

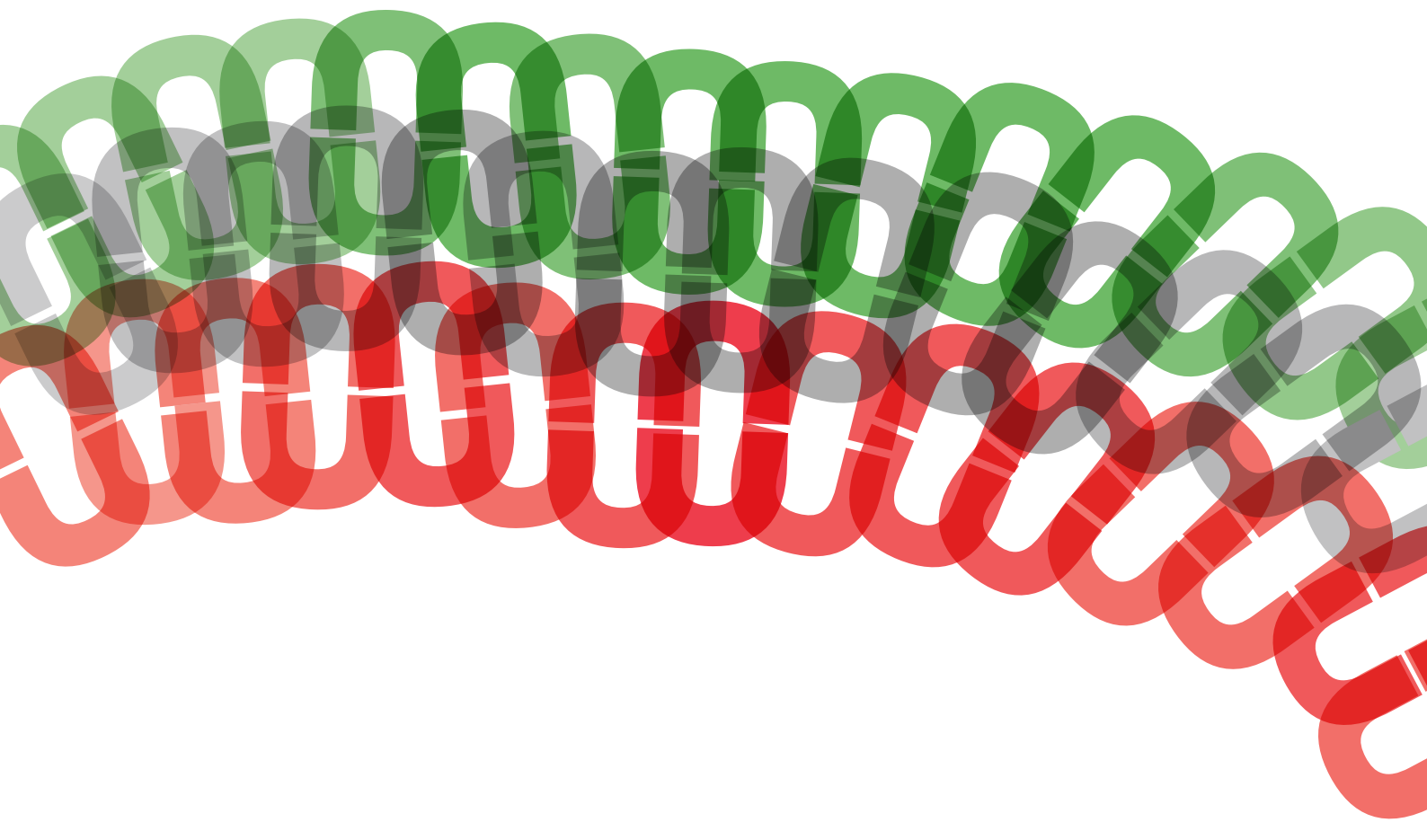
3. SIMPOZIJ STUDENATA FARMACIJE
I MEDICINSKE BIOKEMIJE

FARMEBS
2014

Knjiga sažetaka >

24. svibnja 2014, Zagreb, Hrvatska

Sveučilište u Zagrebu • Farmaceutsko-biokemijski fakultet





ORGANIZATOR FARMEBS 2014

Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Sveučilište u Zagrebu

ORGANIZACIJSKI ODBOR FARMEBS 2014

Ivan Pepić, *predsjednik*
Davor Šakić, *tajnik*
Mirela Rizvić, *Gradska Ljekarna Zagreb*
Ana Prkačin, *Studentski zbor, podružnica Farmaceutsko-biokemijski fakultet*
Jelena Kurija, *Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske, CPSA*
Marina Juretić

ZNANSTVENI ODBOR

Jasmina Lovrić
Ivana Perković
Višnja Drinovac
Barbara Fumić
Miranda Sertić
Zora Palac

POČASNI ZNANSTVENI ODBOR

Karmela Barišić, *dekanica*
Jelena Filipović-Grčić, *prodekanica za znanost*
Lidija Bach-Rojecky, *prodekanica za nastavu*
Anita Somborac Bačura
Mirela Matokanović
Marija Babac

>> PROGRAM FARMEBS 2014

24. svibanj 2014. s početkom od 13.30 sati

13.30 - 14.00 >> Registracija sudionika

14.00 - 14.15 >> **Svečano otvaranje FARMEBS 2014**

SEKCIJA I

voditeljice: Jasmina Lovrić i Mirela Rizvić

Mikrobiota u zdravlju i bolesti

14.15 - 15.00 >> Doc. dr. sc. Donatella Verbanac, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Interakcije flavonoida i ksenobiotika pri vezanju na humani serumski albumin

15.00 - 15.15 >> Hrvoje Rimac, Doktorski studij farmaceutsko-biokemijske znanosti, FBF

Brza voltametrijska metoda za analizu lovastatina

15.15 - 15.30 >> Mario Završki, mag. pharm.

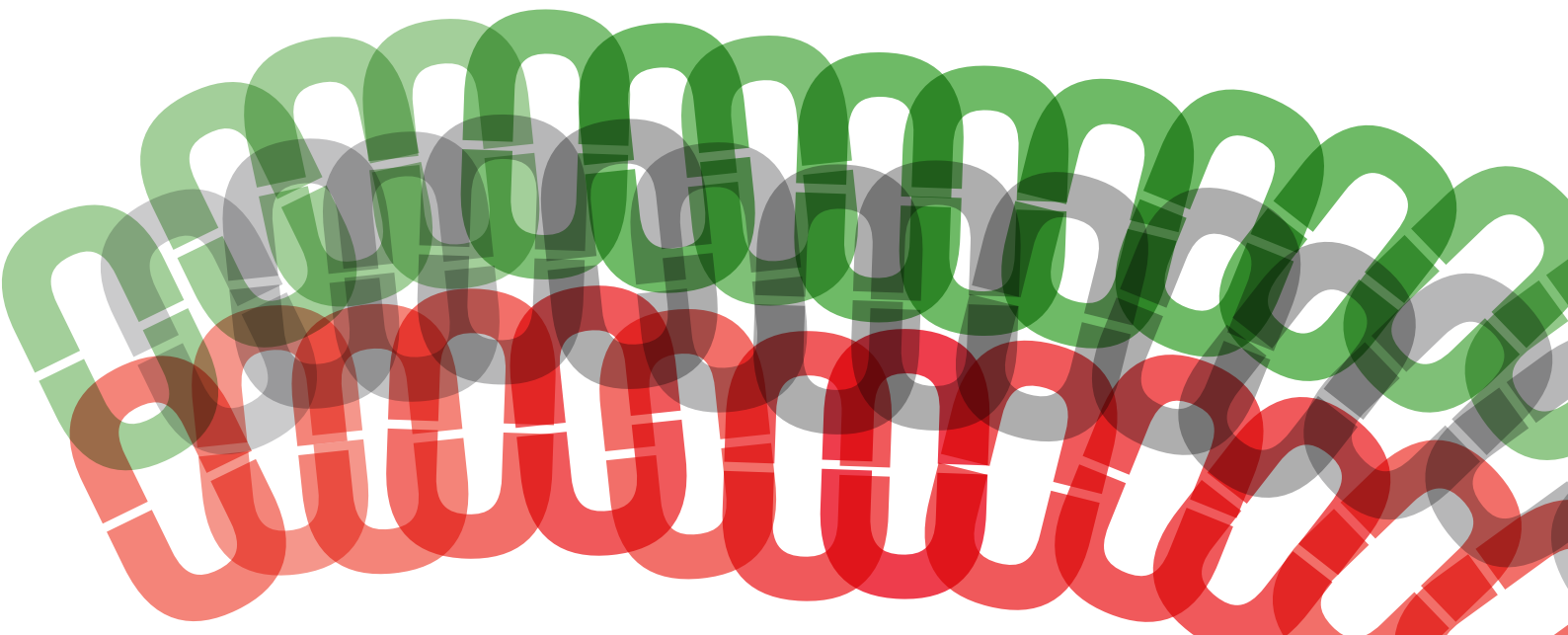
Optimizacija kemijskog sastava i bioloških učinaka ekstrakata maslinova

15.30 - 15.45 >> **lista metodom eksperimentalnog dizajna**
Mirjana Amidžić i Patricia Marić, Studij farmacije, FBF

Biomedicinski potencijal stevije – Stevia rebaudiana (Bert.)

15.45 - 16.00 >> Josip Bertoni, Josip Barilar i Ana Begić, Studij farmacije, FBF

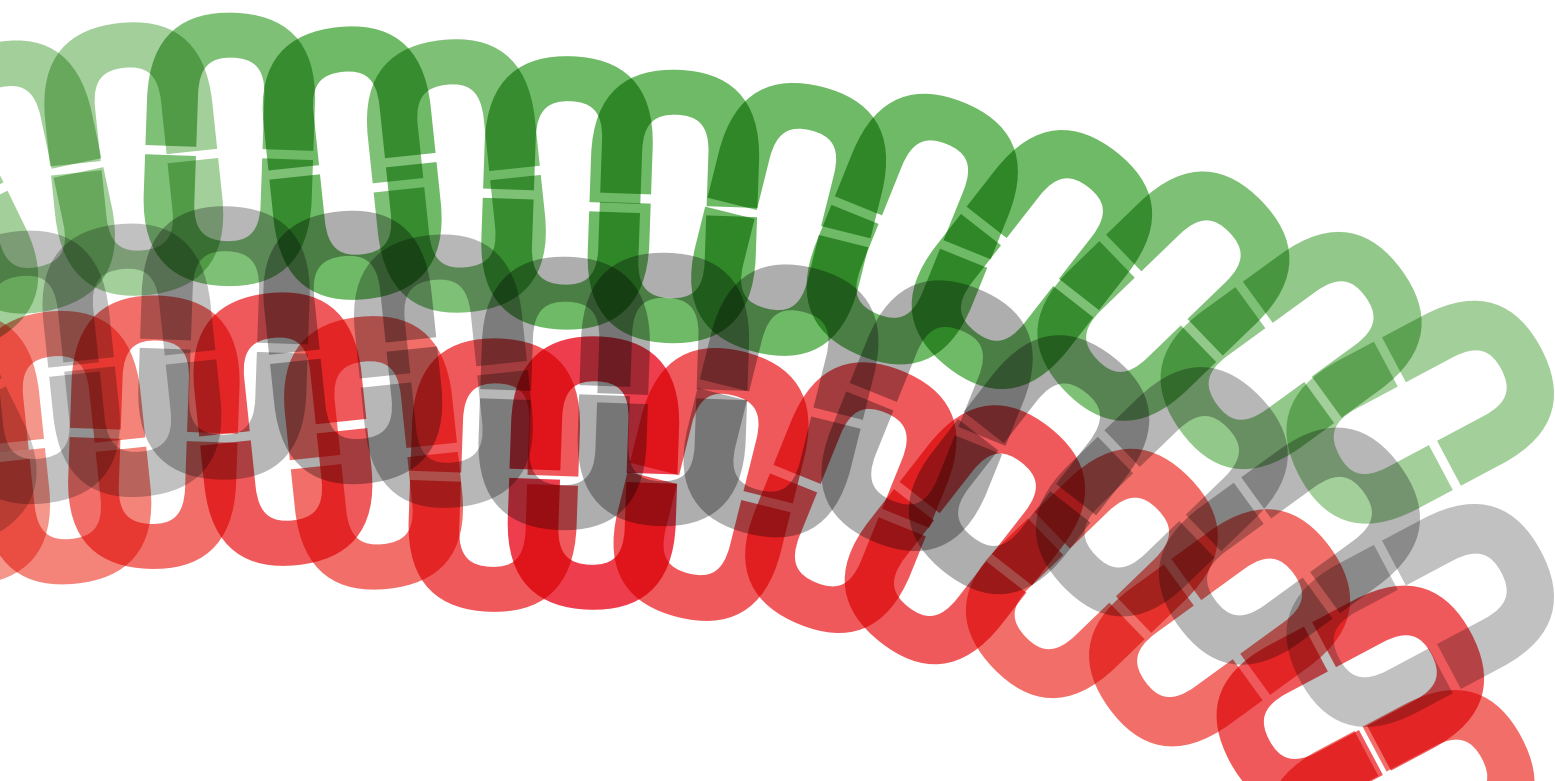
16.00 - 16.30 >> **Stanka za piće i slatke zalogaje**



SEKCIJA II

voditeljice: Ivana Perković i Višnja Drinovac

- 16.30 - 17.00 >> **PharmaS PROBalans**
Jerko Jakšić, MBA, PharmaS d.o.o., Zagreb
- 17.00 - 17.15 >> **Sinteza pirazinskih analoga antitumorskog lijeka sorafeniba**
Maja Beus, Diana Lović, Tomislav Ubrekić, Josipa Vidović, Studij farmacije, FBF
- 17.15 - 17.30 >> **Zašto se barbiturati teško kloriraju? Kvantno-kemijski odgovor.**
Pavica Šonjić i Tana Tandarić, Studij medicinske biokemije, FBF
- 17.30 - 17.45 >> **Stavovi, mišljenja i iskustva ljekarnika grada Zagreba o generičkim lijekovima**
Jelena Kurića, Studij farmacije, FBF
- 17.45 - 18.00 >> **Stabilnost i povezanost koncentracije serotonina u trombocitima, plazmi i serumu**
Kristina Dukić i Ivona Herceg, Studij medicinske biokemije, FBF
- 18.00 - 18.15 >> **Svečano zatvaranje FARMEBS 2014**
- 18.30 - 23.00 >> Druženje uz domjenak



KAZALO PREDAVANJA I POPIS PREDAVAČA FARMEBS 2014

Plenarno predavanje

- 8** MIKROBIOTA U ZDRAVLJU I BOLESTI
Doc. dr. sc. Donatella Verbanac, Centar za translacijska i klinička istraživanja,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predavanje pod pokroviteljstvom

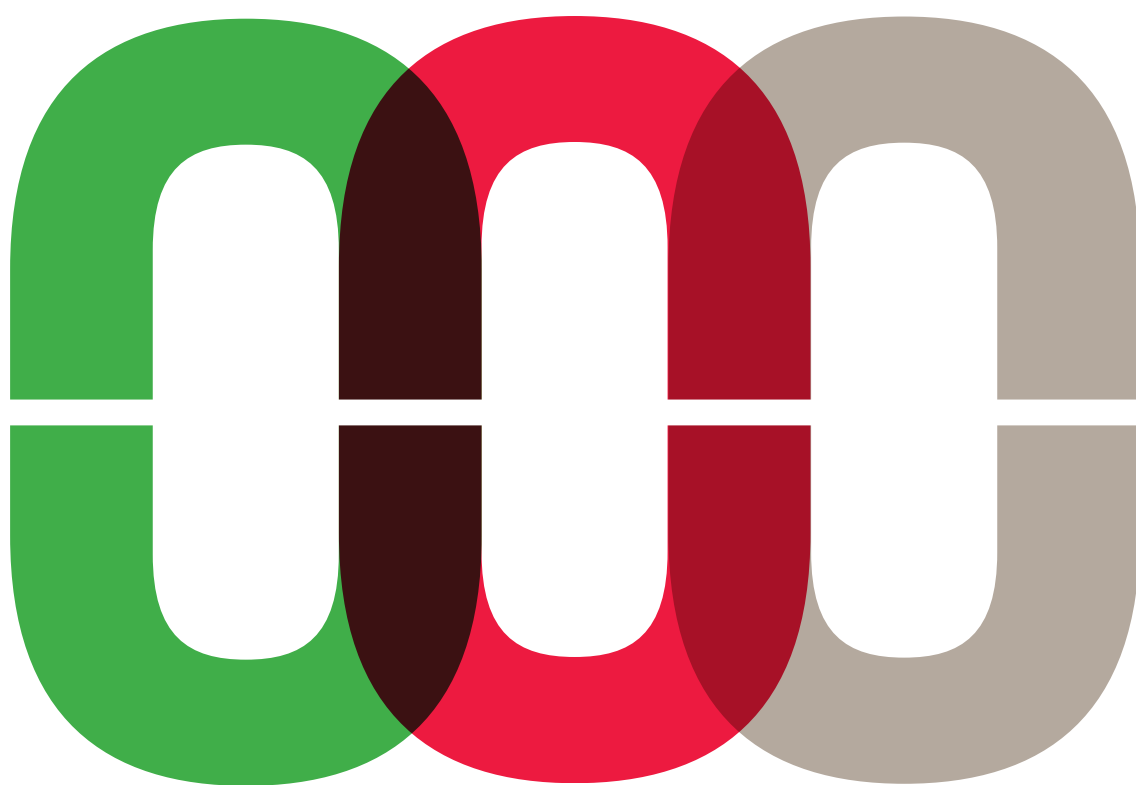
- 10** PHARMAS PROBALANS
Jerko Jakšić, MBA, PharmaS d.o.o., Zagreb

Studentska predavanja

- 12** INTERAKCIJE FLAVONOIDA I KSENOBIOTIKA PRI VEZANJU NA HUMANI
SERUMSKI ALBUMIN
Hrvoje Rimac
- 14** BRZA VOLTAMETRIJSKA METODA ZA ANALIZU LOVASTATINA
Mario Završki
- 16** OPTIMIZACIJA KEMIJSKOG SASTAVA I BIOLOŠKIH UČINAKA EKSTRAKATA MASLINOVA
LISTA METODOM EKSPERIMENTALNOG DIZAJNA
Mirjana Amidžić, Patricia Marić
- 18** BIOMEDICINSKI POTENCIJAL STEVIJE – STEVIA REBAUDIANA (BERT.) BERTONI
Josip Barilar, Ana Begić
- 19** SINTEZA PIRAZINSKIH ANALOGA ANTITUMORSKOG LIJEKA SORAFENIBA
Maja Beus, Diana Lović, Tomislav Ubrekić, Josipa Vidović
- 21** ZAŠTO SE BARBITURATI TEŠKO KLORIRAJU? KVANTNO-KEMIJSKI ODGOVOR.
Pavica Šonjić, Tana Tandarić

- 22 STAVOVI, MIŠLJENJA I ISKUSTVA LJEKARNIKA GRADA ZAGREBA O
GENERIČKIM LIJEKOVIMA
Jelena Kurija
- 24 STABILNOST I POVEZANOST KONCENTRACIJE SEROTONINA U TROMBOCITIMA,
PLAZMI I SERUMU
Kristina Dukić, Ivona Herceg

Plenarno predavanje >



MIKROBIOTA U ZDRAVLJU I BOLESTI

MICROBIOTA IN HEALTH AND DISEASE

Donatella Verbanac, Mihaela Perić, Hana Čipčić Paljetak, Mario Matijašić

Odjel za međustaničnu komunikaciju, Centar za translacijska i klinička istraživanja, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 2, 10 000 Zagreb

KLJUČNE RIJEČI: crijevna flora, imunomodulacija, prehrana, prekomjerna težina

KEYWORDS: gut microbiota, immunomodulation, nutrition, overweight

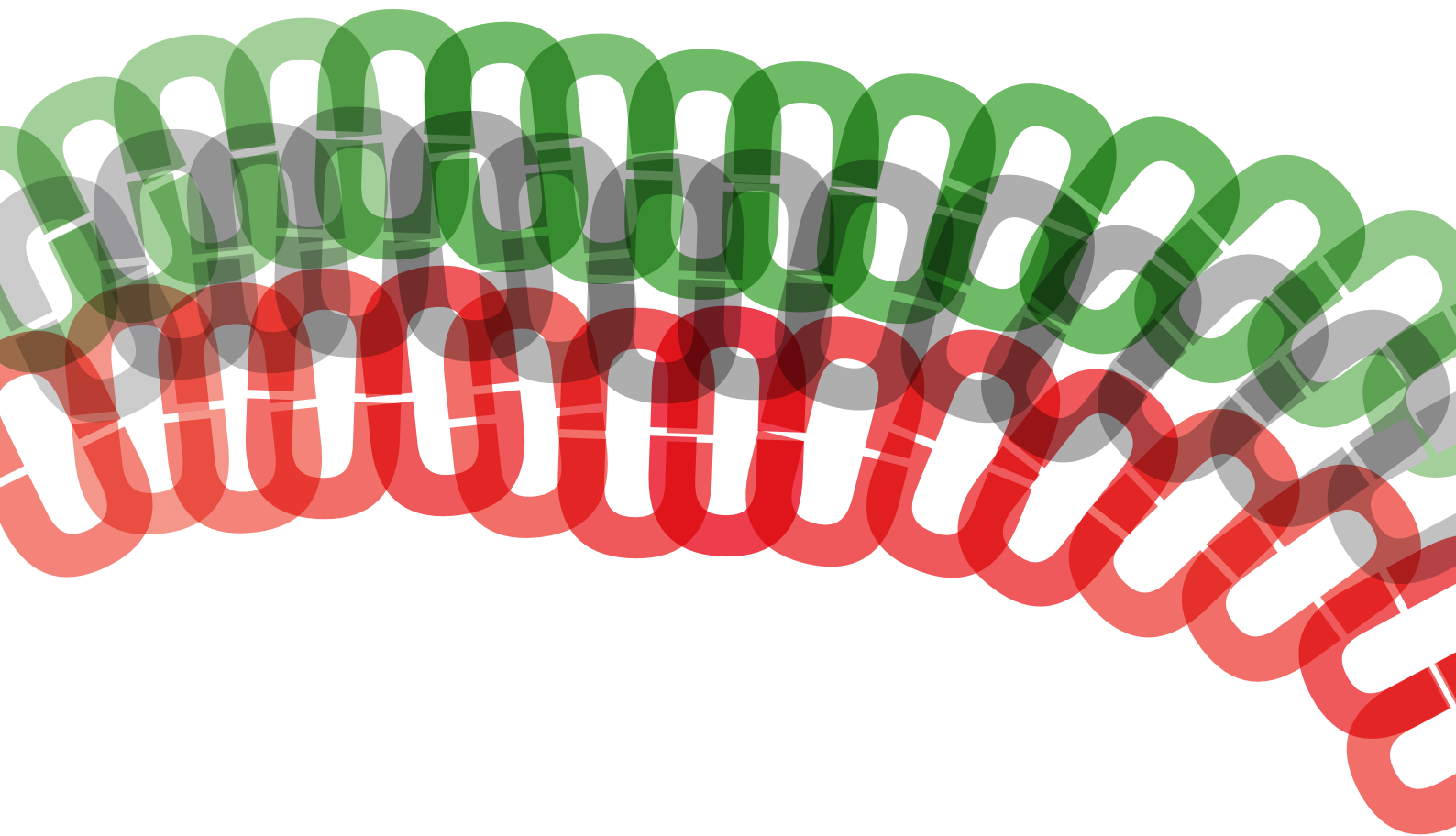
Humani probavni trakt nastanjen je s iznimno velikim brojem raznovrsnih bakterija (čak 500-1000 vrsta) koji varira od 1000 u proksimalnom dijelu crijeva, do čak sveukupno 100 milijardi po mililitru bakterija prisutnih u kolonu. Ukupan broj bakterijskih stanica u ljudskom crijevu deset puta nadilazi ukupan broj svih stanica organizma. Uspostava ekološkog sustava crijeвне mikroflore počinje s rođenjem, a razvija se ovisno o raznim čimbenicima u okolišu tijekom djetinjstva i u odrasloj dobi.

Specifičnost ko-evolucije domaćina i njegove mikroflore je u simbiotskom odnosu koji objema stranama osigurava dodatne prednosti u preživljavanju. Mikroorganizmi u nama dobivaju stanište i hranjive tvari dok domaćin, dobiva dodatni metabolički kapacitet uslijed procesiranja inače neprobavljivih polisaharida, reguliranja pohrane masti, biosinteze esencijalnih vitamina, te metabolizma ksenobiotika. Na taj način bakterije crijeвне mikroflore, koje se danas sve češće nazivaju crijevnamikrobiota, utječu značajno na raspoloživost i apsorpciju hranjivih tvari i regulaciju energetske ravnoteže u organizmu. O njihovoj važnosti u zdravlju i bolesti biti će riječi u ovom plenarnom predavanju.

LITERATURA

1. Zhao L, The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11, 639–647.
2. Sommer F, Bäckhed F, The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11, 227-238.
3. Perić M, Čipčić Paljetak H, Matijašić M, Verbanac D, Debljina, mikrobiote i imunomodulacija. *Croatian Journal of Infection*, 2011, 31, 49–58.

Predavanje pod
pokroviteljstvom >



PHARMAS PROBALANS

PHARMAS PROBALANS

Jerko Jakšić

MBA, PharmaS d.o.o., Zagreb

KLJUČNE RIJEČI: probiotici, prebiotici, mikronutrijenti, vitamini, apigenin

KEYWORDS: probiotics, prebiotics, micronutrients, vitamins, apigenin

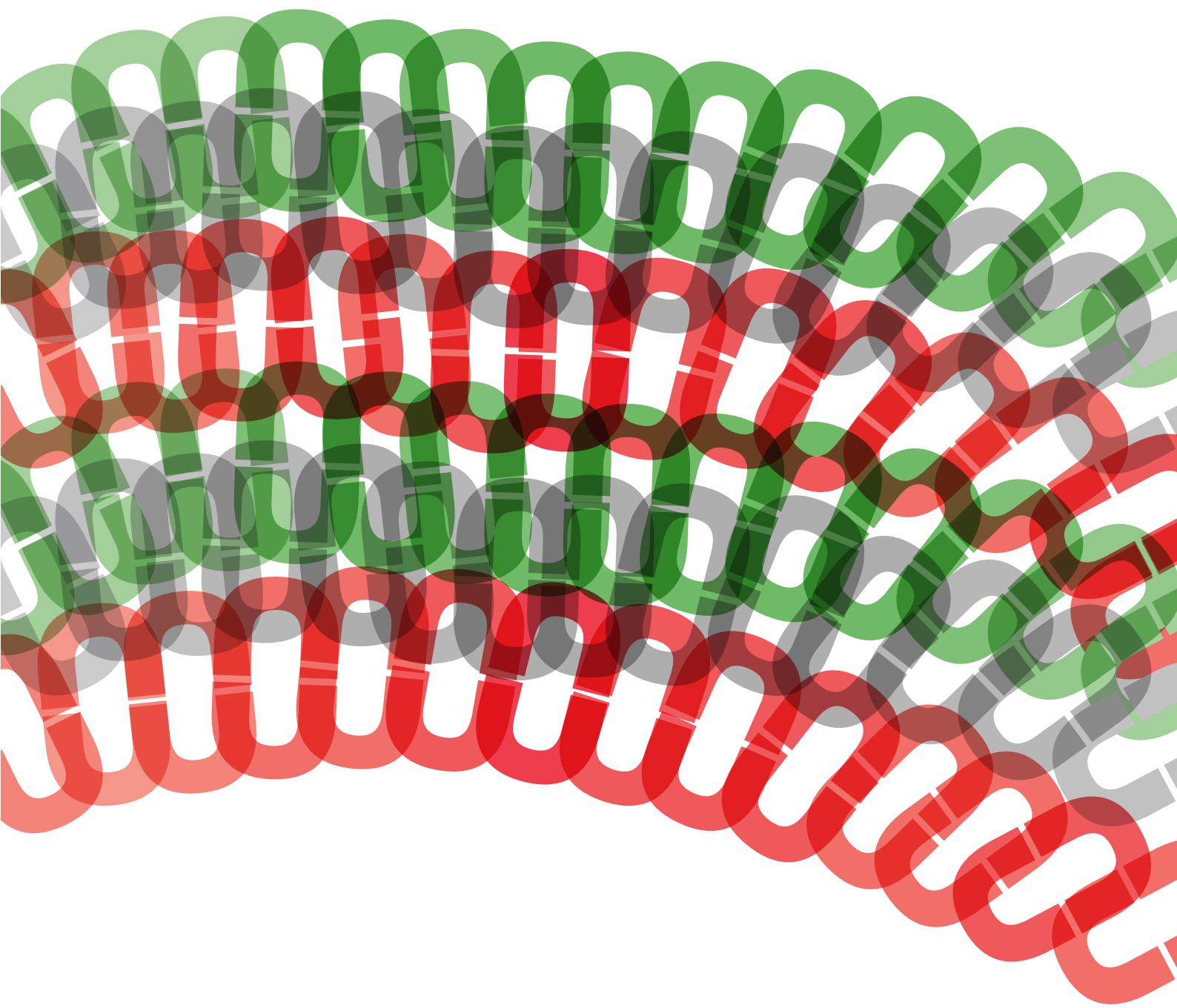
PharmaS PROBalans je inovativan probiotik najnovije generacije koji vraća ravnotežu u probavni sustav i metabolizam. PROBalans omogućava istodobno djelovanje bakterija mliječne kiseline, cinka, vitamina B6, apigenina i ekstrakta paprene metvice na probavni sustav i obnovu crijevne mikroflore. Tri dobro poznate vrste probiotičkih bakterija *L. acidophilus* LA3, *B. animalis* ssp. *lactis* BLCi i *L. casei* BGP93 pomažu u obnovi i održavanju optimalne crijevne mikroflore, sprječavaju rast i širenje štetnih bakterija i virusa te jačaju prirodni imunitet. Inulin je prebiotik koji služi kao hrana bakterijama mliječne kiseline osiguravajući njihov rast i djelovanje. Cink pridonosi normalnom kiselo-baznom metabolizmu, štiti stanice od oksidacijskog stresa i jača imunološki sustav te ublažava intenzitet i skraćuje trajanje dijareje. Vitamin B6 pridonosi normalnom metabolizmu proteina i glikogena. Jedan od ključnih sastojaka PROBalans-a je ekstrakt cvijeta kamilice (*Matricaria recutita* L.) s visokim udjelom apigenina koji djeluje protuupalno i spazmolitski te time pomaže kod probavnih tegoba poput nadutosti (meteorizma), grčeva u crijevima, sindroma iritabilnog crijeva (IBS) i kod različitih upalnih crijevnih bolesti: enteritisa, kolitisa, ulceroznog kolitisa, i dr. Ekstrakt lista paprene metvice (*Mentha piperita* L.) djeluje spazmolitski, protuupalno, karminativno, enteroprotektivno i može pomoći kod nadutosti, grčeva u crijevima i upalnih bolesti crijeva. PROBalans je originalna formulacija za obnovu crijevne mikroflore i za metabolizam za koju je zatražena patentna zaštita.

LITERATURA

1. Funakoshi-Tago M, Nakamura K, Tago K, Mashino T, Kasahara T. Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, apigenin, luteolin and fisetin. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11, 1150–1159.
2. Drummond EM, Harbourne N, Marete E, Martyn D, Jacquier J, O’Riordan D, Gibney ER. Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytother Res*, 2013, 27, 588–594.
3. Ganjare AB, Nirmal SA, Patil AN. Use of apigenin from *Cordia dichotoma* in the treatment of colitis. *Fitoterapia*, 2011, 82, 1052–1056.
4. Keifer D, Ulbricht C, Abrams TR, Basch E, Giese N, Giles M, DeFranco Kirkwood C, Miranda M, Woods J. Peppermint (*Mentha piperita*): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herbal Pharmacother*, 2007, 7, 91–143.
5. Baliga MS, Rao S. Radioprotective potential of mint: A brief review. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6, 255–262.

Predavanje pod pokroviteljstvom >

Studentska predavanja >



INTERAKCIJE FLAVONOIDA I KSENOBIOTIKA PRI VEZANJU NA HUMANI SERUMSKI ALBUMIN

FLAVONOID-XENOBIOTIC INTERACTIONS IN BINDING TO HUMAN SERUM ALBUMIN

Hrvoje Rimac, mag. pharm.

Doktorski studij farmaceutsko-biokemijske znanosti, FBF

Mentor: doc. dr. sc. Željko Debeljak, prof. dr. sc. Marica Medić Šarić

KLJUČNE RIJEČI: flavonoidi, ksenobiotici, HSA, vezanje, interakcije

KEYWORDS: flavonoids, xenobiotics, HSA, binding, interactions

Flavonoidi su skupina sekundarnih metabolita biljaka i sveprisutne su tvari u svakodnevnoj ljudskoj prehrani putem voća i povrća. Oni posjeduju brojne ljekovite učinke na ljudsko zdravlje, od kojih su najviše istraživana kardio- i vazoprotektivna, te antioksidativna svojstva. Kada uđu u cirkulaciju, ovi se spojevi vežu za humani serumski albumin (HSA), najzastupljeniji protein ljudske plazme, koji između ostaloga služi i kao spremište endo- i ksenobiotika i sprječava oscilacije njihovih koncentracija u krvi. Na HSA se veže i veliki broj klinički značajnih lijekova s uskom terapijskom širinom, pri čemu s flavonoidima može doći do interakcija i istiskivanja lijekova s HSA. Ovakvi procesi posljedično mogu dovesti do povećanja koncentracije slobodnog lijeka u krvi i neželjenih učinaka.

U ovom se istraživanju ispituje vezanje flavonoida i njihovih metabolita (glukuronida i sulfata), kao i vezanje lijekova za vezno mjesto IIA humanog serumskog proteina u svrhu boljeg razumijevanja njegovih svojstava i interakcija koje se na njemu odvijaju. Istraživanje se provodi metodom fluorescencijske spektroskopije, mjereći gašenje intrinzične fluorescencije HSA prouzročene vezanjem lijeka i/ ili flavonoida i povećanjem fluorescencije flavonoida vezanog na HSA. Dobiveni rezultati se zatim povezuju sa strukturnim karakteristikama ispitivanih flavonoida koristeći QSAR metode (engl. *Quantitative Structure-Activity Relationship*) s ciljem određivanja strukturnih karakteristika flavonoida odgovornih za jačinu njihovog vezanja na HSA i interakcije s odabranim lijekovima. Rezultati istraživanja mogu se iskoristiti za predviđanje rizika klinički značajnih interakcija između navedenih spojeva.

LITERATURA

1. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*, 2006, 136, 2588–2593.
2. Rastija V, Medić-Šarić M. QSAR study of antioxidant activity of wine polyphenols. *Eur J Med Chem*, 2009, 44, 400–408.
3. Poór M, Li Y, Kunsági-Máté S, Petrik J, Vladimir-Knežević S, Kőszegi T. Molecular displacement of warfarin from human serum albumin by flavonoid aglycones. *J Lumin*, 2013, 142, 122–127.

4. Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals*, 2010, 3, 1909–1935.
5. Dufour C, Dangles O. Flavonoid-serum albumin complexation: determination of binding constants and binding sites by fluorescence spectroscopy. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1721, 164–173.

BRZA VOLTAMETRIJSKA METODA ZA ANALIZU LOVASTATINA

RAPID VOLTAMMETRIC METHOD FOR ASSAYING LOVASTATIN

Mario Završki, mag. pharm., FBF

Mentor: prof. dr. sc. Biljana Nigović

KLJUČNE RIJEČI: lovastatin, voltametrija, elektroanalitička metoda, dodaci prehrani s crvenom fermentiranom rižom

KEYWORDS: lovastatin, voltammetry, electroanalytical method, food supplements with red fermented rice

Razvijena je brza i jednostavna voltametrijska metoda za određivanje lovastatina (monakolin K) u dodacima prehrani s crvenom fermentiranom rižom. Proizvodi s crvenom fermentiranom rižom koriste se širom svijeta zbog njihove sposobnosti smanjenja razine kolesterola, kao alternativa terapiji statinima kod kojih su opisane različite nuspojave. Međutim oni ne podliježu zakonski strogoj kontroli kvalitete, uglavnom zbog percepcije navedenih pripravaka kao prirodnih lijekova za liječenje hiperlipidemije. Do sada su razvijene metode tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) za određivanje lovastatina u navedenim preparatima. Unatoč izvrsnoj selektivnosti te niskim granicama detekcije, navedena tehnika zahtjeva korištenje složenih i skupih instrumenata.

Korištena je pravokutnovalna voltametrija (SWV) – moderna elektroanalitička tehnika velike osjetljivosti za izravno određivanje koncentracije analita. To je diferencijalna tehnika kod koje se pobuda sastoji od naizmjeničnih katodnih i anodnih simetričnih pravokutnovalnih pulseva dodanih na signal potencijala radne elektrode. Struja se mjeri dva puta tijekom svakog ciklusa, na početku polaznog pulsa te na kraju pulsa suprotnog smjera. Razlika tih struja razmjerna je koncentraciji analita, a potencijal maksimuma koristi se za potvrdu identiteta analita. Najveća prednost te tehnike je kratko vrijeme analize jer cijeli voltamogram može biti snimljen za nekoliko sekundi. Voltametrijska mjerenja provedena su pomoću μ -Autolab potencioštata i sučelja mikrokompjutora. Pri snimanju SWV voltamograma primjenjeni su parametri: frekvencija, 200 Hz; stepeničasti potencijal, 2 mV; amplituda pulsa, 25 mV. Potencijal se mijenjao u rasponu od -0,6 do -1,6 V.

Kako bi se smanjila interkonverzija lovastatina u kiselinski oblik, tijekom mjerenja je odabran pH 5 pri kojem se lovastatin nalazi u formi laktona. Redukcija lovastatina na elektrodi sa statičnom živinom kapi događa se u reverzibilnom $2e^-/2H^+$ procesu na karbonilnoj skupini u laktonskom prstenu. Molekula se reducira pri -1,45 V, a katodni pik je linearno proporcionalan koncentraciji lovastatina u rasponu od 1-20 μ g/mL.

Metoda je uspješno primjenjena za određivanje koncentracije lovastatina u dodacima prehrani s crvenom fermentiranom rižom. Korišteni su dodaci prehrani različitih proizvođača i u različitim dozirnim oblicima. Utvrđeno je odstupanje deklariranog sadržaja i izmjerene koncentracije (1,9-153,5%), što ukazuje na važnost kontrole kvalitete dodataka prehrani.

LITERATURA

1. Nigović B, Pavković I. Preconcentration of the lipid-lowering drug lovastatin at a hanging mercury drop electrode surface. *J Anal Chem*, 2009, 64, 304–309.
2. Mornar A, Sertić M, Nigović B. Development of a Rapid LC/DAD/FLD/MSn Method for the Simultaneous Determination of Monacolins and Citrinin in Red Fermented Rice Products. *J Agric Food Chem*, 2013, 61, 1072–1080.
3. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. *Arch Intern Med*, 2010, 170, 1722–1727.
4. Childress L, Gay A, Zargar A, Ito M. Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol*, 2012, 7, 117–122.
5. Nigović B, Završki M, Sertić M, Mornar A. Simple and fast voltammetric method for assaying monacolin K in red yeast rice formulated products. *Food Anal Methods*, 2014, accepted, DOI 10.1007/s12161-014-9890-y.

OPTIMIZACIJA KEMIJSKOG SASTAVA I BIOLOŠKIH UČINAKA EKSTRAKATA MASLINOVA LISTA METODOM EKSPERIMENTALNOG DIZAJNA

OPTIMIZATION OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL EFFECTS OF OLIVE LEAF EXTRACTS USING AN EXPERIMENTAL DESIGN

Mirjana Amidžić, Patricia Marić

Studij farmacije, FBF

Mentor: prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

KLJUČNE RIJEČI: ekstrakt maslinovog lista, biološki učinci, oksidativni stres

KEYWORDS: olive leaf extract, biological effect, oxidative stress

Maslinov list se u mediteranskim zemljama koristi kao tradicionalno terapijsko sredstvo u liječenju dijabetesa. On je izvor prirodnih antioksidansa s mnogim pozitivnim učincima na ljudski organizam. Oksidacijski stres jedan je od ključnih mehanizama u nastanku i progresiji poremećene tolerancije glukoze i inzulinske rezistencije te dovodi do dijabetesa tipa II i pogoršava njegove simptome. U ovom radu spektrofotometrijski je određen sadržaj ukupnih polifenola, flavonoida i fenolnih kiselina. Kvantitativnom tankoslojnom kromatografijom u uzorcima određena je koncentracija oleuropeina, karakteristične sastavnice maslinova lista. Ispitana je antiradikalna aktivnost vodenih i etanolnih ekstrakata maslinova lista pomoću testa s DPPH slobodnim radikalom, te je određena njihova sposobnost keliranja željeza i antioksidativna aktivnost uporabom β -karoten linoleatnog testa. Utvrđeno je da se količina ukupnih fenola povećava s udjelom etanola u ekstrakcijskom otapalu, a smanjuje s povećanjem temperature ekstrakcijske smjese. Međutim, s izuzetkom DPPH testa, antioksidativna aktivnost ekstrakata nije ovisila o količini polifenola u ekstraktima. Prema rezultatima navedenih ispitivanja korištenjem *surface-response* metodologije dizajniranja eksperimenata procijenjen je utjecaj temperature i udjela etanola na sastav i antioksidativnu aktivnost ekstrakata. Određeni su uvjeti za pripremu 3 nova ekstrakta u kojima je udio polifenola, flavonoida, fenolnih kiselina i oleuropeina bio maksimalan, a EC_{50} vrijednost u provedenim antioksidativnim pokusima minimalna. Ispitivana je učinkovitost tih ekstrakata na aktivnost enzima α -amilaze i β -glukozidaze te na oksidacijski stres izazvan hiperglikemijom u Hep G2 stanicama. Iako nemaju učinak na aktivnost α -amilaze i β -glukozidaze, navedeni ekstrakti su se pokazali učinkovitima u suzbijanju nekih posljedica hiperglikemije *in vitro* poput normalizacije koncentracije i aktivnosti laktat dehidrogenaze, reduciranog glutationa i glutation-S-transferaze. Iz svega navedenog može se zaključiti da maslinov list ima potencijal kao komplementarna terapija za suzbijanje komplikacija uzrokovanih oksidacijskim stresom kod pacijenata oboljelih od dijabetesa.

LITERATURA

1. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev*, 2009, 67, 632–638.
2. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35, 1147–1150.
3. Kazazić SP. Antioksidacijska i antiradikalna aktivnost flavonoida. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2004, 55, 279–290.
4. Seyed HO. Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. *Sci Pharm*, 2010, 78, 133–154.
5. Freshney RI. *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications*. New York, John Wiley & Sons Inc., 2000

BIOMEDICINSKI POTENCIJAL STEVIJE – STEVIA REBAUDIANA (BERT.) BERTONI

BIOMEDICAL POTENTIAL OF STEVIA – STEVIA REBAUDIANA (BERT.) BERTONI

Josip Barilar, Ana Begić

Studij farmacije, FBF

Mentor: prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević

KLJUČNE RIJEČI: *stevia rebaudiana*, fitokemija, antioksidativno djelovanje, acetilkolinesteraza, Src tirozin kinaza

KEYWORDS: *Stevia rebaudiana*, phytochemistry, antioxidant activity, acetylcholinesterase, Src tyrosine kinase

U okviru ovog rada provedena je farmakobotanička i fitokemijska karakterizacija te istraživanje bioloških učinaka vrste *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni kako bi se procijenio njezin biomedicinski potencijal. U tu svrhu biljni materijal je uzgojen u Hrvatskom Prigorju. Metodom svjetlosne mikroskopije određena su mikromorfološka i anatomska obilježja lista i mlade stabljike.

U listovima stevije primjenom tankoslojne kromatografije dokazana je prisutnost flavonoida (rutin, kvercitrin i izokvercitrin), fenolnih kiselina (klorogenska kiselina), trjeslovina, saponina, triterpena (lupeol), sterola (β -sitosterol i/ili stigmasterol) i eteričnog ulja (kariofilen oksid i β -kariofilen). Spektrofotometrijski je određeno da listovi sadrže 1,59% flavonoida, 7,63% hidroksicimetnih derivata i 1,50% trjeslovina.

Dokazano je da etanolni ekstrakt listova stevije posjeduje snažnu sposobnost hvatanja DPPH radikala ($IC_{50} = 6,46 \mu\text{g/mL}$), NO radikala ($IC_{50} = 109,33 \mu\text{g/mL}$) te redukcije iona željeza(III) ($IC_{50} = 31,54 \mu\text{g/mL}$). Ukupni antioksidativni kapacitet etanolnog ekstrakta iznosio je 250,81 mg EAK/g.

Ispitivani ekstrakt pokazao je inhibitorni učinak na aktivnost acetilkolinesteraze ($IC_{50} = 1000 \mu\text{g/mL}$) i Src tirozin kinaze ($IC_{50} = 27 \mu\text{g/mL}$).

Istraživanja vrste *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni provedena u okviru ovog rada pokazala su da listovi stevije sadrže značajnu količinu različitih bioaktivnih sastavnica, posebice polifenola, koje pokazuju snažno antioksidativno djelovanje te sposobnost inhibicije acetilkolinesteraze i Src tirozin kinaze. Rezultati našeg rada ukazuju da stevija ima veliki potencijal u prevenciji i liječenju raznih oboljenja te da nije samo biljka koja služi kao sredstvo za zaslađivanje prehrambenih i farmaceutskih proizvoda.

LITERATURA

1. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1958, 181, 1199–1200.
2. Brandle J, Telmer P. Steviol glycoside biosynthesis. *Phytochemistry*, 2007, 68, 1855–1863.
3. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care). European Pharmacopoeia. 4. izd. Strasbourg, Council of Europe, 2002, 187–1099.
4. McGarvey B, Attygalle A, Starratt A, Xiang B, Schroeder F, Brandle J, Meinwald J. New Non-Glycosidic diterpenes from the leaves of *Stevia rebaudiana*. *J Nat Prod*, 2003, 66, 1395–1398.
5. Wagner H, Bladt S. Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas. Berlin-Heidelberg, Springer, 2009.

SINTEZA PIRAZINSKIH ANALOGA ANTITUMORSKOG LIJEKA SORAFENIBA

SYNTHESIS OF THE PYRAZINE ANALOGUES OF THE ANTITUMOR DRUG SORAFENIB

Maja Beus, Diana Lović, Tomislav Ubrekić, Josipa Vidović

Studij farmacije, FBF

Mentor: doc. dr. sc. Zrinka Rajić-Džolić

KLJUČNE RIJEČI: sorafenib, citostatik, sinteza, pirazin

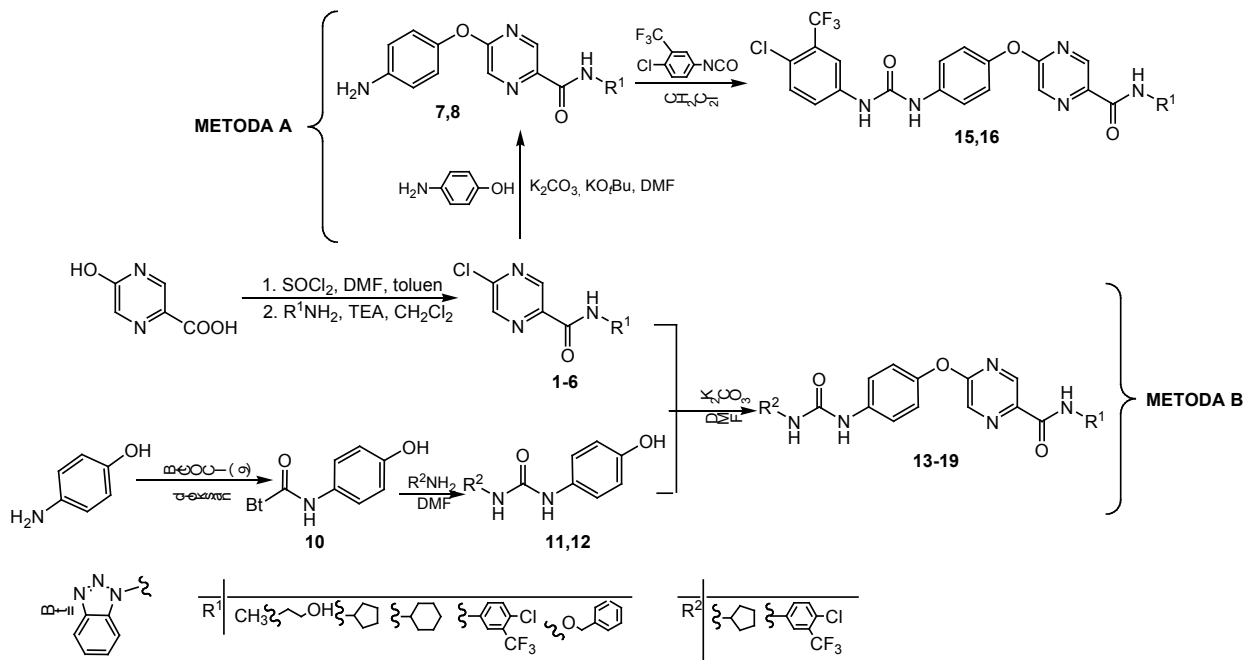
KEYWORDS: sorafenib, cytostatic, synthesis, pyrazine

Sorafenib je noviji citostatik, inhibitor više kinaza uključenih u staničnu proliferaciju i preživljavanje. Prema svojoj strukturi sorafenib je difenil-urea, a u ovom je radu razvijen novi put sinteze te skupine spojeva, koji je općenitiji i jeftiniji od u literaturi ranije opisanog sintetskog puta (Slika 1). Tim sintetskim putem, koristeći benzotriazolsku metodologiju, pripremljeni su novi, do sada neopisani derivati sorafeniba **13–19**. Početni spoj u sintezi je 5-hidroksi-2-pirazinkarboksilna kiselina, koja se pomoću tionil-klorida, te kasnije odgovarajućeg amina, prevodi u amide **1–6**. Amidi **1–6** korišteni su za pripravu difenil-urea pomoću Metode A (analogne opisanoj u literaturi) i nove Metode B. U Metodi B, klorid 1-benzotriazolkarboksilne kiseline **7** reagira s p-aminofenolom te nastaje odgovarajući benzotriazolid **8**, koji u idućoj reakciji s aminima daje uree **9** i **10**. U posljednjem sintetskom koraku uree **9** i **10** reagiraju s amidima **1–6** i daju konačne produkte **13–19**. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su uobičajenim spektroskopskim metodama (IR, ¹H- i ¹³C-NMR, MS). Produkti **13–19** su potencijalni citostatici te je ispitivanje njihovog antitumorskog djelovanja u tijeku.

LITERATURA

1. Meyer H, Graf R. Über die Einwirkung von Thionylchlorid auf die Pyridin-monocarbonsäuren. *Chem Ber*, 2006, 61, 2202–2215.
2. Bankston D, Dumas J, Natero R, Riedl B, Monahan M, Sibley R. A scaleable synthesis of BAY 43-9006: A potent Raf kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Org. Process Res Dev*, 2008, 6, 777–781.

Slika 1. Sinteza derivata sorafeniba



ZAŠTO SE BARBITURATI TEŠKO KLORIRAJU? KVANTNO-KEMIJSKI ODGOVOR.

WHY BARBITURATES ARE RESISTENT TO CHLORINATION? A QUANTUM-CHEMICAL ANSWER.

Pavica Šonjić, Tana Tandarić

Studij medicinske biokemije, FBF

Mentor: prof. dr. sc. Valerije Vrček

KLJUČNE RIJEČI: barbiturati, hipoklorna kiselina, iminolna forma, računalna kemija, rekalcitranti
KEYWORDS: barbiturates, hypochlorous acid, iminol form, computational chemistry, recalcitrants

Pojava lijekova u okolišu u posljednjih je dvadesetak godina postala goruća ekološka tema. Poseban problem predstavljaju perzistentni lijekovi koji su otporni na razgradnju, biološku i kemijsku, pa se nakupljaju u okolišu zadržavajući svoja farmakološka svojstva. U skupini perzistentnih spojeva nalaze se barbiturati, antikonvulzivi čije koncentracije u vodama iznose i do 6 µg/L. Pokazano je da se tijekom kloriranja, odnosno kemijske obrade otpadnih voda, struktura barbiturata ne mijenja. Kako bismo objasnili kemijsku inertnost barbiturata prema kloriranju upotrijebili smo standardne kvantno-kemijske metode za opis reakcija odabranih barbiturata s hipoklornom kiselinom (HOCl). Na B3LYP teorijskoj razini detaljno je prikazan mehanizam reakcije kloriranja barbiturata koji su supstituirani različitim skupinama (alkili, cikloalkenili ili fenili vezani na C5 položaju). Izračunate energije barijera za kloriranje iznose preko 150 kJ/mol, što ukazuje na kinetičku stabilnost barbiturata. Energije barijera za kloriranje barbiturata supstituiranih elektronegativnim skupinama (-F, -Cl, -CN, -NO₂) na C5 položaju niže su i za 30 kJ/mol. Ti rezultati pokazuju da kemijska sudbina barbiturata, npr. u postrojenjima za obradu voda, znatno ovisi o vrsti supstituenata na C5- položaju. Ova studija otvara mogućnost dizajna novih barbiturata koji su lakše razgradivi u okolišu i, prema tome, imaju povoljniji ekotoksikološki profil.

LITERATURA

1. Peschka M, Eubeler JP, Knepper TP. Occurrence and fate of barbiturates in the aquatic environment. *Environ Sci Technol*, 2006, 40, 7200–7206.
2. Šakić D, Šonjić P, Tandarić T, Vrček V. Chlorination of N-methylacetamide and amide-containing pharmaceuticals. Quantum-chemical study of the reaction mechanism. *J Phys Chem A*, 2014, 118, 2367–2376.
3. Holm JV, Rügge K, Bjerg PL, Christensen TH. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of the landfill (Grindsted, Denmark). *Environ Sci Tehnol*, 1995, 29, 1415–1420.
4. Gaussian 09, Revision A.02, Frisch MJ et al. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
5. Kim S, Weber AS, Batt A, Aga DS. Removal of Pharmaceuticals in Biological Wastewater Treatment Plants. U: Fate of pharmaceuticals in the environment and in water treatment system. Aga DS, urednik, Boca Raton, FL, CRS Press, Taylor and Francis Group, 2008.

STAVOVI, MIŠLJENJA I ISKUSTVA LJEKARNIKA GRADA ZAGREBA O GENERIČKIM LIJEKOVIMA

THE VIEWS, OPINIONS AND EXPERIENCES OF ZAGREB PHARMACISTS ABOUT GENERIC DRUGS

Jelena Kurija

Studij farmacije, FBF

Mentor: prof. dr. sc. Živka Juričić

KLJUČNE RIJEČI: generički lijekovi, originalni lijekovi, generička supstitucija, iskustva ljekarnika

KEYWORDS: generic drugs, original drugs, generic substitution, experiences of pharmacists

Generički lijekovi su lijekovi koji su ekvivalentna zamjena originalnome lijeku budući da moraju imati jednaku količinu aktivne supstancije, isti način primjene, no i proći testove bioekvivalencije i bioraspoloživosti čime dokazuju da im je i učinkovitost na razini. Cilj nam je ispitati stavove, mišljenja i iskustva ljekarnika grada Zagreba o generičkoj supstituciji: što ljekarnici vide kao glavne probleme? Ovo bi istraživanje trebalo doprinijeti dodatnom razumijevanju generičke supstitucije te na adekvatan način uključiti ljekarnike kao relevantne subjekte kako bi i terapija polučila optimalan terapijski učinak.

Rad se temelji na anketi koju su ispunjavali ljekarnici grada Zagreba. Prikupljeno je 80 ispravnih anketa koje su obrađene u Microsoft Excelu.

Iskazan je veliki skepticizam prisutan kod ljekarnika grada Zagreba i to ne zbog učinkovitosti dje-latne supstancije, već zbog pomoćnih tvari, nedovoljno ispitivanja te utjecaja generičkih kompanija i HZZO-a na politiku propisivanja istih. Ispitani ljekarnici smatraju kako raspolažu dobrim znanjem o generičkim lijekovima. Misle da je to znanje u manjoj mjeri ostvareno tijekom redovnog studiranja. U svom svakodnevnom praktičnom djelovanju smatraju da trebaju biti vođeni stručnom i znanstvenom literaturom. Nadalje, jako su dobro upoznati sa zakonskom regulativom i ključnim svojstvima generičkih lijekova. Ispitanici vrlo malo konzultiraju liječnika u pitanjima generičke supstitucije. Većina smatra da pacijenti nisu upoznati sa svojim zakonskim pravima da odbiju generičku supstituciju. Ispitanici iskazuju potrebu za stjecanjem dodatnih informacija o generičkim lijekovima.

Kada je u pitanju dodatna edukacija pacijenata, treba im ukazati na sve aspekte generičkih lijekova kako ne bi mislili da promijenjene vanjske karakteristike (oblik, boja, veličina) nužno znače i promijenjeno djelovanje.

Osobito važan naglasak treba se staviti na dodatnu edukaciju ljekarnika kao sastavnih djelatnika primarne zdravstvene zaštite. Trebalo bi uključiti matični fakultet u dodatnu edukaciju, organizirati kongrese na temu generičkih lijekova i inovacija kako bi ljekarnici imali kontinuiranu izobrazbu i dodatno usavršavanje kroz karijeru.

LITERATURA

1. Zakon o lijekovima („Narodne novine“ broj 76/13) članak 29.
2. Simoens S. Developing the Japanese Generic Medicines Market: What Can We Learn from Europe? *Journal of Generic Medicines*, 2009, 6, 129–135.
3. Kaplan WS, Ritz LS, Vitello M, Wirtz VJ. Policies to promote use of generic medicines in low and middle income countries: A review of published literature, 2000–2010. *Health Policy*, 2012, 106, 211–224.
4. Chua GN, Hassali MA, Shafie AA, Awaisu A. A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia. *Health Policy*, 2010, 95, 229–235.
5. Helman CG. Culture, Health and Illness. London, Hodder Arnold, 2007, str. 196.

STABILNOST I POVEZANOST KONCENTRACIJE SEROTONINA U TROMBOCITIMA, PLAZMI I SERUMU

THE STABILITY AND THE RELATIONSHIP BETWEEN CONCENTRATION OF SEROTONIN IN PLATELETS, PLASMA AND SERUM

Kristina Dukić, Ivona Herceg

Studij medicinske biokemije, FBF

Mentor: prof. dr. sc. Nada Vrkić

KLJUČNE RIJEČI: trombocitni serotonin, plazma bogata trombocitima (PRP), plazma siromašna trombocitima (PPP), predanalitička stabilnost

KEYWORDS: platelet serotonin, platelet rich plasma (PRP), platelet poor plasma (PPP), preanalytical stability

Serotonin je monoaminski neurotransmitter koji se sintetizira iz aminokiseline L– triptofana. Najvećim dijelom sintetizira se u središnjem živčanom sustavu u rafe jezgama iz kojih se projicira u sve dijelove mozga i kralježničke moždine. Periferno najvažnije mjesto sinteze serotonina su enterokromafine stanice sluznice tankog crijeva. Uz serotonergične neurone i enterokromafine stanice, trombociti su stanice najbogatije serotoninom. Čak 99 % serotonina u cirkulaciji je pohranjeno u trombocitima. Serotonin sudjeluje u regulaciji brojnih fizioloških procesa te se poremećaj serotoninskog sustava povezuje se s pojavom različitih bolesti, posebno duševnih, pa se zbog toga mjerenje koncentracije serotonina koristi u dijagnostici i praćenju terapije te tijekom bolesti. Ujedno, bitna je i njegova uloga u procesu zgrušavanja krvi gdje se prilikom aktivacije trombocita otpušta iz gustih granulula.

Danas se za određivanje koncentracije serotonina najčešće koriste imunoenzimska metoda ELISA (prema eng. *enzim-linked immunosorbent assay*) i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC), pri čemu je HPLC osjetljivija metoda, a ELISA primjenjivija u rutinskoj medicinskoj praksi. Prvi cilj rada bio je procijeniti stabilnost uzoraka u predanalitičkoj fazi, a drugi cilj je bio pokušati pronaći odnos, tj. matematički model, između koncentracija serotonina u serumu, plazmi i plazmi bogatoj trombocitima (PRP) u zdravoj populaciji, tako da bi se složena procedura s mjerenjem serotonina u PRP-u mogla zamijeniti mjerenjem serotonina samo u serumu i plazmi.

Ispitivana skupina sastojala se od 20 zdravih dobrovoljaca, od 11 muškaraca i 9 žena kojima je u KBC Sestre milosrdnice oduzeto 21 ml krvi, po šest epruveta krvi s EDTA i jedna epruveta bez antikoagulansa. U radu je korištena ELISA, koja je prije određivanja koncentracije serotonina u plazmi modificirana za niže koncentracije.

Zaključno, ispitivanje predanalitičke stabilnosti uzoraka na sobnoj temperaturi pokazalo je stabilnost uzoraka s EDTA antikoagulansom do 4 sata. Nije se uspjelo uspostaviti matematički model kojim bi se složeni postupak određivanja trombocitnog serotonina zamijenio mjerenjem serumskog i plazmatskog serotonina. Utvrđena je povezanost serumske i plazmatske koncentracije serotonina s trombokritom u PRP što je poticaj za buduća istraživanja. Klinički bi mogao biti primjenjiviji relativni omjer plazmatskog i serumskog serotonina nego li rezultati izdvojenih mjerenja u serumu i plazmi.

LITERATURA

1. Balija M. Serotoninski sustav u trombocitima zdravih ljudi. Doktorski rad, Zagreb, Medicinski fakultet, 2003.
2. Brand T, Anderson GM. The Measurement of Platelet-Poor Plasma Serotonin: A Systematic Review of Prior Reports and Recommendations for Improved Analysis. *Clin Chem*, 2011, 57, 1376–1386.
3. Getaldić Švarc B. Povezanost svojstava trombocita i koncentracije trombocitnog serotonina. Doktorski rad, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2011.
4. Labar B, Hauptmann E i sur. Hematologija, Zagreb, Školska knjiga, 2007.
5. Thomas L. Serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid. U: Clinical laboratory diagnostics, use and assessment of clinical laboratory results. Thomas L, urednik, Frankfurt/Main, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998.

ORGANIZATOR / ORGANISER FARMEBS 2014

zahvaljuje svim predavačima, sudionicima i sponzoru na sudjelovanju i pruženoj potpori!

PharmaS[®]

The logo graphic consists of a thick horizontal bar. The left portion of the bar is black, and the right portion is magenta, matching the color of the 'S' in the text above.