



# FARMEBS

SIMPOZIJ STUDENATA FARMACIJE  
I MEDICINSKE BIOKEMIJE **2018**

---

## KNJIGA SAŽETAKA



ISBN 978-953-6256-98-3



Zahvaljujemo svim sponzorima i sudionicima na pruženoj potpori FARMEBS-u 2018.

**7. SIMPOZIJ STUDENATA  
FARMACIJE I MEDICINSKE BIOKEMIJE**

**Knjiga sažetaka**

Zagreb, 2. lipnja 2018.

**Izdavač / Publisher**

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb, Hrvatska

[www.pharma.unizg.hr](http://www.pharma.unizg.hr)

**Urednici / Editors**

Mirza Bojić

Petra Turčić

**Tehnički urednici / Technical editors**

Domagoj Kifer

Kristina Pavić

Bruno Rački

**Tisak / Printed by**

Tiskara Horvat

**CIP**

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 000997403.

**ISBN**

978-953-6256-98-3

Zagreb, 2018.

## Organizator

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet



## Suorganizatori

Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije

Studentski zbor FBF-a



**UDRUGA STUDENATA  
FARMACIJE  
I MEDICINSKE BIOKEMIJE  
HRVATSKE**



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko — biokemijski fakultet  
Studentski zbor

## Glavni pokrovitelji



**hrzz**

Hrvatska zaklada  
za znanost

**abbvie**



**SANDOZ**  
a Novartis company

## Pokrovitelji

**ATLANTIC**  
GRUPA



**BECKMAN  
COULTER**



**BELUPO**



**farmacia**



**FLIXBUS**



**GRADSKA  
LJEKARNA  
ZAGREB**

**hfd**  
1858

HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO  
CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

**jgl**  
Precious as a drop of water



**PHARMABIZ**



**Ru-Ve**

### **Organizacijski odbor**

doc. dr. sc. Petra Turčić, predsjednica  
dr. sc. Davor Šakić, tajnik  
doc. dr. sc. Maja Friščić  
dr. sc. Kristina Pavić  
dr. sc. Hrvoje Rimac  
dr. sc. Anita Somborac Bačura  
Domagoj Kifer, mag. pharm.  
Kristina Radić, mag. pharm.  
Marko Tijardović, mag. med. biochem.  
Franjo Josip Marelja, Studentski zbor  
Zvonimir Mlinarić  
Bruno Rački, CPSA  
Josipa Bukić, mag. pharm., predstavnica Sveučilišta u Splitu  
Josipa Komšo, predstavnica Sveučilišta u Mostaru

### **Znanstveni odbor**

doc. dr. sc. Mirza Bojić, predsjednik  
doc. dr. sc. Maja Bival Štefan  
doc. dr. sc. Marija Grdić Rajković  
doc. dr. sc. Cvijeta Jakobušić Brala  
doc. dr. sc. Mirela Matić  
doc. dr. sc. Ivan Pepić  
doc. dr. sc. Ivana Perković  
doc. dr. sc. Miranda Sertić  
doc. dr. sc. Sandra Šupraha Goreta  
izv. prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo  
doc. dr. sc. Tin Weitner

### **Počasni znanstveni odbor**

prof. dr. sc. Željko Maleš, dekan  
izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić, prodekanica za znanost i istraživanje  
izv. prof. dr. sc. Ana Mornar Turk, prodekanica za studente i studijske programe  
izv. prof. dr. sc. Zrinka Rajić Džolić, prodekanica za kvalitetu i poslijediplomske specijalističke studije

## SADRŽAJ

Uvodna riječ predsjednika simpozija .....	6
Uvodna riječ dekana FBF-a .....	7
Program .....	8
Pozvana predavanja .....	11
Usmena priopćenja .....	15
Posterska priopćenja .....	25
Radionice .....	43
Sponzorska priopćenja .....	47
Popis autora .....	50
Bilješke.....	52

## UVODNA RIJEČ PREDSEDNIKA SIMPOZIJA

Drage studentice i studenti, kolegice i kolege,

Pozdravljamo vas na 7. Simpoziju studenata farmacije i medicinske biokemije (FARMEBS 2018) u organizaciji Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, a u suradnji sa Studentskim zborom i Hrvatskom udrugom studenata farmacije i medicinske biokemije (CPSA). Kao i dosadašnjih godina, FARMEBS služi kao temelj za razmjenu iskustava, znanja i rezultata koje su studenti stekli sudjelujući u znanstveno-istraživačkim projektima Fakulteta te u izradi svojih doktorskih, rektorskih i diplomskih radova.

FARMEBS svoje početke seže u 2012. godinu kada je održan prvi skup u organizaciji doc. dr. sc. Ivana Pepića, a uz podršku tadašnje dekanice prof. dr. sc. Karmele Barišić. Od tada smo neprestano rasli, a ekspanziju smo doživjeli tijekom posljednje dvije godine uz svekoliku podršku dekana prof. dr. sc. Željana Maleša. FARMEBS je danas financijski neovisan skup što zahvaljujemo svekolikoj podršci sponzora i pokrovitelja. Broj aktivnih sudjelovanja u obliku usmenih i posterskih priopćenja je iznimno porastao. Jedina nam je prepreka ograničeni broj sudionika; jednostavno rečeno u glavnu dvoranu skupa, veliku predavaonicu Fakulteta ne stane više od 180 sudionika.

Središte FARMEBS-a uvijek je bio lijek, od njegova dizajna, sinteze, pretkliničkih i kliničkih ispitivanja pa sve do njegova života nakon registracije. Lijek predstavlja svako sredstvo koje se primjenjuje za sprječavanje, terapiju i dijagnostiku bolesti. Naš Fakultet je prepoznao značenje dijagnostike te se iz farmacije razvila medicinska biokemija. Lijek svojim značenjem spaja dvije struke koji naš Fakultet obrazuje. FARMEBS-u su se i ove godine pridružili i studenti farmacije drugih sveučilišta, a dobrodošlicu želimo i drugim studentima nama srodnih fakulteta biomedicinskog područja. Plenarna predavačica prof. dr. sc. Željka Korade je alumni Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svoj znanstveno-nastavi rad je nastavila u SAD-u te je trenutno profesorica pedijatrije, biokemije i molekularne biologije na Sveučilištu u Nebrasci, a s nama će podijeliti rezultate svojih istraživanja biosinteze kolesterola.

U duhu zajedništva želimo da vam FARMEBS 2018 privuče pažnju zanimljivim predavanjima i plodonosnim raspravama te ostane u dugom dobrom sjećanju.



doc. dr. sc. Mirza Bojić

predsjednik Znanstvenog odbora



doc. dr. sc. Petra Turčić

predsjednica Organizacijskog odbora



## UVODNA RIJEČ DEKANA FBF-A

Poštovane kolegice i kolege, dragi studenti,

čast mi je i iznimno zadovoljstvo pozdraviti vas u ime nastavnika, suradnika i ostalih zaposlenika Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, svih naših studenata i u svoje osobno ime u prigodi otvaranja 7. Simpozija studenata farmacije i medicinske biokemije (FARMEBS 2018).

Posebno bih pozdravio našu dragu gošću, plenarnu predavačicu dr. Željku Korade, profesoricu pedijatrije, biokemije i molekularne biologije sa Sveučilišta Nebraska. Sveučilište u Zagrebu je alma mater profesorice Korade. Svoj znanstveno-istraživački rad u području biosinteze kolesterola nastavila je u SAD-u uz suradnju s nastavnicima s našeg Sveučilišta, uključujući doc. dr. sc. Mirzu Bojića na čiji se poziv odazvala sudjelovati na ovom skupu.

Ovogodišnji FARMEBS posvećen je svim aspektima istraživanja lijekova od njihovog dizajna i sinteze, preko mehanizma djelovanja, primjene i osiguranja kvalitete, do korištenja u dijagnostici. Među novostima FARMEBSA-a 2018. je i sudjelovanje studenata medicine i kemije, uz studente farmacije Sveučilišta u Splitu i Mostaru kojima želim dobrodošlicu na našoj ustanovi. Uz usmena izlaganja program FARMEBS-a upotpunjen je posterskim priopćenjima s kojima će se postići uvid na čemu se radilo protekle godine, kako na našem Sveučilištu, tako i na nama srodnim fakultetima.

Vjerujem da će program simpozija (predavanja i posterska izlaganja) biti poticajan u znanstvenom i stručnom smislu.

Na kraju, izrazio bih iskrene čestitke Organizacijskom i Znanstvenom odboru, posebno predsjednici Organizacijskog odbora doc. dr. sc. Petri Turčić (Zavod za farmakologiju FBF-a) i predsjedniku Znanstvenog odbora doc. dr. sc. Mirzi Bojiću (Zavod za farmaceutsku kemiju FBF-a) te svima zaželio uspješan rad, plodne rasprave i ugodno druženje.



prof. dr. sc. Željko Maleš

dekan FBF-a

## PROGRAM

12.00 – 14.00 | Registracija sudionika

### Radionice

12.00 – 13.30 | Iz područja znanosti:  
**PISANJE ZNANSTVENOG RADA**  
*prof. dr. sc. G. Lauc, doc. dr. sc. T. Weitner*

12.00 – 13.30 | Iz područja industrije:  
**LATERAL THINKING**  
*D. Schonwald*

12.00 – 13.30 | Iz područja ljekarništva:  
**TERAPPIA**  
*M. Mitrić*

13.30 – 14.00 | Coffee break (*Barcaffè*)

14.00 – 14.15 | Otvaranje simpozija

### Plenarno predavanje

14.15 – 15.15 | **POVEZNICA IZMEĐU PSIHOFARMAKA I BIOSINTEZE KOLESTEROLA**  
*prof. dr. sc. Ž. Korade*

### Sekcija 1

Koordinatori: dr. sc. K. Pavić, dr. sc. H. Rimac

15.15 – 15.30 | **OPTIČKA STABILNOST OKSAZEPAMA I KIRALNIH 1,4-BENZODIAZEPINA**  
*L. Božičević*

15.30 – 15.45 | **DIZAJNIRANJE I SINTEZA DERIVATA KLOROKINA KAO POTENCIJALNIH MICHAELOVIH AKCEPTORA**  
*B. Rubinić*

15.45 – 16.00 | **RAZVOJ LC-DAD- MS<sup>N</sup> METODE ZA ISTOVREMENO ODREĐIVANJE LIJEKOVA KORIŠTENIH U TERAPIJI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA I FOLNE KISELINE U TABLETAMA**  
*E. Brusač*

16.00 – 16.15 | **PRIKAZ SLUČAJA: FATALNO TROVANJE NEPOZNATOM SUPSTANCOM**  
*T. Pavošević*

16.15 – 16.45 | Coffee break (*Barcaffè*)

16.45 – 17.30 | **POSTER SEKCIJA**

### Predavanja sponzora

16.45 – 17.00 | **KOLESTEROL – JUČER, DANAS, SUTRA**  
*D. Bortek (Backman Coulter d.o.o.)*

17.00 – 17.30 | **RAZUMIJEVANJE ADHERENCIJE**  
*prof. dr. sc. B. Anić (Abbvie d.o.o.)*

### Predavanje

17.30 – 18.30 | **JAVNO (VS.) PRIVATNO PARTNERSTVO**  
*S. Pogorilić, S. Varga*

### Sekcija 2

Koordinatori: doc. dr. sc. M. Bojić, dr. sc. A. Somborac Bačura

18.30 – 18.45 | **BIORAZNOLIKOST ASPERGILA SEKCIJA *CIRCUMDATI, FLAVI, NIGRI* I *VERSICOLORES* U PRAŠINI NAKON POPLAVE**  
*I. Kovačević*

18.45 – 19.00 | **OLFAKTORNI BULBUS KAO POTENCIJALNO MJESTO DJELOVANJA NOVIH LIJEKOVA U LIJEČENJU ALZHEIMEROVE BOLESTI**  
*D. Vađunec*

19.00 – 19.15 | **UTJECAJ DIMA CIGARETA NA KONCENTRACIJU ATP-A U NCI-H292 STANIČNOJ LINIJI**  
*M. Selar*

19.15 – 19.30 | **UTJECAJ INKAPSULACIJE CIKLODEKSTRINIMA NA BIOLOŠKU AKTIVNOST EKSTRAKTA KOMINE MASLINE**  
*K. Radić, S. Jurmanović*

19.30 – 19.45 | Dodjela nagrada i zatvaranje simpozija

20.00 – 23.00 | Druženje uz domjenak



# POZVANA PREDAVANJA

## P1 THE LINK BETWEEN PSYCHOTROPIC DRUG TREATMENT AND STEROL METABOLISM

### POVEZNICA IZMEĐU PSIHOFAKAMA I BIOSINTEZE KOLESTEROLA

Željka Korade<sup>1</sup>, Thiago Genaro-Mattos<sup>1</sup>, Ned A. Porter<sup>2</sup>, Karoly Mirnics<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics and Munroe Meyer Institute for Genetics and Rehabilitation, UNMC, Omaha, NE

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Vanderbilt University, Nashville, TN

Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) is an inherited neurodevelopmental disorder characterized by multiple congenital malformations and behaviors typical of autistic spectrum disorder. SLOS is caused by mutations in both copies in the gene encoding the last enzyme in the cholesterol biosynthesis pathway – 7-dehydrocholesterol reductase (*DHCR7*). Defective *DHCR7* causes accumulation of 7-DHC, which is a highly oxidizable and toxic compound. It is believed that heterozygous *DHCR7* mutation carriers have >1% frequency in the human population, and they are considered healthy. However, we recently found that heterozygous carriers have elevated 7-DHC levels. In addition, we also found that aripiprazole (ARI), haloperidol (HAL) and trazodone (TRZ) treatment strongly increase 7-DHC levels, even in individuals carrying no mutant copies of the *DHCR7* gene. Based on these data, we hypothesized that ARI/HAL/TRZ exposure and single allele *DHCR7*<sup>+/-</sup> mutations potentiate each other, elevating 7-DHC levels into a pathological range. Time pregnant *Dhcr7*<sup>+/-</sup> and WT mice (5/group) were exposed to ARI and vehicle from gestational days GD12–GD19. Pup brains, lungs, and liver were dissected and analyzed at GD18 for sterol levels by our novel LC-MS method. In a parallel study, we analyzed 1,067 blood samples from the UNMC Biobank for cholesterol, lanosterol, desmosterol, 7-DHC, and 8-DHC.

We found that ARI treatment during embryonic development resulted in: 1) fewer number of litters; 2) decrease in number of pups per litter; and 3) strongly and significantly increased 7-DHC in brain, liver, and lung of newborn pups ( $p < 0.001$  for all comparisons). This finding was true regardless of *Dhcr7* genotype of mother and pup. In context of pup *Dhcr7*<sup>+/-</sup> genotype, we observed that 7-DHC levels were significantly increased in the ARI-treated brains of pups with the *Dhcr7*<sup>+/-</sup> genotype when compared to the ARI-treated controls ( $p < 0.01$ ). In context of combined maternal and pup *Dhcr7*<sup>+/-</sup> genotype, we found that the highest elevation in 7-DHC was observed when in the group of ARI-exposed *Dhcr7*<sup>+/-</sup> pups when the mother also carried the mutant *Dhcr7*<sup>+/-</sup> allele ( $p < 0.01$  for all group comparisons).

The parallel UNMC Biobank sterol profiling study revealed that individuals treated with ARI and/or TRZ had significantly increased 7-DHC and 8-DHC levels in comparison to untreated individuals ( $p < 0.001$  for both).

In the context of our current studies and parallel studies in human dermal fibroblasts, we suggest that treatment with 7-DHC elevating substances (such as ARI, HAL, and TRZ) might be unsafe for the population that carries single-allele disruptions of the *DHCR7* gene. In addition, it appears that the vulnerability to 7-DHC-elevating compounds is perhaps most pronounced during pregnancy and brain development, especially when both the mother and the fetus carry a single mutant, potentially disruptive *DHCR7* allele. This complex *drug exposure\*maternal genotype\*fetus genotype\*developmental time* point interaction may elevate 7-DHC levels into a toxic range comparable to that seen in SLOS patients, resulting in deleterious developmental outcomes.

Acknowledgment: Supported by the National Institute of Health NICHD, NIEHS, and NIM.

**KEYWORDS:** 7-dehydrocholesterol, cholesterol, aripiprazole, trazodone

**KLJUČNE RIJEČI:** 7-dehidrokolesterol, kolesterol, aripiprazole, trazodone

**JAVNO (VS.) PRIVATNO PARTNERSTVO****PUBLIC (VS) PRIVATE PARTNERSHIP**

Siniša Varga<sup>1</sup>, Sani Pogorilić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Hrvatski sabor, Odbor za zdravstvo i socijalnu politiku, Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup>*Inovativna farmaceutska inicijativa, Zagreb, Hrvatska*

Osnovna razlika između javnog i privatnog sektora leži u ciljevima kojima teže, načinima i alatima upravljanja. Dok u privatnom sektoru imamo jasne ciljeve koji vode k održivosti sustava, a temelje se na odgovornosti pojedinaca i sposobnosti brzog donošenja ispravnih odluka za što je uobičajeno nagraditi i stimulirati zaslužne za dobro obavljen posao, javni sektor je usko vezan uz politiku. To znači da pri donošenju odluka nailazimo na puno više varijabli: od stranačke politike, mandata ograničenog izborima, do samog procesa donošenja odluka koji je dugotrajan, proceduralan, a kad se odluka i donese, nije nužno temeljena isključivo na održivosti sustava, već podliježe kompromisima između različitih dionika političkih procesa. Nosi veliku odgovornost, a daje sužene mogućnosti upravljanja.

Kako bismo rasvijetlili razlike, ali i ukazali na dodirne točke ova dva sustava, interaktivnu prezentaciju vodit će dr. Siniša Varga, koji će zahvaljujući iskustvu rada u upravljanju zdravstvenim sustavima, predstavljati javni/državni sektor i Sani Pogorilić, koji će nakon godina rada u farmaceutskoj industriji, predstavljati privatni sektor. Partnerski odnos ova dva sektora, s punom transparentnošću procesa i odnosa, potreban je za ostvarivanje zajedničkih ciljeva.

Kroz raspravu ćemo potražiti odgovore na pitanja:

- Što u kontekstu Hrvatske znači javno i privatno te je li moguće partnerstvo?
- Kakva je analiza postojećeg stanja zdravstvenog sustava iz pozicije funkcionalnosti i održivosti?
- Kakvo zdravstvo želimo i kako to ostvariti?
- Koje su mjere potrebne za ostvarivanje ciljeva i kako se one donose da bismo bili spremni odgovoriti na izazove budućnosti?

*KLJUČNE RIJEČI: javni sektor, privatni sektor, suradnja, javno-privatno partnerstvo*

*KEYWORDS: public sector, private sector, cooperation, public-private partnership*





# USMENA PRIOPĆENJA

## UP1 OPTIČKA STABILNOST OKSAZEPAMA I KIRALNIH 1,4-BENZODIAZEPINA

### OPTICAL STABILITY OF OXAZEPAM AND CHIRAL 1,4-BENZODIAZEPINES

Lucija Božičević<sup>1</sup>, Helena Sremec<sup>1</sup>, Lucija Hok<sup>1</sup>, Davor Šakić<sup>2</sup>, Valerije Vrčec<sup>2</sup>

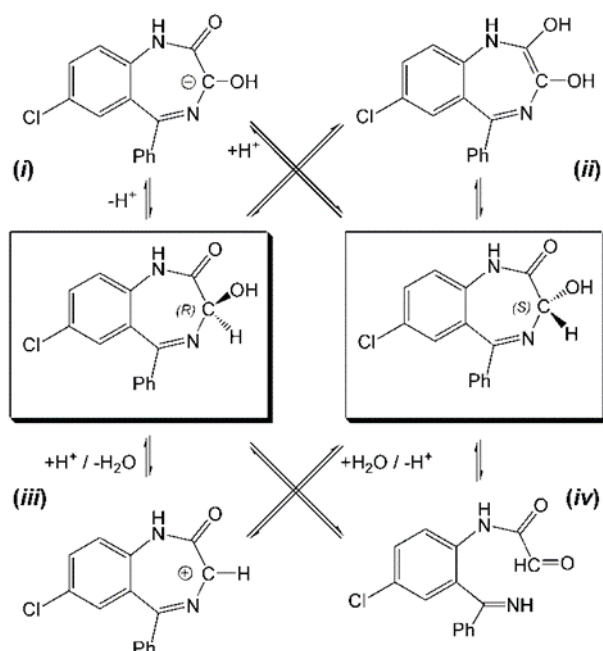
<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Optička stabilnost od iznimne je važnosti u farmaceutskoj kemiji i biomedicini. U ovom radu istražuje se mehanizam racemizacije oksazepama koji pokazuje optičku nestabilnost pri fiziološkim uvjetima. U kinetičkim studijama dobivene su konstante brzine racemizacije iz kojih se Eyringovom jednadžbom dobivaju slobodne energije od 87 – 91 kJ/mol. pH profil reakcije nalaže kako nema promjene brzine reakcije u pH području 2 – 10 iz čega se može pretpostaviti da je mehanizam racemizacije intramolekulski prijelaz protona. Pretpostavljamo kako će od četiriju literaturno predloženih procesa (Shema 1.) mogući mehanizmi biti oni kojima je  $\Delta G^\ddagger \leq 91$  kJ/mol.

Korišteni su kvantno-kemijski modeli kako bi se izračunale energije minimuma i prijelaznih stanja navedenih mehanizama. Strukture su optimirane na B3LYP/6-31+G(d) teorijskoj razini. Za opisivanje utjecaja otapala korišten je supramolekulski solvatacijski model (kombinacija implicitne i eksplicitne solvatacije).

Prema dobivenim rezultatima, jedino *ring chain* tautomerizacija (*iv*) ima dovoljno nisku energetska barijeru i pH profil koji odgovaraju eksperimentalno dobivenim podacima, a taj se mehanizam, osim na oksazepam, može primijeniti i na strukturno slične 1,4-benzodiazepin-2-one, poput temazepama i lormetazepama.



Shema 1. Četiri predložena mehanizma racemizacije: **(i)** C3H/H izmjena (SE1); **(ii)** keto-enolna tautomerizacija; **(iii)** solvolitička reakcija; **(iv)** *ring chain* tautomerizacija

**KLJUČNE RIJEČI:** racemizacija, oksazepam, benzodiazepini, *ring chain* tautomerizacija, računalna studija  
**KEYWORDS:** racemization, oxazepam, benzodiazepines, *ring chain* tautomerism, computational study

## DIZAJNIRANJE I SINTEZA DERIVATA KLOROKINA KAO POTENCIJALNIH MICHAELOVIH

UP2

## AKCEPTORA

## DESIGN AND SYNTHESIS OF THE CHLOROQUINE DERIVATIVES AS POTENTIAL MICHAEL

## ACCEPTORS

Barbara Rubinić<sup>1,2</sup>, Maja Beus<sup>3</sup>, Zrinka Rajić Džolić<sup>4</sup>, Branka Zorc<sup>4</sup>

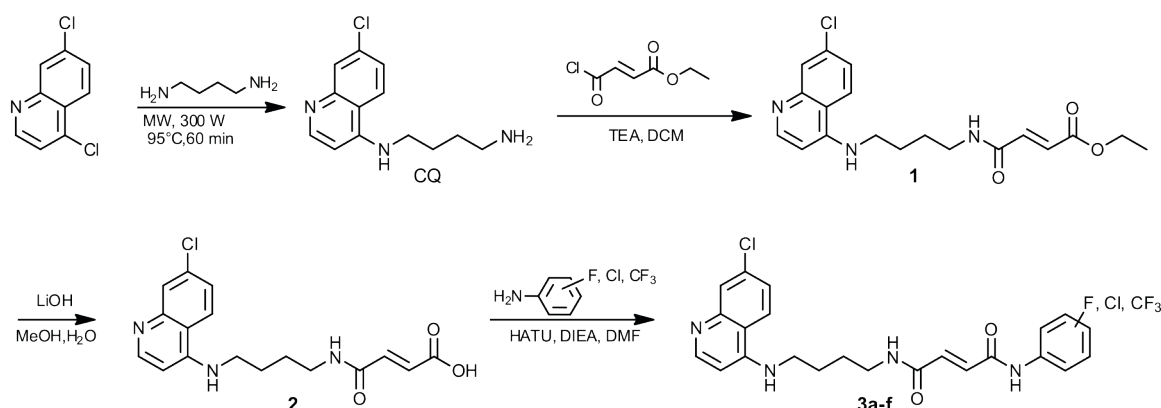
<sup>1</sup>Studij medicine, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Studij kemije, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Klorokin je antimalarik koji djeluje na eritrocitnu fazu plazmodija, uzročnika malarije. Usto, trenutno se nalazi u kliničkim studijama za terapiju karcinoma. S druge strane, Michaelovi akceptori su  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spojevi koji se mogu kovalentno vezati na tiolne skupine cisteinskih ostataka u ciljnim proteinima [1]. U ovom radu sintetizirani su diamidi **3** fumarne kiseline, u kojima je jedna karboksilna skupina amidirana derivatom klorokina, a druga skupina fluor-, klor- ili trifluormetil-anilinom.



Sinteza spojeva **3a-f** prikazana je na shemi. Dobiveni spojevi **3** karakterizirani su uobičajenim spektroskopskim i analitičkim metodama (IR, MS, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR). U daljnjim istraživanjima ispitat će se njihovo antimalarijsko djelovanje na eritrocitnu i hepatocitnu fazu razvoja plazmodija te citostatsko djelovanje *in vitro* na nekoliko malignih staničnih linija.

Ovaj rad financiran je sredstvima projekta Hrvatske zaklade za znanost IP-2014-09-1501.

**KLJUČNE RIJEČI:** klorokin, sinteza, Michaelovi akceptori

**KEYWORDS:** chloroquine, synthesis, Michael acceptor

[1] P.A. Jackson, J.C. Widen, D.H. Harki, K.M. Brummond. Covalent modifiers: a chemical perspective on the reactivity of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyls with thiols via hetero-Michael addition reactions. *J Med Chem* 60 (2017) 839-885.

**UP3 RAZVOJ LC-DAD-MS<sup>N</sup> METODE ZA ISTOVREMENO ODREĐIVANJE LIJEKOVA KORIŠTENIH U TERAPIJI UPALNIH BOLESTI CRIJEVA I FOLNE KISELINE U TABLETAMA**  
**DEVELOPMENT OF AN LC-DAD-MS<sup>N</sup> METHOD FOR SIMULTANEOUS DETERMINATION OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND FOLIC ACID IN TABLETS**

Edvin Brusač<sup>1</sup>, Daniela Amidžić Klarić<sup>2</sup>, Biljana Nigović<sup>2</sup>, Ilija Klarić<sup>2</sup>, Ana Mornar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Sve veći broj ljudi boluje od upalnih bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD), kojima je jedan od najčešćih simptoma malapsorpcija hranjivih tvari poput folne kiseline (engl. *folic acid*, FA, vitamin B<sub>9</sub>) čiji je deficit povezan s povećanim rizikom karcinoma kolona. U svrhu povećanja adherencije pacijenata predlaže se dvokomponentna formulacija jednog od imunosupresiva korištenog u terapiji IBD: azatioprina (AZA), 6-merkaptopurina (6-MP) ili 6-tiogvanina (6-TG) te FA. Cilj istraživanja je razviti metodu koja bi predstavljala analitičku podršku predloženim formulacijama.

Analiza uzoraka provedena je korištenjem tehnike tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti spregnute s dvojnou spektrometrijom masa (LC-DAD-MS<sup>n</sup>). Korištena je Zorbax SB-C8 kolona te acetonitril i ultračista voda zakiseljeni mravljom kiselinom kao pokretna faza, uz gradijentni program.

Razvojem metode optimirani su različiti parametri metode poput pokretne i nepokretne faze, ekstrakcijskog otapala (MeOH : 0,1 M NaOH, 50 : 50, V : V), internog standarda (2-amino-6-metilmerkaptopurin) uz trajanje analize od 10 min. Metoda je validirana prema ICH smjernicama, pri čemu pokazuje izvrsnu linearnost, točnost i preciznost te je primijenjena na tabletama uz analitičke prinose od 90,17 do 99,66%.

U ovom je istraživanju razvijena, validirana i primijenjena LC-DAD-MS<sup>n</sup> metoda za istovremeno određivanje AZA, 6-MP, 6-TG i FA u tabletama. S obzirom na kratko trajanje analitičkog postupka, metoda pokazuje potencijal korištenja u rutinskim analizama.

Ovaj rad je sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom UIP-2017-05-3949.

**KLJUČNE RIJEČI:** upalne bolesti crijeva, LC-DAD-MS<sup>n</sup>, folna kiselina (B<sub>9</sub>), imunosupresivi

**KEYWORDS:** inflammatory bowel disease, LC-DAD-MS<sup>n</sup>, folic acid (B<sub>9</sub>), immunosuppressants

**PRIKAZ SLUČAJA: FATALNO TROVANJE NEPOZNATOM SUPSTANCOM****UP4****CASE STUDY: FATAL INTOXICATION WITH UNKNOWN SUBSTANCE**

Tihana Pavošević<sup>1,2</sup>, Sanja Mandić<sup>2,3</sup>, Željko Debeljak<sup>2,3</sup>, Vesna Horvat<sup>2,3</sup>, Vatroslav Šerić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Specijalistički studij, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

<sup>2</sup>*KBC Osijek, Hrvatska*

<sup>3</sup>*Sveučilište u Osijeku Medicinski fakultet, Hrvatska*

Pacijentica bez svijesti primljena je u Objedinjeni hitni prijem KBC-a Osijek bez početne sumnje na intoksikaciju. Od toksikoloških pretraga u hitnom prijemu učinjeno joj je određivanje koncentracije etanola, čija je vrijednost bila 0,01 g/L. Biokemijski je pacijentica imala povišene vrijednosti aktivnosti jetrenih enzima (AST, ALT), povišenu aktivnost  $\alpha$ -amilaze i povišenu koncentraciju laktata uz normalnu vrijednost glukoze te joj je naknadno napravljen acidobazni status iz kojeg je bilo vidljivo da je pacijentica u metaboličkoj acidozi. Pacijentica je zaprimljena na Odjel intenzivnog anesteziološkog liječenja te se nalazila u komi. Isključene su bolesti jetre i gušterače. Vrijednosti jetrenih enzima u sljedećih nekoliko dana su porasle. Zbog nerazriješene anamneze takvog stanja, odlučeno je napraviti kvalitativni toksikološki potvrdni test.

Toksikološka analiza seruma i urina napravljena je plinskom kromatografijom (GC-MS–QP2010 Ultra, Shimadzu).

Kvalitativnom toksikološkom GC-MS analizom u urinu i serumu pacijentice ustanovljena je prisutnost tramadola i metabolita, atrazina i metabolita te acetoklora i metabolita. Tramadol je opioidni analgetik, dok je za atrazin i acetoklor pretraživanjem literature ustanovljeno da je riječ o herbicidima. Kontaktiran je odjel kako bi se saznao podatak bavi li se možda pacijentica poljoprivredom, na što je dobiven negativan odgovor. Daljnjim pretraživanjem literature pronađeno je da je kombinacija ova dva herbicida sadržana u pripravku Radazin Extra kojem je u Hrvatskoj zabranjena proizvodnja i prodaja od 2013. godine. Naposljetku, obitelj pacijentice je u njezinoj kući pronašla navedeni proizvod. Ustanovljeno je da je pacijentica namjerno učinila samootrovanje, naposljetku s fatalnim ishodom.

*KLJUČNE RIJEČI: trovanje, atrazin, acetoklor, herbicid, tramadol*

*KEYWORDS: intoxication, atrazine, acetochlor, herbicide, tramadol*

**UP5 BIORAZNOLIKOST ASPERGILA SEKCIJA *CIRCUMDATI*, *FLAVI*, *NIGRI* I *VERSICOLORS* U PRAŠINI NAKON POPLAVE**

**POST-FLOOD BIODIVERSITY OF DUSTBORNE ASPERGILLI FROM THE SECTIONS *CIRCUMDATI*, *FLAVI*, *NIGRI* I *VERSICOLORS***

Ivana Kovačević<sup>1</sup>, Daniela Jakšić<sup>2</sup>, Maja Šegvić Klarić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Poplava u općini Gunja u 2014. godini uništila je brojne domove te utjecala na promjene u koncentraciji i sastavu plijesni u različitim supstratima što se odrazilo i na sastav kućne prašine. Zbog alergijskog i invazivnog potencijala te tvorbe mikotoksina, od osobite važnosti su vrste aspergila iz sekcija *Circumdati*, *Flavi*, *Nigri* i *Versicolores* čijem rastu pogoduju uvjeti povećane dostupnosti vode u supstratu. Kako bi se procijenila izloženost ljudi spomenutim aspergilima, u rujnu 2017. godine prikupljeni su uzorci prašine iz neobnovljenih ( $N = 5$ ) i obnovljenih lokacija ( $N = 6$ ) u Gunji (kuće i škola) te na kontrolnoj lokaciji u Gornjem Stupniku. Analizom morfoloških obilježja i na temelju genskog markera za kalmodulin (*CaM*) iz prašine je izolirano 26 aspergila te je identificirano 12 različitih vrsta aspergila: *A. ochraceus* i *A. pallidofulvus* (*Circumdati*), *A. flavus* (*Flavi*), *A. tubingensis*, *A. uvarum* i *A. welwitschiae*, (*Nigri*), *A. griseoaurantiacus*, *A. jensenii*, *A. puulaauensis*, *A. sydowii* (*Versicolores*), a dva izolata morfoloških sličnosti s aspergilima iz sekcija *Circumdati* odnosno *Versicolores* identificirani su kao vrste iz sekcije *Terrei* (*A. iizukae*) i *Usti* (*A. insuetus*). Koncentracije aspergila od interesa bile su 10 do 20 puta veće u Gunji u odnosu na Gornji Stupnik, a koncentracija aspergila iz sekcije *Versicolores* bila je 10 do 100 puta veća u odnosu na aspergila iz ostalih sekcija ( $6,68 \times 10^4 \pm 1,27 \times 10^5$  CFU/g).

Obzirom da identificirane vrste aspergila imaju genski potencijal biosinteze mikotoksina, inhalacijom mikotoksinogenih čestica u dišnom sustavu izloženih ljudi mogu se ispoljiti toksični učinci.

Ovaj rad je financiran od Hrvatske zaklade za znanost i izrađen u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta (MycotoxA IP-09-2014-5982).

**KLJUČNE RIJEČI:** *poplava, aspergili u prašini, CaM, Circumdati, Flavi, Nigri, Versicolores*

**KEYWORDS:** *flood, dustborne Aspergilli, CaM, Circumdati, Flavi, Nigri, Versicolores*

**OLFACTORY BULB AS POTENTIAL PLACE FOR DRUG TARGETING IN ALZHEIMER'S DISEASE****UP6****OLFAKTORNI BULBUS KAO POTENCIJALNO MJESTO DJELOVANJA NOVIH LIJEKOVA U LIJEČENJU ALZHEIMEROVE BOLESTI**

Dalia Vađunec<sup>1</sup>, Jelena Osmanović-Barilar<sup>2</sup>, Lidija Bach-Rojecky<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Master program of Pharmacy, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Croatia

<sup>2</sup>University of Zagreb Faculty School of Medicine, Croatia

<sup>3</sup>University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Croatia

According to literature data, olfactory dysfunction could be one of the earliest clinical symptoms in sporadic Alzheimer's disease (sAD). The olfactory dysfunction in sAD could be associated with hyperphosphorylation of tau protein. Since exact pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in sAD is not fully understood, we aimed this study to investigate possible relationship between changes of insulin receptor (IR), insulin degrading enzyme (IDE), tau (t-tau) and phosphorylated tau (p-tau) in olfactory bulb (OFB) at different time points and doses after the streptozotocin-intracerebroventricular (STZ-icv) treatment. STZ-icv is sAD representative animal model.

Male Wistar rats, forty-eight of them were injected with STZ-icv (0.3, 1, 3 mg/kg) or vehicle (controls) and sacrificed one (six in each group and twenty-four in total) and three months (six in each group and twenty-four in total) after the treatment. Protein expressions of IR, IDE, t-tau, and p-tau in OFB were measured by Western blot. Data were analysed by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test ( $p < 0.05$ ).

At the dose of 0.3 mg/kg no change of expression of investigated proteins was found after both time points. IDE was unchanged in all applied doses after both time points. IR was decreased at 1 mg/kg only one month after STZ-icv, while a dose of 3 mg/kg first increased IR after one month then decreased IR after three months. After three months, the increment of p/t/tau ratio was found at 3 mg/kg STZ-icv.

Decreased IR could lead to the increased tau phosphorylation in the olfactory bulb. These results can provide a better understanding of the pathophysiological mechanism behind the olfactory dysfunction in sAD. The changes in olfactory bulb should be further explored as a potential place for drug targeting in Alzheimer's disease.

**KEYWORDS:** *Alzheimer's disease, insulin receptor, tau protein, olfactory bulb*

**KLJUČNE RIJEČI:** *Alzheimerova bolest, inzulinski receptor, tau protein, olfaktorni bulbus*

## **UP7 UTJECAJ DIMA CIGARETA NA KONCENTRACIJU ATP-A U NCI-H292 STANIČNOJ LINIJI**

### **EFFECT OF CIGARETTE SMOKE ON ATP CONCENTRATION IN NCI-H292 CELL LINE**

Mihael Selar<sup>1</sup>, Andrea Hulina<sup>2</sup>, Anita Somborac Bačura<sup>2</sup>, Mirna Sučić<sup>2,3</sup>, Lada Rumora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

<sup>2</sup>*Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

<sup>3</sup>*Zavod za patologiju i citologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska*

Kronična izloženost dimu cigareta oštećuje epitel dišnih putova što dovodi do aktivacije signalnih kaskada koje potiču otpuštanje upalnih citokina, proteolitičkih enzima i reaktivnih kisikovih spojeva koji uzrokuju dodatna oštećenja. Adenozin-trifosfat (ATP) u stanici je snižen kod nekroznog umiranja stanica, dok se ATP izlučen iz stanica smatra molekularnim obrascem oštećenja i potiče upalne odgovore u stanicama. Cilj istraživanja bio je ispitati utječe li dim cigareta na koncentraciju ATP-a, odnosno preživljavanje stanica, u NCI-H292 staničnoj liniji bronhijalnog epitela te potiče li lučenje ATP-a u izvanstanični prostor.

NCI-H292 stanice (1000, 5000 ili 10000 stanica po jažici na ploči s 96 jažica) tretirane su s 2,5% i 15% ekstraktom dima cigareta (CSE) tijekom 1, 2, 4 i 24 h. Ukupna koncentracija ATP-a, te koncentracija ATP-a u mediju izvan stanica određena je luminometrijskom metodom (ATPlite Luminescence ATP Detection Assay System, PerkinElmer, SAD).

15% CSE uzrokovao je smanjenu ukupnu koncentraciju ATP-a u svim vremenskim točkama za 1000 stanica, nakon 2, 4 i 24 h za 5000 stanica te nakon 24 h za 10000 stanica. 2,5% CSE smanjio je preživljavanje stanica samo nakon 24 h. 15% CSE potaknuo je značajno lučenje ATP-a izvan stanica nakon 1 i 2 h za 5000 i 10000 stanica, te nakon 24 h za 10000 stanica, dok je 2,5% CSE uzrokovao značajno lučenje ATP-a samo za 10000 stanica tretiranih 1 h.

CSE dovodi do citotoksičnog učinka na NCI-H292 stanicama ovisno o broju stanica i vremenu tretiranja. Također, dovodi i do lučenja ATP-a u izvanstanični prostor koje je u kraćim vremenskim točkama više izraženo, a kasnije se smanjuje, što se može pripisati učinku prisutnih ATP-aza.

Istraživanje je financirala Hrvatska zaklada za znanost, broj projekta IP-2014-09-1247.

*KLJUČNE RIJEČI: ATP, dim cigareta, NCI-H292 stanice*

*KEYWORDS: ATP, cigarette smoke, NCI-H292 cells*



**UTJECAJ INKAPSULACIJE CIKLODEKSTRINIMA NA BIOLOŠKU AKTIVNOST EKSTRAKTA KOMINE UP8****MASLINE****IMPACT OF CYCLODEXTRIN ENCAPSULATION ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF OLIVE POMACE****EXTRACTS**

Kristina Radić<sup>1</sup>, Sanja Jurmanović<sup>1</sup>, Lucija Dominko<sup>2</sup>, Dubravka Vitali Čepo<sup>3</sup>, Marija Grdić Rajković<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Ekstrakti komine masline imaju polifenolni sastav sličan maslinovom ulju te stoga imaju visok potencijal kao sirovina za razvoj nutraceutika i dodataka prehrani. U okviru ovog istraživanja ekstrakti komine masline pripremljeni su prethodno optimiranim postupkom mikrovalne ekstrakcije uz ili bez dodatka ciklodekstrina (nativni uzorak). Ciklodekstrini (hidroksiopropil- $\beta$  (HP $\beta$ CD) i nasumično metilirani (RAMEB)) su korišteni u postupku pripreme ekstrakata u svrhu poboljšavanja prinosa, organoleptičkih karakteristika i stabilnosti dobivenih ekstrakata.

Cilj ovog rada bio je istražiti učinak inkapsulacije ciklodekstrinima na biološku aktivnost komine masline. U tu svrhu uzorci su podvrgnuti postupku *in vitro* simulacije gastrointestinalne digestije uz korištenje membrana za dijalizu. Antioksidacijska aktivnost topljive i dijalizabilne frakcije ekstrakata istražena je pomoću Folin-Ciocalteu i TEAC metode kao i na modelu inhibicije cijepanja plazmidne DNA. Dobiveni rezultati ukazuju da prisutnost ciklodekstrina u uzorku pozitivno utječe na antioksidacijski potencijal topljive frakcije uzorka, ali smanjuje biološku aktivnost dijalizabilnih frakcija vjerojatno zbog agregacije nastalih inkluzijskih kompleksa. U modelu inhibicije cijepanja DNA ciklodekstrini su značajno pojačali protektivne učinke nativnog ekstrakta;  $EC_{50}$  vrijednosti su se smanjile s 81 mg/L kod nativnog uzorka na 51 mg/L kod uzorka s HP $\beta$ CD-om, odnosno na 63 mg/L kod uzorka s RAMEB-om. Na temelju provedenog istraživanja zaključujemo da inkapsulacija polifenola komine masline ciklodekstrinima može imati značajne pozitivne učinke na neke aspekte biološke aktivnosti dobivenih ekstrakata.

**KLJUČNE RIJEČI:** komina masline, antioksidacijska aktivnost, inkapsulacija, ciklodekstrini, *in vitro* bioraspodjeljivost

**KEYWORDS:** olive pomace, antioxidant activity, encapsulation, cyclodextrin, *in vitro* bioavailability

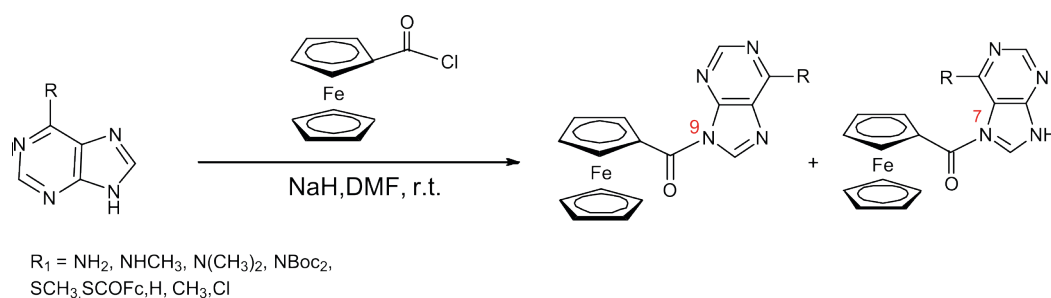


# POSTERSKA PRIOPĆENJA

**PP01 FEROCENOIL-PURINSKI KONJUGATI: SINTEZA, SPEKTROSKOPSKA KARAKTERIZACIJA I****REGIOSELEKTIVNOST REAKCIJE ACILIRANJA****FERROCENOYL-PURINE CONJUGATES: SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION AND REGIOSELECTIVITY OF THE ACYLATION REACTION**Mateja Toma<sup>1</sup>, Alma Filipović<sup>2</sup>, Jasmina Lapić<sup>2</sup>, Senka Djaković<sup>2</sup>, Davor Šakić<sup>3</sup>, Valerije Vrčec<sup>3</sup><sup>1</sup>Studij primijenjene kemije, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Hrvatska<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Hrvatska<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Ferocenski konjugati nukleobaza su organometalni spojevi u kojima je organometalni redoks sustav kovalentno povezan preko različitih spojnica s heterocikličkim nukleobazama. Svojstva ferocena poput niske toksičnosti, dobre membranske permeabilnosti i antitumorskog djelovanja čine ga pogodnim kandidatom za sintezu derivata nukleobaza s potencijalnom biološkom aktivnošću [1]. Sinteza ferocenoil-purinskih konjugata temelji se na reakciji aciliranja purinskog aniona s ferocenoil-kloridom pri čemu nastaju N7 i N9 regioizomeri nukleobaza s karbonilnom poveznicom kao najkraćim molekulskim mostom [2].

U ovom su radu prikazane sinteza i spektroskopska karakterizacija ferocenoil-purinskih konjugata pri čemu je praćen sterički efekt supstituenta u položaju C6 purinskih aniona na reakciju aciliranja. Reakcija je optimirana na uvjete sobne temperature u trajanju od 0,5 h i iskorištenju od 50%. NMR spektroskopskom analizom reakcijske smjese i produkata reakcije utvrđeno je da omjer N7/N9 regioizomera ovisi o supstituentu u položaju C6 adenina i to tako da veći, sterički ometaniji supstituent, zaklanja položaj N7 i usmjerava reakciju u smjeru nastanka N9 regioizomera. Provedeni su i kvantno-kemijski izračuni (B3LYP/6-31+G(d) nivo) koji ukazuju da je energijska barijera za nastanak N7 izomera veća od one za nastanak N9 izomera što se poklapa s eksperimentalno utvrđenim omjerom nastalih N7/N9 regioizomera u reakcijskoj smjesi.

**KLJUČNE RIJEČI:** ferocenoil-purinski konjugati, regioselektivnost, sterički efekt, kvantno-kemijski izračuni**KEYWORDS:** ferrocenoyl-purine conjugates, regioselectivity, steric effect, quantum-chemical calculations

- [1] K. Kowalski. Ferrocenyl-nucleobase complexes: Synthesis, chemistry and Applications. *Coord Chem Rev* 317 (2016) 132-156.
- [2] J. Lapić, V. Havaić, D. Šakić, K. Sanković, S. Djaković, V. Vrčec. Ferrocenoyl-Substituted Pyrimidine Nucleobases: An Experimental and Computational Study of Regioselective Acylation of Uracil, Thymine, and 5-Fluorouracil. *Eur J Org Chem.* 24 (2015) 5424-5431.

**SINTEZA I KARAKTERIZACIJA NOVIH DERIVATA KLOROKINA S AMINOALKOHOLIMA**  
**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL CHLOROQUINE DERIVATIVES WITH**  
**AMINOALCOHOLS**

PP02

Hrvoje Boić<sup>1</sup>, Kristina Pavić<sup>2</sup>, Zrinka Rajić Džolić<sup>2</sup>, Branka Zorc<sup>2</sup>

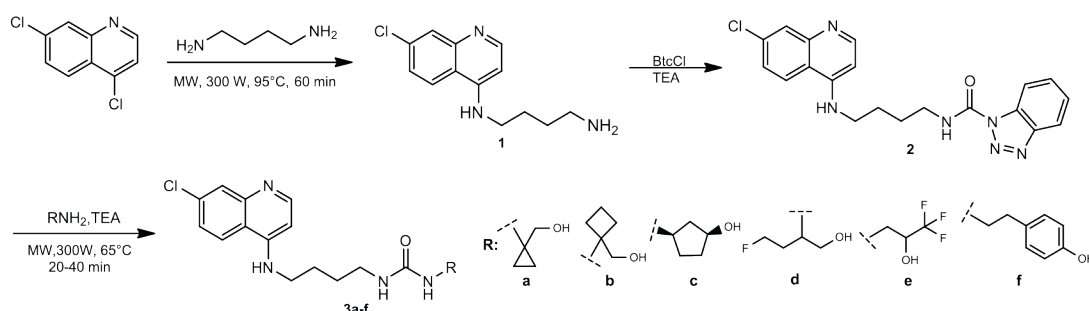
<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Klorokin je 4-aminokinolinski antimalarik, učinkovit prema eritrocitnoj fazi plazmodija. Osim kao antimalarik, koristi se i u terapiji izvancrijevne amebijaze i autoimunih bolesti. Pokazano je da klorokin posjeduje i citostatsko djelovanje zbog inhibicije autofagije tumorskih stanica i utjecaja na angiogenezu. Kombinacija klorokina i registriranih citostatika, poput sunitiniba, ima sinergističko djelovanje te se trenutno nalazi u kliničkim ispitivanjima [1].

U ovom radu sintetizirano je šest novih derivata klorokina, urea s aminoalkoholima. Dva derivata u svojoj strukturi sadrže atom fluora koji može utjecati na povećanje metaboličke i kemijske stabilnosti, bioraspoloživosti i/ili učinkovitosti zbog čega su derivati s fluorom vrlo zanimljivi u dizajniranju novih lijekova. Drugi sintetizirani spojevi u svojoj strukturi imaju mali cikloalkilni prsten koji ukružuje strukturu ili aminofenol tiramin.

U prvom koraku 4,7-diklorokinolin stupa u reakciju potpomognutu mikrovalovima ( $P = 300\text{ W}$ ,  $t = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 60 min) s butan-1,4-diaminom dajući  $N^1$ -(7-klorokinolin-4-il)butan-1,4-diamin **1** (CQ). U drugom koraku acilacijom CQ kloridom 1-benzotriazolkarboksilne kiseline (BtcCl) nastaje CQ-benzotriazolid **2**. Uree CQ **3a-f** pripremljene su u visokim iskorištenjima mikrovalovima potpomognutom reakcijom benzotriazolida **2** s odgovarajućim aminoalkoholima ( $P = 300\text{ W}$ ,  $t = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 – 40 min) (Shema).



Strukture pripremljenih urea **3a-f** potvrđene su uobičajenim analitičkim i spektroskopskim metodama (IR, MS,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR). Ispitivanje citostatskog djelovanja je u tijeku.

Ovaj rad financiran je sredstvima projekta Hrvatske zaklade za znanost IP-2014-09-1501.

**KLJUČNE RIJEČI:** klorokin, urea, sinteza

**KEYWORDS:** chloroquine, urea, synthesis

[1] A. Kamal, A. Aziz, S. Shouman, E. El-Demerdash, M. Elgendy, A.B. Abdel-Naim. Chloroquine as a promising adjuvant chemotherapy together with sunitinib. *Sci Proc* 1 (2014) e384.

**PP03 ANTIMIKROBNI UČINAK KOLOIDNIH NANOČESTICA NA MSSA I MRSA**  
**ANTIMICROBIAL EFFICACY OF COLLOIDAL NANOPARTICLES AGAINST MSSA AND MRSA**

Ivan Pokrovac<sup>1</sup>, Ivan Kosalec<sup>2</sup>, Vanja Ljoljić-Bilić<sup>2</sup>, Iva Rezić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Tekstilno-tehnološki fakultet, Hrvatska

Sojevi bakterija koje pokazuju otpornost na antibiotike u uporabi svakim danom postaju sve veći javnozdravstveni problem, te se pojavljuje potreba za znanstvenim pronalaskom alternativnih izvora biološko-aktivnih tvari. Nanočestice, čestice promjera između 1 i 100 nanometara, pokazuju širok spektar antimikrobnih učinaka, čak i na višestruko rezistentnim sojevima bakterija, te su obećavajući spojevi u daljnjem razvoju antimikrobne terapije.

Cilj ovog rada bio je utvrditi učinak nekoliko koloidnih otopina nanočestica u nekoliko različitih sustava u uvjetima *in vitro* utvrđivanjem najmanjih baktericidnih (MBC, eng. *minimum bactericidal concentration*) i najmanjih inhibitornih (MIC, eng. *minimum inhibitory concentration*) koncentracija metodom modificirane mikrodilucije te utvrditi utjecaj medija (albumin, goveđi serum) na ishod istoimene metode i odrediti antimikrobni učinak tkanine impregnirane slojem smjese nanočestica primjenom tzv. „*time-kill*“ metode. Kao mikrobni model korištena je vrsta *Staphylococcus aureus* (sojevi MSSA i MRSA). Kao nanočestice korištene su elementarno srebro (10 i 40 nm) i platina, titanov dioksid te cinkov i itrijev oksid.

Rezultati pokazuju da se MBC i MIC vrijednosti koloidnih otopina u fiziološkoj otopini nalaze u rasponima od 0,1 do 80 ppm-a. Od ispitivanih nanočestica najmanje MBC i MIC pokazuje cinkov oksid, a najveće titanov dioksid. Nije uočene baktericidno djelovanje kod kompleksnijih i koncentriranijih medija što indicira da kompleksniji mediji značajno snižavaju antibakterijski učinak nanočestica.

Tkanina, dimenzija 1 cm<sup>2</sup>, impregnirana slojem smjese nanočestica pokazuje potpunu redukciju vijabilnih sojeva MSSA i MRSA nakon 18-satne inkubacije.

Rad je izrađen je u sklopu HRZZ projekta STARS (UIP-2014-09-1534) te Sveučilišne potpore „Ispitivanje antimikrobnih svojstava smjese nanočestica u prevlakama na celuloznim materijalima i oblogama za kronične rane na koži“ (2017-ZUID, IP1/17).

**KLJUČNE RIJEČI:** nanočestice, antibakterijski učinak, MRSA, MSSA

**KEYWORDS:** nanoparticles, antibacterial efficacy, MRSA, MSSA

**DJELOVANJE IZVANSTANIČNOG HSP70 NA AKTIVACIJU UPALNIH I APOPTOZNIH KASPAZA**  
**EFFECT OF EXTRACELLULAR HSP70 ON ACTIVATION OF INFLAMMATORY AND APOPTOTIC**  
**CASPASES**

PP04

Lucija Franin<sup>1</sup>, Andrea Hulina<sup>2</sup>, Mirna Sučić<sup>2,3</sup>, Iva Hlapčić<sup>2</sup>, Lada Rumora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

<sup>2</sup>*Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

<sup>3</sup>*Zavod za patologiju i citologiju, KB „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska*

Izvanstanični protein toplinskog šoka 70 (Hsp70) djeluje kao molekularni obrazac oštećenja i može uzrokovati upalni odgovor. Cilj rada bio je ispitati djelovanje različitih koncentracija izvanstaničnog Hsp70 te lipopolisaharida (LPS) i lipoteikoične kiseline (LTA) na procese upale i programirane stanične smrti (apoptoze).

Prisutnost upale i aktivacije inflammasoma ispitani su luminometrijskim mjerenjem aktivnosti kaspaze-1, a apoptoze luminometrijskim mjerenjem aktivnosti kaspaza-3/7, -8 i -9, u THP-1 stanicama i monocitima iz periferne krvi zdravih donora. THP-1 stanice i monociti su tretirani rekombinantnim humanim (rh) Hsp70 proteinom u koncentracijama od 0,3, 1, 3 i 10 µg/mL, s 0,1 µg/mL LPS-a te 1 µg/mL LTA tijekom 2, 4, 6 i 8 sati.

Rezultati su pokazali da tretiranje LPS-om i LTA u THP-1 stanicama uzrokuje aktivaciju kaspaze-1. LPS uzrokuje i aktivaciju kaspaza-3/7 te kaspaze-8 u THP-1 stanicama. Kod monocita, LPS i LTA uzrokuju smanjenje aktivnosti kaspaze-1, a LTA uzrokuje i smanjenje aktivnosti kaspaze-9. rhHsp70 primijenjen u nižim koncentracijama i nakon kraćeg vremena inkubacije potiskuje aktivnost kaspaze-1 u THP-1 stanicama, a pri višim koncentracijama i nakon duljeg vremena inkubacije stimulira njenu aktivnost. Nakon 8 sati rhHsp70 uzrokuje i smanjenje aktivnosti kaspaza-3/7 u ovim stanicama. Kod monocita, tretiranje s rhHsp70 potiče aktivnosti kaspaze-1, dok visoke koncentracije rhHsp70 snižavaju aktivnost kaspaze-9.

Zaključno, LPS i LTA uzrokuju aktivaciju inflammasoma, a LPS aktivira i apoptozne kaspaze-3/7 i -8 u THP-1 stanicama, dok LPS i LTA ne uzrokuju aktivaciju inflammasoma i apoptozu u monocitima. rhHsp70 djeluje protu-upalno u nižim koncentracijama, a u višim koncentracijama uzrokuje aktivaciju inflammasoma u THP-1 stanicama, dok na monocite djeluje upalno i protu-apoptozno.

Istraživanje je financirala Hrvatska zaklada za znanost projektom IP-2014-09-1247.

*KLJUČNE RIJEČI: izvanstanični Hsp70, kaspaze, THP-1 stanice, monociti*

*KEYWORDS: extracellular Hsp70, caspases, THP-1 cells, monocytes*

**PP05 PARAMETRI OKSIDACIJSKOG STRESA U DUHANU (*NICOTIANA TABACUM L.*) NAKON TRETMANA NANOČESTICAMA SREBRA U KOMBINACIJI S CISTEINOM**  
**PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS IN TOBACCO (*NICOTIANA TABACUM L.*) AFTER TREATMENT WITH SILVER NANOPARTICLES IN COMBINATION WITH CYSTEINE**

Katarina Drobac<sup>1</sup>, Ivan Mamić<sup>1</sup>, Kristina Marković<sup>1</sup>, Bruno Komazec<sup>2</sup>, Renata Biba<sup>3</sup>, Biljana Balen<sup>4</sup>, Ana-Marija Domijan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Studij molekularne biologije, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>5</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati uzrokuju li nanočestice srebra (AgNP) promijene u parametrima oksidacijskog stresa u klijancima duhana (*Nicotiana tabacum L.*) te može li se toksični učinak AgNP spriječiti dodatkom cisteina, kelatora srebra.

Klijanci duhana bili su tjedan dana izloženi AgNP stabiliziranim polivinilpirolidonskim omotačem (AgNP-PVP) u koncentracijama 25, 50 i 100  $\mu\text{M}$ . Dio biljaka bio je izložen AgNP u kombinaciji s cisteinom (koncentracije cisteina: 125, 250 i 500  $\mu\text{M}$ ) te samom cisteinu (125, 250 i 500  $\mu\text{M}$ ). Nakon tretmana u ekstraktu biljnog tkiva spektrofotometrijski je određena koncentracija proteina te koncentracije parametara oksidacijskog stresa proteinskih karbonila (PC) i malondialdehida (MDA). Dobiveni rezultati statistički su obrađeni (ANOVA i *post hoc* Duncan test, razina značajnosti  $p < 0,05$ ).

Tretman s AgNP, AgNP + cistein i sam cistein uzrokovali su značajan porast koncentracije proteina u odnosu na kontrolu. Isti također nisu imali utjecaj na koncentraciju PC. Koncentracija MDA opadala je porastom koncentracije AgNP, a nakon tretmana s AgNP + cistein zabilježeno je značajnije povišenje koncentracije MDA (dok su tretman s AgNP + cistein i cistein uzrokovali porast MDA).

Možemo zaključiti da tretman s AgNP u ovim uvjetima očito nije izazvao značajan oksidacijski stres u duhanu.

**KLJUČNE RIJEČI:** nanočestice srebra, toksičnost, cistein, proteinski karbonili, malondialdehid

**KEYWORDS:** silver nanoparticles, toxicity, cysteine, protein carbonyls, malondialdehyde



## UČINAK DERIVATA 2,2'-FENILMETILEN-BIS(5,5-DIMETILCIKLOHEKSAN-1,3-DIONA) NA PP06

### AKTIVNOST TIROZINAZE

### EFFECT OF 2,2'-PHENYLMETHYLENE-BIS(5,5-DIMETHYLCYCLOHEXANE-1,3-DIONE)

### DERIVATES ON TYROSINASE ACTIVITY

Elizabeta Kiršek<sup>1</sup>, Elma Veljović<sup>2</sup>, Amar Osmanović<sup>2</sup>, Samija Muratović<sup>2</sup>, Selma Špirtović Halilović<sup>2</sup>, Davorka Završnik<sup>2</sup>, Hrvoje Rimac<sup>3</sup>, Mirza Bojić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Farmaceutski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Tirozinaza je metaloenzim koji katalizira hidroksilaciju monofenola u katehole i oksidaciju katehola u *o*-kinone. Ključni je enzim melanogeneze u životinja i ljudi te su inhibitori humane tirozinaze potencijalni lijekovi u poremećajima hiperpigmentacije. Sigurni i učinkoviti inhibitori tirozinaze su od velikog značaja kao potencijalna nova skupina lijekova. Cilj ovog istraživanja je ispitivanje inhibitornog djelovanja novosintetiziranih spojeva derivata 2,2'-fenilmetilen-bis(5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona) na tirozinazu.

Ispitivano je 5 derivata (**1e**, **2e**, **4e**, **5e** i **6e**). Aktivnost tirozinaze i inhibitorni učinci derivata 2,2'-fenilmetilen-bis(5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona) ispitivali su se UV-Vis spektrofotometrijom, na sobnoj temperaturi. Mjerila se apsorbancija produkta dopakroma na 475 nm. Ispitivana otopina se sastojala od L-DOPA-e (supstrat enzima), derivata čiju inhibitornu aktivnost ispitujemo i tirozinaze. Kao pozitivna kontrola korištena je kojična kiselina, kao već poznati inhibitor tirozinaze. Ostatna aktivnost tirozinaze je prikazana kao apsorbancija produkta nakon 15 minuta inkubacije s ispitivanim spojevima tj. započinjanja reakcije.

Dva derivata 2,2'-fenilmetilen-bis(5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona) su pokazala statistički značajnu inhibiciju tirozinaze nekompetitivnog tipa (**4e** i **2e**). Maksimalan postotak inhibicije nakon 15 minuta iznosio je 13% (spoj **2e**). Pri istim uvjetima kojična kiselina je inhibirala 70% enzimske aktivnosti.

Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdila toksičnost ispitanih derivata te njihova vrijednost kao inhibitora tirozinaze.

**KLJUČNE RIJEČI:** tirozinaza, inhibitori, UV-Vis spektrofotometrija, derivati 2,2'-fenilmetilen-bis(5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona)

**KEYWORDS:** tyrosinase, inhibitors, UV-Vis spectrophotometry, 2,2'-phenylmethylen-bis(5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione) derivatives

**PP07 UČINAK KVERCETINA NA VIJABILNOST STANICA KARCINOMA DOJKE MDA-MB-231**  
**THE EFFECT OF QUERCETIN ON VIABILITY OF MDA-MB-231 BREAST CANCER CELLS**

Antonija Hanžek<sup>1</sup>, Angela Milanović<sup>1</sup>, József Petrik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Karcinom dojke najčešća je maligna bolest žena današnjice od koje u Republici Hrvatskoj godišnje obolijeva oko 2500 žena, a umire njih više od 900. MDA-MB-231 stanična je linija karcinoma dojke koji je negativan na ekspresiju receptora estrogena, progesterona i humanog epidermalnog faktora rasta (HER2), a karakterizira ga agresivnost, visok stupanj proliferacije i brzi rast. Trostruko negativan karcinom dojke predstavlja veliki izazov za terapiju jer ne postoji specifična meta liječenja pa se sve veći interes u kontekstu prevencije i antitumorske terapije usmjerava na prirodne spojeve poput kvercetina, predstavnika bioflavonoida. Pored značajne protuupalne i antioksidativne aktivnosti, kvercetin djeluje antikancerogeno i antiproliferativno usporavajući razvoj tumora i napredak različitih vrsta karcinoma. Cilj ovog rada bio je ispitati učinak kvercetina na vijabilnost, odnosno metaboličku aktivnost, morfologiju i apoptozu MDA-MB-231 stanica karcinoma dojke pri različitim bioenergetskim uvjetima. Stanice su izlagane različitim koncentracijama glukoze (0, 1, 5, 10, 25 i 50 mM) te 100 µM kvercetina u mediju za uzgoj stanica tijekom 24 i 48 sati. Metabolička aktivnost stanica ispitana je MTT testom, stanice su morfološki okarakterizirane mikroskopijom nakon bojanja hematoksilinom i eozinom, dok je detekcija apoptoze provedena TUNEL (engl. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling*) metodom uz analizu fluorescentnom mikroskopijom. Pronađeno je da pri navedenim koncentracijama glukoze kvercetin uzrokuje pad vijabilnosti tumorskih stanica nakon 24-satne i 48-satne izloženosti. Također, kvercetin utječe na broj i morfološke karakteristike stanica, međutim, u navedenim bioenergetskim uvjetima i pri ispitivanoj koncentraciji kvercetina od 100 µM, apoptoza nije zabilježena. Na temelju rezultata može se pretpostaviti citotoksično i antitumorsko djelovanje kvercetina na MDA-MB-231 stanice karcinoma dojke i može poslužiti kao osnova za daljnja ispitivanja mehanizama djelovanja kvercetina na tumorske stanice.

**KLJUČNE RIJEČI:** karcinom dojke, kvercetin, MDA-MB-231, vijabilnost

**KEYWORDS:** breast cancer, quercetin, MDA-MB-231, cell viability

## UTJECAJ NANOČESTICA SREBRA NA AKTIVNOST ANTIOKSIDACIJSKIH ENZIMA DUHANA (*NICOTIANA TABACUM L.*)

PP08

### EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES ON TOBACCO (*NICOTIANA TABACUM L.*) ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY

Moreno Martinović<sup>1</sup>, Melissa Kuralić<sup>1</sup>, Renata Biba<sup>2</sup>, Biljana Balen<sup>3</sup>, Ana-Marija Domijan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Hrvatska

<sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Zbog specifičnih karakteristika nanočestica, nanotehnologija ima sve veću primjenu u brojnim industrijama. Ispitivanja utjecaja nanočestica na okoliš i posljedično na ljudsko zdravlje su malobrojna. Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati utjecaj nanočestica srebra (AgNP) na aktivnost antioksidacijskih enzima katalaze (CAT), superoksid dismutaze (SOD), askorbat peroksidaze (APX) i pirogalol peroksidaze (PPX) koristeći biljku duhana (*Nicotiana tabacum L.*) kao modelni organizam.

Klijanci duhana bili su sedam dana izloženi česticama AgNP, koje su stabilizirane omotačem od polivinilpirolidona (AgNP-PVP), primijenjenim u koncentracijama 25, 50, 75, 100 i 150  $\mu\text{M}$ . Nakon tretmana u ekstraktima biljnog tkiva određena je katalitička aktivnost CAT, SOD, APX i PPX spektrofotometrijski, a ekspresije njihovih izoformi analizirane su gel elektroforezom u nativnim uvjetima. Za statističku obradu rezultata korištena je jednosmjerna analiza varijance (ANOVA), nakon čega je proveden *post hoc* Duncan test (razina značajnosti  $p < 0,05$ ).

AgNP u koncentraciji 25, 75 i 100  $\mu\text{M}$  uzrokovale su značajno povišenje katalitičke aktivnosti enzima CAT. Povišena aktivnost enzima SOD zabilježena je samo nakon tretmana s 50  $\mu\text{M}$  AgNP. Tretmani s AgNP uzrokovali su sniženje aktivnosti enzima APX i PPX. Značajno sniženje aktivnosti APX zabilježeno je nakon tretmana s AgNP u koncentracijama 25, 50 i 75  $\mu\text{M}$ , a PPX nakon tretmana s koncentracijama AgNP 25, 50, 75 i 150  $\mu\text{M}$ . Također, tretman s AgNP doveo je do različite ekspresije izoformi ispitivanih enzima.

Rezultati istraživanja pokazuju da je sedmodnevna izloženost duhana česticama AgNP-PVP dovela do značajne promjene u aktivnosti enzima uključenih u obranu od oksidacijskog stresa.

**KLJUČNE RIJEČI:** nanotehnologija, toksičnost, oksidacijski stres, duhan (*Nicotiana tabacum L.*), antioksidacijski enzimi

**KEYWORDS:** nanotechnology, toxicity, oxidative stress, tobacco (*Nicotiana tabacum L.*), antioxidant enzymes

**PP09 METABOLIZAM ODABRANIH AGLIKONA FLAVONOIDA POSREDOVAN HUMANIM JETRENIM MIKROSOMIMA**  
**METABOLISM OF SELECTED FLAVONOID AGLYCONES MEDIATED BY HUMAN LIVER MICROSOMES**

Goran Benković<sup>1,2</sup>, Hrvoje Rimac<sup>3</sup>, Mirza Bojić<sup>3</sup>, Željko Maleš<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Flavonoidi su derivati 1,3-difenilpropana te su zastupljeni u ljudskoj prehrani putem voća i povrća. Ljudsko tijelo flavonoide doživljava kao ksenobiotike koje je potrebno metabolizirati te izlučiti iz organizma. Kao i većina ksenobiotika, flavonoidi podliježu reakcijama oksidacije i demetilacije koje su primarno katalizirane citokrom P450 enzimima. Cilj ovog istraživanja je utvrditi koji produkti nastaju metabolizmom flavonoida te kinetičke parametre reakcija biotransformacije s ciljem boljeg razumijevanja metabolizma flavonoida te potencijalnih interakcija s drugim ksenobioticima.

Ispitivani flavonoidi različitih koncentracija inkubirani su 15 minuta s humanim jetrenim mikrosomima. Inkubacijske reakcije zaustavljene su dodatkom organskog otapala, smjesa je centrifugirana i podvrgnuta HPLC-DAD-MS analizi. Temeljem vremena zadržavanja i MS analize utvrđen je identitet nastalih metabolita, a rezultati DAD analize su poslužili za kvantifikaciju nastalih metabolita i utvrđivanje enzimske kinetike reakcija biotransformacije ( $K_m$ ,  $V_{max}$  i  $K_m/V_{max}$ ).

Rezultati pokazuju da metabolizam flavonoida putem humanih jetrenih mikrosoma slijedi Michaelis-Menteninu kinetiku te da postoji velika razlika u  $K_m$  (3,4 – 492,3  $\mu\text{M}$ ) i  $V_{max}$  (0,08 – 5,9  $\text{min}^{-1}$ ) između pojedinih flavonoida.

Dobiveni parametri enzimske reakcije pokazuju velike razlike u afinitetu pojedinih flavonoida prema humanim jetrenim mikrosomima, kao i u nastalim produktima. Razumijevanje metabolizma flavonoida može usmjeriti napore prema pronalaženju flavonoida s povoljnim terapijskim i metaboličkim profilom.

Ovaj rad financirala je Hrvatska zaklada za znanost (UIP-2014-09-5704).

*KLJUČNE RIJEČI: flavonoidi, humani jetreni mikrosomi, metabolizam*

*KEYWORDS: flavonoids, human liver microsomes, metabolism*

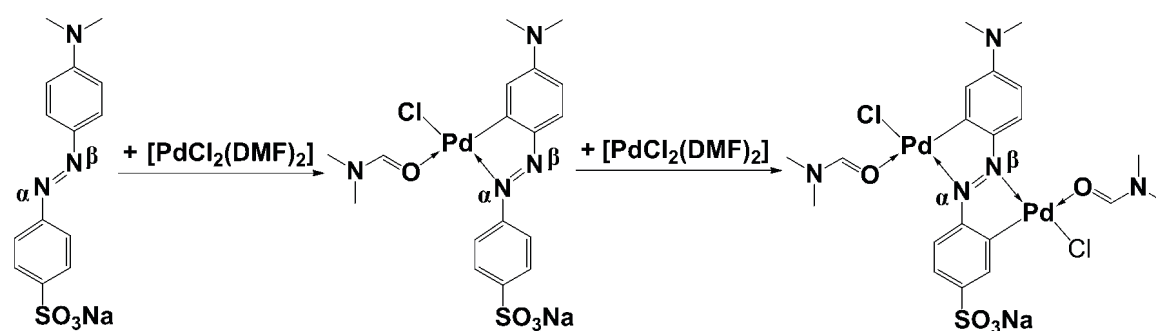
KINETIKA CIKLOPALADACIJE METILORANŽA S *BIS*(ACETONITRIL)DIKLOROPALADIJEM(II)

PP10

## KINETICS OF CYCLOPALLADATION OF METHYL ORANGE WITH

*BIS*(ACETONITRILE)DICHLOROPALLADIUM(II)Zrinka Duvnjak<sup>1</sup>, Ivan Džajić<sup>1</sup>, Ana Budimir<sup>2</sup>, Marina Juribašić Kulcsar<sup>3</sup>, Manda Ćurić<sup>3</sup><sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska<sup>3</sup>Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

Ciklopaladacija je jedna od najjednostavnijih metoda za kreiranje Pd–C veze te predstavlja vrlo blagi put za aktiviranje inertne C–H veze paladijem (Pd). Derivati azobenzena lako reagiraju s Pd(II) spojevima tvoreći mono- i/ili diciklopaladirane komplekse (Slika 1).



Slika 1. Nastajanje mono- i diciklopaladiranog metiloranža

Smatra se da bi rijetko opisivani dipaladirani spojevi zahvaljujući svojoj strukturi mogli imati širu primjenu u različitim područjima kemije, ali i u dizajnu novih materijala u odnosu na više istražene i brojnije monopaladirane derivate. Unatoč mnogim objavljenim studijama o nastajanju ciklopaladiranih spojeva, još uvijek nedostaju detaljniji podaci o kinetici i mehanizmu diciklopaladacije. U ovom radu ispitana je kinetika i mehanizam dvostrukog ciklopaladiranja metiloranža (L) u *N,N*-dimetilformamidu pri različitim temperaturama klasičnom UV-Vis spektrofotometrijom. Rezultati su pokazali da se reakcije monopaladiranja odnosno dipaladiranja odvijaju u dva uzastopna koraka. U prvom brzom koraku dolazi do nastajanja mononuklearnog [PdCl<sub>2</sub>(L)(DMF)], odnosno monopaladiranog [Pd<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>(L-H)(DMF)<sub>2</sub>] adukta nakon čega slijedi spori korak u kojem dolazi do pucanja *orto* C–H veze i nastajanja nove Pd–C veze. Za oba reakcijska koraka određeni su aktivacijski parametri,  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$ ,  $\Delta E_a$ .

KLJUČNE RIJEČI: metiloranž, ciklopaladacija, kinetika, aktivacijski parametri

KEYWORDS: methyl orange, cyclopaladation, kinetics, activation parameters

**PP11 RAZVOJ HPLC-DAD METODE ZA ISTOVREMENU ANALIZU ODABRANIH  
ANALGOANTIPIRETIKA U KOMBINIRANIM GOTOVIM LJEKOVITIM OBLICIMA  
DEVELOPMENT OF HPLC-DAD METHOD FOR SIMULTANEOUS ANALYSIS OF SELECTED  
ANALGOANTIPYRETICS IN COMBINATION DRUG PRODUCTS**

Bruno Rački<sup>1</sup>, Miranda Sertić<sup>2</sup>, Biljana Nigović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Antipiretici i analgetici jedni su od najprodavanijih i najčešće korištenih OTC lijekova. Koriste se za simptomatsko liječenje glavobolja, zubobolja, bolova lokomotornog sustava i snižavanje povišene tjelesne temperature. U ljekarnama su dostupni gotovi lijekoviti oblici s različitim kombinacijama antipiretika i analgetika uz dodatak tvari kao što su primjerice kofein, pseudoefedrin i askorbinska kiselina.

Cilj ovog rada bio je razviti HPLC-DAD metodu za istovremenu analizu paracetamola, acetilsalicilne kiseline i kofeina kao aktivnih farmaceutskih sastojaka koji dolaze u kombiniranim lijekovitim oblicima dostupnima na tržištu. Za analizu je korištena Symmetry (Waters) C18 kolona, 150 × 4,6 mm, 3,5 μm. Tijekom razvoja metode ispitani su različiti sastavi mobilne faze pri različitim brzinama protoka (0,8 – 1,5 mL/min) i različitim temperaturama analize (25 – 40 °C). Optimalnom se pokazala izokratna elucija mobilnom fazom sastava acetonitril : H<sub>2</sub>O : HCOOH = 15 : 85 : 0,1% pri brzini protoka 1,5 mL/min i temperaturi od 40 °C. Detekcija je vršena na valnoj duljini 237 nm. Ova jednostavna i brza metoda (10 min) je uspješno primijenjena za istovremenu analizu paracetamola, acetilsalicilne kiseline i kofeina u kombiniranim gotovim lijekovitim oblicima.

*KLJUČNE RIJEČI: analgoantipiretici, HPLC, kromatografija, kombinirani gotovi lijekoviti oblici*

*KEYWORDS: analgoantipyretics, HPLC, chromatography, combination drug products*

## KONCENTRACIJA PROTEINSKIH KARBONILA KOD PACIJENATA S BOLESTIMA ŠTITNJAČE

### PROTEIN CARBONYL CONTENT IN PATIENTS WITH THYROID DISEASES

PP12

Ana Ajduković<sup>1</sup>, Marko Gerić<sup>2</sup>, Ana-Marija Domijan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Studij farmacije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Danas bolesti štitnjače zauzimaju drugo mjesto po učestalosti među bolestima endokrinoga sustava u svijetu, a njihova učestalost i dalje neprestano raste. Oksidacijski stres nastaje kao posljedica poremećaja oksidacijsko-redukcijskih procesa u organizmu. Pri tome nastali slobodni radikali, od kojih su najčešći reaktivni kisikovi spojevi (ROS, eng. *Reactive Oxygen Species*), oštećuju stanične makromolekule poput proteina, lipida, ugljikohidrata i DNA i povezuju se s patogenezom brojnih bolesti. Proteinski karbonili smatraju se ranim i stabilnim produktom oksidacijskog oštećenja proteina te su stoga najčešće mjereni marker oksidacijskog oštećenja, a njihova povišena koncentracija ukazuje na oksidacijski stres u organizmu.

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi postoji li veza između oksidacijskoga stresa i bolesti štitnjače. U suradnji s liječnicima KBC Sestre milosrdnice sakupljeni su uzorci plazme bolesnika s dijagnozom bolesti štitnjače ( $n = 24$ ), kao i kontrolnih ispitanika ( $n = 42$ ). Koncentracija proteinskih karbonila određena je spektrofotometrijski, nakon derivatizacije karbonilnih skupina proteina s 2,4-dinitrofenilhidrazinom (2,4-DNPH).

Koncentracija proteinskih karbonila u oboljelih od bolesti štitne žlijezde 11,2 (8,2 – 14,1)  $\mu\text{M}$  bila je značajno viša od izmjerene koncentracije u kontrolnoj skupini 10,4 (8,4 – 12,2)  $\mu\text{M}$  ( $p = 0,044$ ; Mann-Whitney U-test) što ukazuje da kod bolesnika s bolestima štitnjače dolazi do oksidacijskoga stresa.

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da je oksidacijski stres povezan s patogenezom bolesti štitnjače. Ipak, kako bi se moglo doći do zaključka o uzroku i tijeku bolesti te utjecaju oksidacijskog stresa na samu bolest potrebno je izmjeriti i neke druge markere oksidacijskog stresa.

**KLJUČNE RIJEČI:** štitnjača, oksidacijski stres, proteinski karbonili, UV-Vis spektrofotometrija

**KEYWORDS:** thyroid gland, oxidative stress, protein carbonyl, UV-Vis spectrophotometry

**PP13 POVEZANOST C-REAKTIVNOG PROTEINA, LIPIDA I VITAMINA D U SHIZOFRENIJI**  
**CORRELATION BETWEEN C-REACTIVE PROTEIN, LIPIDS AND VITAMIN D IN SCHIZOPHRENIA**

Kristina Bišof<sup>1</sup>, Nada Vrkić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Klinički zavod za kemiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Shizofrenija je kronični mentalni poremećaj nepoznate etiopatogeneze obilježen deluzijama i halucinacijama na čiji razvoj utječe kombinacija okolišnih i genetskih faktora, a manifestira se izmjenama faza akutnih simptoma i remisije. Smatra se da je u podlozi mehanizma nastanka psihoze upalni proces. Vitamin D ima protuupalna i neuroprotektivna svojstva, a takvi su pacijenti rizična skupina za deficijenciju vitamina D što otvara pitanje suplementacije za poboljšanje uspješnosti liječenja.

Cilj ovog istraživanja je ispitati hipotezu da su C-reaktivni protein i lipidi inverzno povezani s vitaminom D u pacijenata oboljelih od shizofrenije.

U uzorcima seruma pacijenata na Klinici za psihijatriju KBC Sestre milosrdnice izmjereni su imunokemijskim metodama C-reaktivni protein i vitamin D te kolorimetrijskim metodama trigliceridi, kolesterol, HDL- i LDL-kolesterol.

Ispitanici su uspoređeni s heterogenom populacijom ne-psihijatrijskih pacijenata s ostalih klinika kojima je u istom razdoblju izmjeren vitamin D. Koncentracija vitamina D u skupini pacijenata oboljelih od shizofrenije [ $M = 46$  nmol/L ( $IQR = 30,00 - 71,00$ )] bila je niža nego u heterogenoj populaciji [ $M = 57$  nmol/L ( $IQR = 40,53 - 73,30$ )],  $p = 0,0190$ . Povezanost vitamina D i CRP nije nađena, a podjela ispitanika na kategorije rizičnosti od kardiovaskularnih bolesti prema koncentracijama CRP-a pokazala je u rizičnoj skupini ( $> 10$  mg/L) slabu inverznu korelaciju vitamina D i CRP-a bez statističke značajnosti ( $r = 0,259$ ,  $p = 0,5003$ ), što navodi na moguću značajnu korelaciju na većem broju ispitanika. Proučavanje podskupina na temelju trajanja bolesti, herediteta i terapije psihofarmacima nije pokazalo značajne korelacije. U bolesnika s nesanicom CRP pozitivno korelira s lipidima, što se može objasniti s utjecajem manjka sna na upalu koja posljedično povećava rizik za razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti. Potrebna su daljnja pouzdana istraživanja na većem broju pacijenata s usklađenim zdravim kontrolama.

**KLJUČNE RIJEČI:** shizofrenija, C-reaktivni protein, vitamin D

**KEYWORDS:** schizophrenia, C-reactive protein, vitamin D



**PREDANALITIČKI ČIMBENICI U ANALIZI SLOBODNE CIRKULIRAJUĆE DNA****PP14****PREANALYTICAL FACTORS IN CELL FREE DNA ANALYSIS**Iva Hlapčić<sup>1</sup>, Sandra Šupraha Goreta<sup>2</sup><sup>1</sup>Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Slobodna cirkulirajuća DNA, cfDNA, potencijalni je biomarker za uvid u trenutni molekularni status karcinoma što omogućuje personalizirani pristup praćenju bolesti i uspješnosti terapije. Velika prednost cfDNA, u usporedbi s tkivnom biopsijom, je neinvazivnost uzorkovanja. Cilj rada bio je ispitati utjecaj predanalitičkih postupaka u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi cfDNA.

Uzorci plazme i seruma bolesnika i zdravih ispitanika više su puta uzastopno zamrzavani i odmrzavani. Za izolaciju cfDNA korištene su dvije vrste kolona koje se razlikuju u specifičnosti. Dobiveni izolati koristili su se za analizu agaroznom elektroforezom. Promatrani su obrasci ponašanja cfDNA te prisutnost pojedinih obrazaca kod fizioloških stanja. Koncentracija izolirane DNA mjerena je spektrofotometrijski na aparatu Nanodrop 8000, Thermo Fischer Scientific.

Pokazano je da je izolacija uspješnija na kolonama namijenjenima za specifičnu izolaciju cfDNA zbog prisutnosti specifičnih fragmenata i veće koncentracije cfDNA. Doprinos cfDNA bio je veći za 20 – 30% nakon izolacije na specifičnim kolonama. Uzastopno zamrzavanje i odmrzavanje uzoraka utječe na integritet cfDNA što otežava jednoznačnu interpretaciju ponašanja cfDNA. Za razlikovanje zdravih od bolesnih ispitanika potrebno je ispitati točno koja fiziološka stanja utječu na povećanje koncentracije cfDNA budući da je koncentracija cfDNA kod zdravih bila u rasponu od 14 do 20 ng/μL, dok je kod pacijentica s karcinomom dojke iznosila od 7 do 17 ng/μL. Različiti stadiji bolesti utječu na koncentraciju i na obrazac ponašanja cfDNA pa su potrebne specifičnije i osjetljivije analize.

Standardizacija predanalitičkih postupaka od iznimne je važnosti kako bi dobiveni analitički rezultati bili pouzdani i klinički primjenjivi. Ispitivanje različitih čimbenika prisutnih u rutinskom radu omogućuju kreiranje jedinstvenih standardnih postupaka za pouzdanu analizu kako bi zdravlje pacijenta bilo najbitniji prioritet i primarna svrha provođenja analize.

**KLJUČNE RIJEČI:** slobodna cirkulirajuća DNA, predanalitički čimbenici, biomarker, karcinom

**KEYWORDS:** cell free DNA, preanalytical factors, biomarker, cancer

**PP15 UČINAK REKREACIJSKOG RONJENJA NA PLAZMATSKU KONCENTRACIJU GALEKTINA-3**  
**EFFECT OF RECREATIONAL DIVING ON GALECTIN-3 PLASMA CONCENTRATION**

Irena Dobrović<sup>1</sup>, Marko Žarak<sup>2</sup>, Antonija Perović<sup>3</sup>, Jerka Dumić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Studij medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>2</sup>Doktorski studij, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

<sup>3</sup>Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Opća bolnica Dubrovnik, Hrvatska

<sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska

Rekreacijsko ronjenje s komprimiranim plinskim smjesama (*eng.* self contained underwater breathing apparatus, SCUBA) predstavlja poseban oblik fiziološkog stanja izazvanog zahtjevnom fizičkom aktivnošću te izloženosti niskoj temperaturi i hiperoksiji, što dovodi do pokretanja brojnih adaptacijskih mehanizama. Kako bi se pridonijelo razumijevanju tih procesa na molekularnoj razini, u radu su praćeni biljezi oštećenja srčanog i skeletnih mišića, s posebnim fokusom na galektin-3 (gal-3). Gal-3,  $\beta$ -galaktozidni lektin, sudjeluje u različitim (pato)fiziološkim procesima, primjerice upalnim reakcijama i fibrozi, a koristi se i kao pouzdan prognostički biljeg srčanog zatajenja. U istraživanje je bilo uključeno 10 muških ronioaca, koji su, opremljeni ronilačkom SCUBA opremom, ronili 30 minuta do 30 metara dubine, bez dekompresijskog zaustavljanja tijekom postupnog vraćanja na površinu. U uzorcima plazme, dobivenim iz uzoraka krvi uzetih venepunkcijom na K<sub>2</sub>EDTA antikoagulans neposredno prije (kontrola) i nakon zarona te tijekom oporavka (3. i 6. sat), mjerena je koncentracija gal-3 te biljezi oštećenja srčanog (hsTnI, *eng.* High-sensitive Troponin I i NT-proBNP, *eng.* N-terminal proBrain Natriuremic Peptide) i skeletnih mišića (mioglobin) te sistemske upale (hsCRP, *eng.* High-sensitive CRP). Dobiveni su podaci statistički obrađeni Friedman ANOVA testom u programu MedCalc. Koncentracije svih parametara, osim hsCRP, bile su statistički značajno više ( $p < 0.05$ ) neposredno nakon zarona u odnosu na kontrole. Koncentracije hsTnI i NT-proBNP ostale su povišene i tijekom oporavka, dok su se koncentracije gal-3 i mioglobina u 6. satu vratile na kontrolne vrijednosti, uz vršnu vrijednost za mioglobin neposredno nakon ronjenja, a za gal-3 u 3. satu. Ovim je radom po prvi put pokazano da SCUBA ronjenje izaziva oslobađanje gal-3 u cirkulaciju, uz mogućnost da je izvor gal-3 kako srčani mišić (porast koncentracija NT-proBNP i hs-TnI, specifično za miocite), tako i skeletni mišići, s obzirom na porast koncentracije mioglobina.

*KLJUČNE RIJEČI: SCUBA ronjenje, galektin-3, srčano/mišićno oštećenje*

*KEYWORDS: SCUBA diving, galectin-3, heart/muscle damage*

## RAZVOJ I IMPLEMENTACIJA OBJEKTIVNO STRUKTURIRANOG KLINIČKOG ISPITA NA STUDIJU FARMACIJE U SPLITU PP16

### DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF OBJECTIVE STRUCTURED CLINICAL EXAMINATION AT THE SPLIT SCHOOL OF MEDICINE PHARMACY STUDIES

Josipa Bukić<sup>1,2</sup>, Doris Rušić<sup>1</sup>, Ana Šešelja Perišin<sup>1</sup>, Dario Leskur<sup>1</sup>, Darko Modun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Hrvatska*

<sup>2</sup>*Doktorski studij, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Hrvatska*

Objektivno strukturirani klinički ispit (OSKI) koristi se kao alat za procjenu kliničkih kompetencija, a pomoću njega ispituje se kliničko znanje, komunikacijske vještine te sposobnost donošenja odluke o terapiji [1]. Cilj istraživanja je prikazati razvoj i implementaciju OSKI-ja kao posljednjeg kolokvija u sklopu stručnog osposobljavanja studenata pete godine studija Farmacije na Sveučilištu u Splitu.

Za razvoj ispita sa sedam postaja korišten je Hrvatski ljekarnički kompetencijski okvir. Dvije postaje su bile neinteraktivne (*Magistralni pripravci i Recepti*), a pet je bilo interaktivnih (*Konzultacija liječnika, Samoliječenje, Sigurna primjena lijekova, Izdavanje lijeka posebnim skupinama pacijenata i Konzultacija pacijenta*). Prikladnost je ispitana pilot istraživanjem u kojem su sudjelovali magistri farmacije koji posjeduju Odobrenje za samostalan rad [2].

Od ukupno 26 studenata 50% je položilo OSKI. Jedanaest studenata je palo samo jednu postaju, jedan student dvije i jedan student tri postaje. Prosječna riješenost zadataka je 78,3%.

Kao prednost OSKI-ja nad klasičnim ispitima se navodi bolja procjena studentove sposobnosti primjene vlastitog znanja u praksi što čini ovaj ispit prikladnim za posljednji kolokvij stručnog osposobljavanja.

**KLJUČNE RIJEČI:** *farmacija, ispit, objektivno strukturirani klinički ispit*

**KEYWORDS:** *pharmacy, exam, Objective Structured Clinical Examination*

[1] E.M. Urteaga , R.L. Attridge, J.M. Tovar, A.P. Witte. Evaluation of Clinical and Communication Skills of Pharmacy Students and Pharmacists with an Objective Structured Clinical Examination. *Am J Pharm Edu* 79 (2015) 122.

[2] J. Bukić, D. Rušić, A.Š. Perišin, D. Leskur, A. Meštrović, D. Modun. Razvoj i implementacija objektivno strukturiranog kliničkog ispita na Studiju farmacije u Splitu. *Farm Glas* 74 (2018) 97-108.

**PP17 #SRUŠIMOSTIGMU  
#BREAKTHESTIGMA**

Iva Begović, Dora Belec, Anamarija Beljan, Andrea Benković, Ena Bulović, Emily Ćurt, Jelena Durbek, Zrinka Duvnjak, Marko Dužević, Maja Grabić, Jelena Kurija, Lucia Mahovlić, Maja Milardović, Karolina Miljak, Iva Mitrović, Ante Mrše, Petra Parac, Tajana Iva Pejaković, Bruno Rački, Petra Šarenić, Sara Šipicki, Mia Šojat, Dora Tešić, Lucija Tešija, Borna Tićak, Luka Tomašić, Marin Tušinec, Dalia Vađunec, Karlo Žili, Katarina Žunić

*Studiji farmacije i medicinske biokemije, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Hrvatska*

Projekt #SrušimoStigmu obuhvaća niz javnozdravstvenih radionica i kampanju Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (*Croatian Pharmaceutical Students' Association – CPSA*) usmjerenu na srednjoškolsku populaciju. U fokus radionice stavljena je mentalna higijena te rušenje predrasuda prema psihički oboljelim osobama kao temelj općeg zdravlja. Projekt je osmišljen kao niz jednosatnih radionica u kojima studenti volonteri iz Udruge jednom srednjoškolskom razredu prezentiraju o važnosti prepoznavanja simptoma mentalnih poremećaja te traženju pomoći bez straha od negativnog mišljenja okoline. Radionice se odvijaju u zagrebačkim srednjim školama uz prisutnost nadležnih odgovornih osoba kojima se prethodno detaljno predstavi projekt. U sklopu #SrušimoStigmu radionica tinejdžerima su na pristupačan i interaktivan način predstavljene odabrane psihičke bolesti, navedeni neki od mitova povezanih s bolestima. Na taj se način pokušava utjecati na smanjenje negativne percepcije mentalno oboljelih osoba. Svima su podijeljeni letci i edukativne bojanke, dok je na prezentaciji prikazano gdje se sve mogu obratiti za pomoć ukoliko netko od njih ili njihovih bližnjih pokazuje simptome psihičke bolesti. Osim navedenog, u sklopu programa je naglašeno da su farmaceuti najdostupniji stručnjaci u zdravstvenom sustavu, osobe kojima se i djeca i odrasli mogu obratiti u bilo kojem slučaju s potpunim povjerenjem. Također je naglašena i važna uloga medicinskih biokemičara u zdravstvenom sustavu.

*KLJUČNE RIJEČI: Srušimo Stigmu, farmacija, medicinska biokemija, volonteri*  
*KEYWORDS: Break the Stigma, pharmacy, medical biochemistry, volunteers*

RADIONICE

## R1 WRITING SCIENTIFIC PAPERS

### PISANJE ZNANSTVENIH RADOVA

Marina Martinić Kavur<sup>1</sup>, Tin Weitner<sup>2</sup>, Gordan Lauc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Genos Glycoscience d.o.o., Zagreb, Croatia*

<sup>2</sup>*University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Croatia*

In the scientific community, the ultimate measure of success is achieving an outstanding publication record. Quality and number of published peer review papers is the main prerequisite for academic promotion [1]. Regardless of the field, work must be written and published before it can be considered complete; yet training in writing is rare in the scientific training curriculum [2]. In fact, writing is one of the most inadequately developed of all the skills that scientists use in their research activities:

- 99% of scientists agree that writing is an integral part of their job as scientists;
- Fewer than 5% have ever had any formal instruction in scientific writing as part of their scientific training;
- For most, the only learning experience they have is the example they get from the scientific literature that they read;
- About 10% enjoy writing; the other 90% consider it a necessary chore [2].

The so-called IMRAD (the-Introduction-Methods-Results-And-Discussion) structure might make the process seem simple, but for the majority of the untrained scientists this turns out quite the opposite, it is a highly emotional process even for experienced writers [3]. The problem is that scientific writing has to be done:

- Clearly and concisely, taking into the account the background knowledge of the target audience;
- While covering all the key points and showing the importance of the study;
- In a foreign language if you are writing in English and you are not a native English speaker [4].

Multiple studies showed that writing classes, feedback, and writing retreats for academics improve the quality of writing, and increase the motivation to write [5,6]. This workshop will cover the basic issues in the scientific writing and present how to avoid these issues by adhering to the “King model” of paper structuring [7], ordered writing process, and feedback sessions. Additionally, we will employ practical writing sessions, encouraging the students to test their knowledge by writing a short abstract and conclusion based on the published data, and compare their writing with author’s own published version. Finally, we will look at the future directions of the publishing industry and discuss merits and pitfalls of achieving visible, high-quality scientific writing in the era of free information flow and social media.

*This work has been supported in part by Croatian Science Foundation under the project UIP-2017-05-9537 Glycosylation as a factor in the iron transport mechanism of human serum transferrin - GlyMech.*

**KEYWORDS:** *scientific writing, paper structuring, publishing industry*

**KLJUČNE RIJEČI:** *znanstveno pisanje, strukturiranje radova, izdavaštvo*

- [1] P.A. Thomas, M. Deiner-West, M.I. Canto, D.R. Martin, W.S. Post, M.B. Streiff. Results of an Academic Promotion and Career Path Survey of Faculty at the John Hopkins University School of Medicine. *Acad Med* 79 (2004) 258-264.
- [2] D.R. Lindsay, D. Lindsay, *Scientific Writing = Thinking in Words*, CSIRO Publishing, Colingwood, 2011.
- [3] J. Wellington. More Than a Matter of Cognition: An Exploration of Affective Writing Problems of Post-graduate Students and Their Possible Solutions. *Teach High Educ* 15 (2010) 135-150.
- [4] J. Blackwell, J. Martin. *A Scientific Approach to Scientific Writing*, Springer, New York, 2011.
- [5] R.S. Caffarella, B.G. Barnett. Teaching Doctoral Students to Become Scholarly Writers: The importance of giving and receiving critiques. *Stud High Educ* 25 (2000) 39-52.
- [6] S. Moore. Writers' Retreats for Academics: Exploring and Increasing the Motivation to Write. *J Furth High Educ* 27 (2003) 333-342.
- [7] M. Derntl. Basics of Research Paper Writing and Publishing. *IJTEL* 6 (2014) 105-123.

## PRAKTIČNA PRIMJENA TEHNIKE KREATIVNOG RAZMIŠLJANJA

R2

### LATHERAL THINKING IN PRACTICE

Danko Schonwald

*Novartis Hrvatska d.o.o., Zagreb, Hrvatska*

Dokazano je da razvijeno kreativno razmišljanje donosi prednost na razgovorima pri zapošljavanju, a vrlo je važno za karijere u oglašavanju, marketingu, medijima i dizajnu. Kreativnim razmišljanjem se stvaraju inovacije, a inovativnost je jedna od bitnih kvaliteta koje razlikuju uspješne ljude od prosječnih. Ovakav način razmišljanja pomaže u rješavanju svakog nastalog problema uključujući poslovnu i privatnu sferu života.

*Lateral thinking* je metoda rješavanja problema na drugačiji način od uobičajenog. Rješenje problema može biti jednostavno ako se sagleda iz više različitih kutova, a vrlo teško ili nemoguće ako se pokuša riješiti tradicionalnim načinom razmišljanja (logika – „korak po korak“). Sagledavanje problema u cijelosti iz više perspektiva koristeći takozvani helikopterski pogled (*helicopter view*) omogućava brzo i lagano rješavanje problema jer su nam neki podaci potrebni za rješavanje skriveni prilikom rješavanja problema na klasični način.

U klasičnom rješavanju problema pokušava se uvijek što intenzivnije razmišljati u istom smjeru, umjesto potpune promjene smjera razmišljanja, kako bi se došlo do rješenja. Baš navedenom promjenom smjera često se vrlo lagano dolazi do rješenja problema koji inače izgleda komplicirano.

Edward de Bono je 1967. godine razvio tehniku razmišljanja koja se ne temelji na korištenju početnih i dostupnih podataka, već prikrivenih informacija. Tako se potiče mozak na bolje kreativno razmišljanje. Dakle, vještina kreativnog razmišljanja nije talent, nego nešto što se može naučiti. Tehnika takvog razmišljanja se vježba u grupama ili individualno i koristi se kao trening u gotovo svim vodećim svjetskim tvrtkama koje potiču razvoj kreativnosti i inovacije.

Cilj ove radionice je da sudionici skupa kroz par sati prođu osnovne tehnike *lateral thinking* uključujući i rješavanje postavljenih problema u obliku zagonetki, te da im se u praksi pokaže način uvježbavanja kreativnog razmišljanja. Nakon savladavanja ovih osnovnih tehnika studenti će pristupiti rješavanju stvarnih problema iz farmaceutskog područja kroz intenzivnu interaktivnu vježbu.

Zaključno, studente farmacije treba i u budućnosti na ovaj način poticati da koriste tehniku kreativnog razmišljanja i *lateral thinking* kroz svoj studij te kasnije u svom radu i životu kako bi uspješnije i brže svladavali probleme na koje će nailaziti.

*KLJUČNE RIJEČI: kreativnost, organizacijska inovativnost, kreativno razmišljanje*

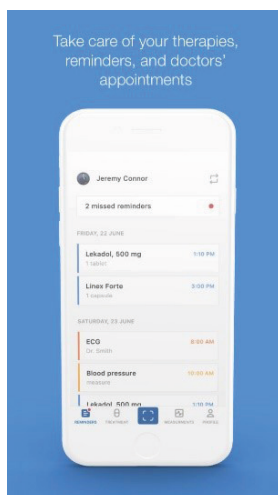
*KEYWORDS: creativity, organizational innovation, lateral thinking*

### R3 PROJEKT *TERAPP* PROJECT *TERAPP*

Marko Mitrić

*Sandoz d.o.o., Zagreb, Hrvatska*

Projekt *Terappia* je prvenstveno mobilna aplikacija (Slika 1.) koja je u rekordnih deset dana od lansiranja postala #1 zdravstvena mobilna aplikacija u Hrvatskoj. Svrha aplikacije je pomoći pacijentu da uzima lijekove redovito, na vrijeme, u ispravnoj dozi i na ispravan način. Cilj je projekta *Terappia* mobilne aplikacije i modula za liječnike i ljekarnike povećati suradljivost pacijenata i povećati komunikaciju između liječnika, ljekarnika i pacijenta. Liječnik dobiva mogućnost strukturiranog unošenja doziranja prilikom pisanja recepata, a ljekarnik dobiva mogućnost pravilnijeg ispisivanja liječničkog doziranja na račun i na QR kod koji sadrži pacijentove lijekove i postavljene podsjetnike za uzimanje lijekova. Sve što pacijent treba učiniti je skenirati QR kod s računa pomoću aplikacije *Terappia* i uzimati lijekove kako i kada mu podsjetnik iz aplikacije kaže. Na radionici ćemo napraviti prikaz rada u ljekarni s modulom *Terappia*, ispis računa s QR kodovima i korištenja mobilne aplikacije za povećanje suradljivosti.



Slika 1. Mobilna aplikacija *Terappia*

**KLJUČNE RIJEČI:** *Terappia*, mobilna aplikacija, suradljivost

**KEYWORDS:** *Terappia*, mobile application, adherence



# SPONZORSKA PRIOPĆENJA

**SP1 KOLESTEROL – JUČER, DANAS, SUTRA**  
**CHOLESTEROL – PAST, PRESENT, FUTURE**

Darko Bortek

*Beckman Coulter d.o.o., Zagreb, Hrvatska*

Svojim dugogodišnjim sudjelovanjem u radu medicinsko-biokemijskih laboratorija te zlatnim standardom u biokemiji, s više od 120 instaliranih biokemijskih analizatora u Republici Hrvatskoj, Beckman Coulter provest će Vas kroz povijest određivanja kolesterola.

Prikazat ćemo početak povijesti određivanja kolesterola, praksu trenutno u primjeni, kao i osvrt na promjene u određivanju kolesterola koje nam donosi budućnost.

Beckman Coulter, kao Vaš sadašnji i budući partner, ponosan je što može biti dio Vašeg tima, a sve s ciljem što brže dijagnostike bolesti i liječenja pacijenata.

*KLJUČNE RIJEČI: kolesterol, medicinsko-biokemijski laboratorij*

*KEYWORDS: cholesterol, medical-biochemical laboratory*

**RAZUMIJEVANJE ADHERENCIJE****SP2****UNDERSTANDING ADHERENCE**Branimir Anić

*Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska  
Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Hrvatska*

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se pridržavanje (adherencija) kod dugoročne terapije u kroničnim bolestima kreće oko 50% u razvijenim zemljama svijeta. To predstavlja propuštenu priliku u poboljšanju stanja bolesnika, jer bolesnici ne postižu ciljeve liječenja. Napredovanje bolesti dovodi do zakašnjelog ili nedovoljnog oporavka, smanjujući kvalitetu života i stvarajući potrebu za agresivnijim liječenjem. Osim toga, nepridržavanje ima financijske implikacije, uključujući povećanje količine medicinskog otpada, pojačanu potrebu za bolničkim liječenjem i dodatno trošenje vremena zdravstvenih djelatnika. U ovom izlaganju razriješit ćemo uobičajene mitove o adherenciji, raspraviti čimbenike koji utječu na pridržavanje te predložiti moguće korake za poboljšanje adherencije bolesnika za liječenje, s naglaskom na ulogu ljekarnika u procesu.

*KLJUČNE RIJEČI: adherencija, kronične bolesti, ljekarnik  
KEYWORDS: adherence, chronic diseases, pharmacist*

## POPIS AUTORA

Ajduković, Ana .....	37	Juribašić Kulcsar, Marina .....	35
Anić, Branimir.....	49	Jurmanović, Sanja.....	23
Bach-Rojecky, Lidija.....	21	Kiršek, Elizabeta .....	31
Balen, Biljana.....	30, 33	Komazec, Bruno .....	30
Begović, Iva .....	42	Korade, Željka.....	12
Belec, Dora.....	42	Kosalec, Ivan .....	28
Beljan, Anamarija .....	42	Kovačević, Ivana.....	20
Benković, Andrea .....	42	Kuralić, Melissa .....	33
Benković, Goran .....	34	Kurija, Jelena .....	42
Beus, Maja .....	17	Lapić, Jasmina .....	26
Biba, Renata.....	30, 33	Lauc, Gordan .....	44
Bišof, Kristina .....	38	Leskur, Dario .....	41
Boić, Hrvoje.....	27	Ljolić-Bilić, Vanja.....	28
Bojić, Mirza .....	31, 34	Mahovlić, Lucia.....	42
Bortek, Darko .....	48	Maleš, Željko .....	34
Božičević, Lucija.....	16	Mamić, Ivan.....	30
Budimir, Ana .....	35	Mandić, Sanja.....	19
Bukić, Josipa .....	41	Marković, Kristina.....	30
Bulović, Ena.....	42	Martinić Kavur, Marina.....	44
Ćurić, Manda.....	35	Martinović, Moreno .....	33
Ćurt, Emily.....	42	Milanović, Angela .....	32
Debeljak, Željko.....	19	Milardović, Maja.....	42
Djaković, Senka .....	26	Miljak, Karolina.....	42
Dobrović, Irena.....	40	Mirnics, Karoly.....	12
Domijan, Ana-Marija .....	30, 33, 37	Mitrić, Marko .....	46
Dominko, Lucija.....	23	Mitrović, Iva .....	42
Drobac, Katarina.....	30	Modun, Darko .....	41
Dumić, Jerka.....	40	Mrše, Ante .....	42
Durbek, Jelena.....	42	Muratović, Samija.....	31
Duvnjak, Zrinka.....	35, 42	Nigović, Biljana.....	36
Dužević, Marko .....	42	Osmanović, Amar .....	31
Džajić, Ivan .....	35	Osmanović-Barilar, Jelena.....	21
Filipović, Alma .....	26	Parac, Petra.....	42
Franin, Lucija .....	29	Pavić, Kristina .....	27
Genaro-Mattos, Thiago.....	12	Pavošević, Tihana .....	19
Gerić, Marko .....	37	Pejaković, Tajana Iva.....	42
Grabčić, Maja.....	42	Perović, Antonija .....	40
Grdić Rajković, Marija.....	23	Petrik, József .....	32
Hanžek, Antonija .....	32	Pogorilić, Sani.....	13
Hlapčić, Iva.....	29, 39	Pokrovac, Ivan.....	28
Hok, Lucija.....	16	Porter, Ned A. .....	12
Horvat, Vesna.....	19	Rački, Bruno .....	36, 42
Hulina, Andrea .....	22, 29	Radić, Kristina.....	23
Jakšić, Daniela .....	20	Rajić Džolić, Zrinka.....	17, 27

Rezić, Iva .....	28	Šupraha Goreta, Sandra.....	39
Rimac, Hrvoje .....	31, 34	Tešić, Dora.....	42
Rubinić, Barbara .....	17	Tešija, Lucija .....	42
Rumora, Lada .....	22, 29	Tičak, Borna.....	42
Rušić, Doris.....	41	Toma, Mateja .....	26
Schonwald, Danko .....	45	Tomašić, Luka .....	42
Selar, Mihael .....	22	Tušinec, Marin.....	42
Sertić, Miranda.....	36	Vađunec, Dalia.....	21, 42
Somborac Bačura, Anita.....	22	Varga, Siniša .....	13
Sremec, Helena .....	16	Veljović, Elma .....	31
Sučić, Mirna.....	22, 29	Vitali Čepo, Dubravka .....	23
Šakić, Davor.....	16, 26	Vrček, Valerije .....	16, 26
Šarenić, Petra .....	42	Vrkić, Nada .....	38
Šegvić Klarić, Maja .....	20	Weitner, Tin .....	44
Šerić, Vatroslav.....	19	Završnik, Davorka .....	31
Šešelja Perišin, Ana.....	41	Zorc, Branka .....	17, 27
Šipicki, Sara .....	42	Žarak, Marko .....	40
Šojat, Mia .....	42	Žili, Karlo .....	42
Špirtović Halilović, Selma .....	31	Žunić, Katarina.....	42





GRADSKA  
LJEKARNA  
ZAGREB



## BUROV GEL s arnikom i kamilicom

- gel s otopinom aluminijevog acetotartarata, tinkturom arnike i tekućim ekstraktom kamilice djeluje protuupalno, ublažava bol, ugodno hladi, umanjuje oteklinu i uklanja osjećaj žarenja i svrbeža
- kod sunčanih opekлина, uboda insekata i ožeglina meduza, upale kože uslijed pretjeranog znojenja, nakon brijanja i depilacije te kod zatvorenih povreda s ili bez hematoma
- gel 2-3 puta dnevno nanijeti u tankom sloju na upaljenu kožu, a na oteklinu nanijeti u debljem sloju i zaštititi zavojem ili gazom



\* Prije upotrebe pažljivo pročitajte uputu o lijeku, a o rizicima i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.



## GRADSKA LJEKARNA ZAGREB

Vidrićeva 38a	07-20 h	2312-165
Trg žrtava fašizma 8	07-20 h	4611-141
Draškovićeva 13	07-20 h	4612-287
Vlaška 84	07-20 h	4617-428
Ilica 43	07-20 h	4848-450
Medveščak 111	07-20 h	4667-870
Zrinjevac 20	07-20 h	4873-873
Trg k. Tomislava	07-20 h	4572-122
Svačićev trg 17	07-20 h	4856-545
Masarykova 2	07-20 h	4872-850
Kamenita 9	08-16 h	4852-109
Savska 10	07-20 h	4836-277
Ozaljska 132	08-16 h	3631-579
SIGET Av. V. Holjevca 22	00-24 h	6525-425
Ozaljska 1	00-24 h	3097-586
Marohnićeva 3	07-20 h	6190-639
Ilica 79	07-20 h	3771-651
Ilica 150	07-20 h	3701-461
Ilica 301	00-24 h	3750-321
PODSUSED Podsusedska aleja 79	07-15 h	3490-448
Centralna, Trg bana J.Jelačića 3	00-24 h	4816-198
ŠESTINE Šestinska cesta 1	07-20 h	4637-568
SESVETE Bjelovarska 2	07-20 h	2001-411
Mirogojska 11	07-20 h	3836-274
KLANJEC Trg mira 6	07-15 h	049-550-171
Runjaninova 4	07-20 h	4897-643
Kosorova 17	07-20 h	2316-124
Grižanska 4	00-24 h	2992-350
Gruška 22	07-20 h	6157-617
Maksimirska 14	07-20 h	2311-090
Maksimirska 81	07-20 h	2319-234
RAVNICE Šeferova 1	07-20 h	2312-895
UTRINE Hrastin prilaz 3	07-20 h	6673-583
GAJNICE Hrvatskih iseljenika 1	07-20 h	3454-064
RETKOVEC Al. lipa 2a	07-20 h	2851-201
PREČKO Slavenskog 12	07-20 h	3882-852
GAJEVO H. Macanovića 2A	07-20 h	3691-337
BOROVJE Zdeslava Turića 1	07-20 h	6137-711
TRNJE Strojarska 16	07-20 h	6152-905

## GLJZ.HR

GRADSKA LJEKARNA ZAGREB | Kralja Držislava 6, 10000 Zagreb  
Ravnateljstvo | +385 (0)1 4555-033 | E-mail: [ravnateljstvo@gljz.hr](mailto:ravnateljstvo@gljz.hr)  
Galenski laboratorij | +385 (0)1 6626-131 / 6626-141  
Analitički laboratorij | +385 (0)1 6626-152





» TIMELY RESULTS, TIME-PROVEN TECHNOLOGIES

ONE SYSTEM BRINGS IT ALL TOGETHER

**DxC 700 AU Chemistry Analyzer**



» Move healthcare forward.



## DxH 520 »

5-part differential closed tube  
hematology analyzer



» Move healthcare forward.



Sandoz Hrvatska

**Predani zdravlju,  
posvećeni čovjeku**

**SANDOZ** A Novartis  
Division

Sandoz d.o.o. Maksimirska 120, 10000 Zagreb, tel. 01 2353 111, [www.sandoz.hr](http://www.sandoz.hr)

# HIDRADENITIS SUPPURATIVA



HR-HUMD-180005, svibanj 2018.

[www.hsonline.com.hr](http://www.hsonline.com.hr)

abbvie