, Huber AT, Meirelles MA, Verma RS, Wimmer L, Witzigmann C, Arnold LA, Chiou L-C, Ernst M, Mihovilovic MD, Savić MM, Sieghart W, Cook JM. Design and synthesis of novel deuterated ligands functionally selective for the γ -aminobutyric acid type A receptor (GABAAR) $\alpha 6$ subtype with improved metabolic stability and enhanced bioavailability. *Journal of medicinal chemistry*. 2018;61(6):2422-2446.
5. Mitrović JR, Divović-Matović B, Knutson DE, Đoković JB, Kremenović A, Dobričić VD, Randjelović DV, Pantelić I, Cook JM, Savić MM, Savić SD. Overcoming the low oral bioavailability of deuterated pyrazoloquinolinone ligand dk-i-60-3 by nanonization: A knowledge-based approach. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1188.
6. Račić A, Čalija B, Milić J, Dukovski BJ, Lovrić J, Dobričić V, Micov A, Vuković M, Stepanović-Petrović R, Krajišnik D. Formulation of olopatadine hydrochloride viscous eye drops—physicochemical, biopharmaceutical and efficacy assessment using in vitro and in vivo approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;105906.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Истраживање у фармацији

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Марина Мијајловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
3. **Проф. др Зорица Вујић**, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан.

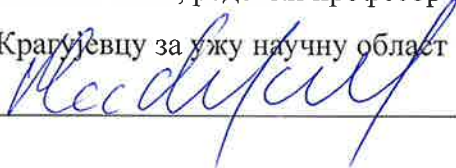
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Никола Недељковић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Николе Недељковића**, под називом „Развој нових тиюреидних деривата напроксена: синтеза, физичко-хемијска и биолошка карактеризација“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

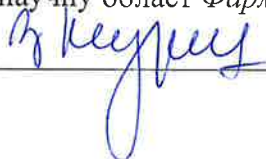
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Доц. др Марина Мијајловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан



Проф. др Зорица Вујић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан



У Крагујевцу, 19.11.2021. године