



# **KNJIGA SAŽETAKA**

**Kemija i inženjerstvo  
u razvoju  
lijekova (KIRL)**

**Zagreb, 2. ožujka 2024.**



**HRVATSKO DRUŠTVO KEMIJSKIH INŽENJERA I  
TEHNOLOGA FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I  
TEHNOLOGIJE SVEUČILIŠTA U ZAGREBU**

**KEMIJA I INŽENJERSTVO U  
RAZVOJU LIJEKOVA  
KNJIGA SAŽETAKA**

**Zagreb, 2. ožujka 2024.**



**Izdavač**  
Hrvatsko društvo  
kemijskih inženjera i tehnologa (HDKI)

**Za izdavača**  
Tomislav Bolanča

**Urednici**  
Dora Ljubičić  
Frane Medun

**Tekst pripremili**  
AUTORI, koji su odgovorni za tekst sažetaka

**Priprema**  
Dora Ljubičić  
Frane Medun

ISBN: 978-953-6894-87-1

## **ORGANIZATORI**

Studentska sekcija Hrvatskoga društva  
kemijskih inženjera i tehnologa (SSHDKI)

## **ORGANIZACIJSKI ODBOR**

Ana Žitković, predsjednica Organizacijskog odbora

Lea Raos, predsjednica Studentske sekcije HDKI

Dora Ljubičić

Frane Medun

Kaja Mašić

Kristian Koštan

Marija Jurak

Nera Bebek

Paula Šimunić

Vilim Boroša

Anamaria Martinović

Ela Štulić Ceronja

Lucija Živko

Sandra Boršić

Viktoria Bačić

Laura Čavec



## **SPONZORI**

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Shimadzu

BIOCentre

almagea

NP Paklenica

Kazalište Kerempuh

EXIT Teatar

Dvor Veliki Tabor

OPG Mlinarić

Vinarija Čobanković

Rhapsodos

OPG Kolarić



## **DONATORI / DONATORS**

NP Plitvice

Dvor Veliki Tabor

NP Paklenica

Red bull

Rhapsodos

Kazalište Kerempuh

## *Riječ predsjednice Organizacijskog odbora*

Dobro jutro svima i dobrodošli na današnji kongres posvećen istraživanju i razvoju lijekova.

Inspiracija za ovaj projekt došla je zbog brzo rastuće industrije lijekova i svakodnevnih otkrića u tom području.

Uzbuđena sam što su naši cijenjeni predavači danas ovdje kako bi podijelili svoje znanje i iskustvo o ovoj važnoj temi razvoja lijeka i općenito procesu koji je potrebno proći kako bi nastao lijek te koju ulogu kemijski inženjeri imaju u njemu.

Studente potičem da se angažiraju s našim predavačima znanstvenicima i inženjerima i iskoriste ovu priliku za širenje znanja o postignućima i izazovima farmaceutske industrije.

Hvala svima što ste nam se danas pridružili i nadam se da ćete uživati u kongresu!

Ana Žitković

Predsjednica Organizacijskog odbora

Studentskog kongresa *Kemija i inženjerstvo u razvoju lijekova*

## ***Riječ predsjednice Studentske sekcije HDKI-ja***

Dame i gospodo, poštovani gosti,

dobro došli na kongres *Kemija i inženjerstvo u razvoju lijekova!* Ovo je poseban trenutak za nas jer ove godine naša Studentska sekcija Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa slavi svoj sedmi rođendan. Od našeg osnutka 2017. godine, postigli smo izvanredne uspjehe, istaknuli smo se brojnim projektima i bili nagrađivani rektorovim i dekanovim nagradama za naš trud, rad i predanost.

Želim posebno istaknuti organizacijski odbor ovog kongresa, naše vrijedne studente koji su s velikom posvećenošću i entuzijazmom radili puna dva mjeseca kako bi osigurali da ovaj događaj bude nezaboravan. Hvala vam na vašem predanom radu i angažmanu!

Svima vama dragi sudionici želim srdačnu dobrodošlicu i nadam se da će vam ovaj kongres pružiti ne samo inspiraciju, već i znanje koje ćete moći primijeniti u svojim budućim projektima i karijeri. Učenje i razmjena ideja su temelj naše sekcije, a ovaj kongres pruža izvanrednu priliku za to.

Kao predsjednica ove vrijedne sekcije, osjećam veliki ponos i zadovoljstvo što sam dio ovako dinamične i posvećene zajednice. Naši članovi su ti koji čine srž naše sekcije, oni su ti koji je čine živom i uspješnom. Stoga, želim izraziti svoju duboku zahvalnost i ponos na sve vas.

Neka vam kongres donese inspiraciju, potakne razmišljanje i obogati vas dragocjenim znanjem i iskustvima.

Hvala vam što ste ovdje i što ste dio ove posebne prilike.

Uživajte u kongresu!

Lea Raos,

Predsjednica Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa

## PROGRAM KONGRESA

Kemija i inženjerstvo u razvoju lijekova		
8:30 - 9:00		REGISTRACIJA
9:00 - 9:15		UVODNA RIJEČ
SEKCIJA 1		
9:15 - 10:00	plenarni	<b>dr. sc. Sanja Koštrun</b> Racionalni pristup dizajniranju lijekova
10:00 - 10:30	plenarni	<b>prof. dr. sc. Nenad Bolf</b> Primjena procesne analitičke tehnologije u istraživanju i proizvodnji djelatnih farmaceutskih tvari
10:30 - 11:00		
COFFEE BREAK		
SEKCIJA 2		
11:00 - 11:45	plenarni	<b>dr. sc. Matija Gredičak</b> Stereoselektivna kataliza u farmaceutskoj kemiji
11:45 - 12:15	pozvani	<b>dr. sc. Franjo Jović</b> Optimizacija i sigurnost u uvećanju proizvodnje API-a: Uloga AI u inženjerskim izazovima
12:15 - 13:15	<b>PANEL RASPRAVA</b> Vremeplov lijeka: od ideje do tablete	
13:15 - 14:00	RUČAK	
SEKCIJA 3		
14:00 - 14:45	plenarni	<b>Zvonimir Mlinarić, mag. pharm.</b> Istraživanje i razvoj lijekova za rak dojke kroz perspektivu analitike lijekova
14:45 - 15:15	pozvani	<b>prof. dr. sc. Krunoslav Žižek</b> Principima zelene kemije i metodologijom kemijskog inženjerstva do lijeka poboljšanih svojstava
15:15 - 15:35	COFFEE BREAK	
15:35 - 16:10	POSTER SEKCIJA	
16:10 - 16:25	ZAVRŠNA RIJEČ I PROGLAŠENJE POBJEDNIKA POSTER SEKCIJE	

## SADRŽAJ

### PLENARNA PREDAVANJA

PL 1	<b>Racionalni pristup dizajniranju lijekova</b> dr. sc. Sanja Koštrun	2
PL 2	<b>Primjena procesne analitičke tehnologije u istraživanju i proizvodnje djelatnih farmaceutskih tvari</b> prof. dr. sc. Nenad Bolf	3
PL 3	<b>Stereoselektivna kataliza u farmaceutskoj kemiji</b> dr. sc. Matija Gredičak	4
PL 4	<b>Istraživanje i razvoj lijekova za rak dojke kroz perspektivu analitike lijekova</b> Zvonimir Mlinarić, mag. pharm.	5

### POZVANA IZLAGANJA

PP1	<b>Optimizacija i sigurnost u uvećanju proizvodnje API-a:</b> <b>Uloga AI u inženjerskim izazovima</b> dr. sc. Franjo Jović	7
PP2	<b>Principima zelene kemije i metodologijom kemijskog inženjerstva do lijeka poboljšanih svojstava</b> prof. dr. sc. Krunoslav Žižek	8

### POSTERSKA IZLAGANJA

P1	<b>Sinteza i karakterizacija mezoporozne silike različitih veličina pora za imobilizaciju enzima</b> Dora Hećimović	10
P2	<b>Odabir sustava i procesnih uvjeta za provedbu sferične kristalizacije ceritiniba</b> Mirta Sabol	12
P3	<b>Sinteza i antibakterijska aktivnost novih derivata tiofena</b> Laura Čavec	14
P4	<b>Sinteza i biološka aktivnost amidino-supstituiranih benzamide i N-metilbenzimidazola</b> Viktoria Ravlić	16
P5	<b>Sinteza i antiproliferativna aktivnost novih C6-supstituiranih derivata purin-izoksazola i njihovih Re(I) trikarbonilnih kompleksa</b> Marina Ter	17
P6	<b><i>Sustainable drug formulation for more efficient healthcare</i></b> Paola Grobenski	19

---

P7	<b>Uklanjanje diklofenaka iz otpadnih voda</b> Karla Radak	21
P8	<b>Diklofenak kao onečišćujuća tvar u vodi</b> Lea Raos	23
P9	<b>Sinteza ferocenskih saharida s d-glukoznom i N-acetil-d-glukozaminskom domenom</b> Franko Pahović	24
<b>ZAVRŠNA RIJEČ</b>		26
<b>SPONZORI</b>		27
<b>DONATORI</b>		30

## **PLENARNA IZLAGANJA**

## Racionalni pristup dizajniranju lijekova

Sanja Koštrun

*Selvita d.o.o.*

[Sanja.Kostrun@selvita.com](mailto:Sanja.Kostrun@selvita.com)

Istraživanje lijekova složen je i dugotrajan proces koji zahtijeva interdisciplinarni pristup uključujući sintetsku i medicinsku kemiju, in vitro i in vivo farmakologiju te farmakokinetiku i metabolizam. Racionalni pristup dizajniranju potencijalnih novih lijekova danas ima važnu ulogu te omogućuje brže i učinkovitije optimiranje aktivnosti te fizikalno kemijskih i ADME svojstava. U predavanju ćemo kratko prodiskutirati osnovne faze pred-kliničkog razvoje lijekova te metode koje se najčešće koriste od pronalaženja ranih Hit molekula do optimizacije vodećih molekula te karakterizacije pred-kliničkih kandidata. Učinkovita sprega između medicinske i računske kemije biti će pokazana na nekoliko praktičnih primjera.

## Primjena procesne analitičke tehnologije u istraživanju i proizvodnji djelatnih farmaceutskih tvari

Nenad Bolf

Zavod za mjerena i automatsko vođenje procesa, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

bolf@fkit.unizg.hr

Regulatorne agencije, znanstvena i tehnološka istraživanja nameću promjene u proizvodnim procesima u čemu svoju primjenu nalazi procesna analitička tehnologija (PAT).

PAT je namijenjen unapređenju istraživanja i proizvodnih procesa opisanog u inicijativi '*dobre proizvodne prakse (cGMP) za 21. stoljeće*'. Inicijativa cGMP potiče što veće razumijevanje procesa u fazi istraživanja, uvećanja i proizvodnje. PAT nudi kemijskoj, biokemijskoj i prehrambenoj proizvodnji praćenje kvalitete tijekom proizvodnog procesa i, na kraju, vođenje procesa u stvarnom vremenu temeljenu na kritičnim parametrima kvalitete.

Cjelokupna industrija je pred izazovom pronalaženja optimalnog načina za uvođenje PAT-a i odabira pravih alata i infrastrukture za potrebe proizvodnje. Proces se dobro razumije kada se poremećaji u procesu kompenziraju vođenjem da bi ostvarili konzistentan i kvalitetan proizvod.

Ovo izlaganje razmotrit će kako se PAT alati mogu koristiti za kontinuirani nadzor i vođenje procesa. Prikazat će se metoda *in situ* spektrofotometrijskih mjerena, kao i procesna mikroskopija u svrhu izgradnje kalibracijskih modela. Ovi se modeli, nadalje, primjenjuju za kontinuirano praćenje i napredno vođenje procesa čime zamjenjuju laboratorijske analize za ispitivanje kvalitete proizvoda. Također će se istaknuti potencijal ove tehnologije za postupni prijelaz sa serijske na kontinuiranu proizvodnju.

### Ključne riječi

procesna analitička tehnologija, nadzor i vođenje procesa, kalibracijski model, soft senzor

# Stereoselektivna kataliza u farmaceutskoj kemiji

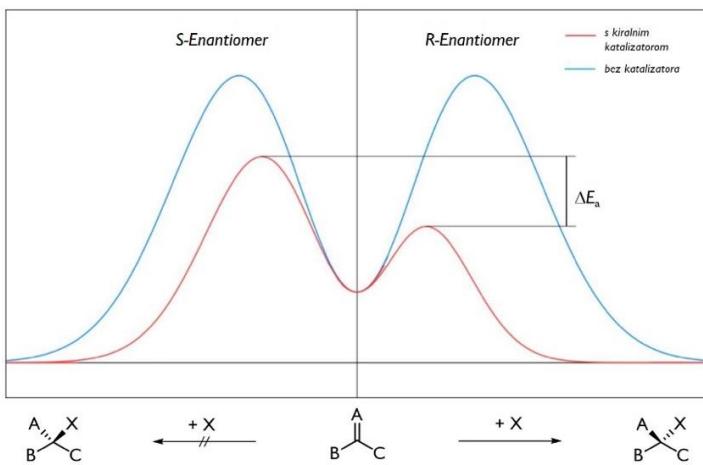
Matija Gredičak

Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković

matija.gredicak@irb.hr

Tradicionalne metode priprave optički čistih lijekova najčešće uključuju metode kemijske separacije ili rezolucije racemičnog lijeka, te stereoselektivnu sintezu. Metode separacije temelje se na ko-kristalizaciji željenih enantiomera s eksternim kiralnim molekulama ili na fizičkom razdvajaju enantiomera pomoću kiralnih preparativnih kolona. U oba slučaja, pola ukupne količine racemičnog lijeka ostane „višak“ (ukoliko ne postoje opcije ponovne racemizacije enantiomera). Stereoselektivna sinteza zahtijeva barem dva koraka više u sintetskom putu lijeka (uvodenje i uklanjanje kiralnog pomoćnog sredstva), ili izgradnju molekula iz kiralnih početnih spojeva. Obje su metode često skupe, dugotrajne i narušavaju ekonomsku isplativost priprave lijeka.

S druge strane, katalitičke reakcije uvriježeni su sintetski alati u farmaceutskoj industriji. No, tek je u posljednjih 20-ak godina započela implementacija katalitičkih procesa kojima je moguće dobiti isključivo željeni enantiomer lijeka. U prvom dijelu predavanja napravit će se pregled postojećih stereoselektivnih katalitičkih procesa koji su pronašli primjenu u farmaceutskoj industriji. U drugom će dijelu predavanja biti predstavljeni rezultati naše istraživačke grupe u razvoju asimetričnih katalitičkih reakcija za pripravu postojećih, ali i novih biološki aktivnih spojeva i farmaceutika.



Slika 1 Enantiomeri

# Istraživanje i razvoj lijekova za rak dojke kroz perspektivu analitike lijekova

Zvonimir Mlinarić, Lu Turković, Miranda Sertić

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10000, Zagreb  
[zvonimir.mlinaric@pharma.unizg.hr](mailto:zvonimir.mlinaric@pharma.unizg.hr)

Rak dojke najčešći je rak u svijetu s 2,3 milijuna novih slučajeva u 2020. godini čime se značajno opterećuju zdravstveni sustavi te je liječenje ove vrste raka od velikog javnozdravstvenog interesa. Danas postoji različite linije liječenja raka dojke s obzirom na stadij bolesti, imunohistokemijski status i genske mutacije. Ti su lijekovi vrlo različitih fizikalno-kemijskih karakteristika i puteva primjene. Za uspješnu terapiju potrebno je osigurati sigurnost, kvalitetu i učinkovitost lijekova. Pritom je ključno kontrolirati sadržaj djelatne tvari u farmaceutskim oblicima kao i prisutnost onečišćenja. Za to su potrebne brze i ekološki prihvatljive analitičke metode koje se mogu koristiti u rutinskoj analizi. S druge strane, svi lijekovi pokazuju nuspojave pri čemu su za neke od lijekova te nuspojave ozbiljne te mogu ugroziti samu učinkovitost terapije. Ovaj se problem može riješiti terapijskim praćenjem lijekova za koje je dokazano da poboljšava kliničke ishode za neke lijekove protiv raka. Kako bi se omogućilo precizno određivanje koncentracije ovih lijekova u biološkom uzorku, potrebno je razviti napredne metode pripreme uzorka i analitičke metode sposobne za određivanje vrlo niskih koncentracija lijekova u vrlo složenoj matrici uzorka. Iz svega navedenog, jasno je da je analitika lijekova sastavni dio četvrte faze kliničkih ispitivanja u kojoj se prati učinkovitost i sigurnost lijekova na tržištu.

Rad je financiran sredstvima Hrvatske zaklade za znanost, projektima UIP-2019-04-8461 i DOK-2021-02-4595 te projektom Farminova Europskog fonda za regionalni razvoj (KK.01.1.02.0021).

## POZVANA IZLAGANJA

## **Optimizacija i sigurnost u uvećanju proizvodnje API-a: Uloga AI u inženjerskim izazovima**

dr. sc. Franjo Jović

*Global MS&T, TEVA API*

[Franjo.Jovic@pliva.com](mailto:Franjo.Jovic@pliva.com)

U kontekstu proizvodnje aktivnih farmaceutskih sastojaka (API), proces uvećanja predstavlja složen inženjerski izazov koji zahtijeva detaljno razumijevanje i precizno upravljanje procesnim parametrima. Ovo predavanje fokusira se na napredne metode koje kompjuterski alati i AI nudi za rješavanje ključnih aspekata uvećanja proizvodnje, uključujući proračune miješanja, optimizaciju procesnih uvjeta i osiguranje sigurnosti procesa. Detaljno ćemo istražiti kako se matematičko modeliranje i simulacijski modeli mogu koristiti za predviđanje optimalnih uvjeta miješanja, što je ključno za održavanje homogenosti i učinkovitosti reakcija na većim skalama. Također, razmotrit ćemo strategije za analizu i minimizaciju rizika povezanih s procesom uvećanja, uključujući termalne i reaktivne rizike, te kako digitalne tehnologije mogu pružiti dublji uvid u dinamiku procesa i potencijalne sigurnosne prijetnje. Diskusija će uključiti i praktične primjere iz industrije koji pokazuju kako integracija AI alata i inženjerskih principa vodi do uspješnijeg i sigurnijeg procesa uvećanja proizvodnje API-a, usklađujući se s regulatornim standardima i industrijskim očekivanjima.

# Principima zelene kemije i metodologijom kemijskog inženjerstva do lijeka poboljšanih svojstava

Krunoslav Žižek

*Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Trg Marka Marulića 19,  
Zagreb, Hrvatska*

[kzizek@fkit.unizg.hr](mailto:kzizek@fkit.unizg.hr)

Danas, farmaceutska industrija susreće se s mnogim izazovima. U sintezi djelatnih tvari te formulaciji lijekova koriste se velike količine toksičnih otapala. Zbog zdravstvenog, ekološkog i ekonomskog aspekta, prate se veliki napor u reducirajući njihove primjene te snažni apeli za primjenu sigurnijih – zelenih otapala. Dodatno, farmaceutska industrija okrenuta je razvoju i pripravi novih, drugačijih, efikasnijih i kvalitetnijih dozirnih oblika za oralnu apsorpciju već postojećih djelatnih tvari. Većina novo-sintetiziranih djelatnih tvari su slabe topljivosti u intestinalnim fluidima, što rezultira i niskom bioraspoloživosti, odnosno neadekvatnim farmakoterapijskim učinkom lijeka.

Ovo predavanje otkriva našu viziju primjene principa zelene kemije i metodologije kemijskog inženjerstva u dizajnu i pripravi efikasnijih lijekova prilagođenih pacijentima i boljih ciljanih primjenskih svojstava. Prikazuje se interdisciplinarnost istraživanja, primjena različitih pristupa u poboljšanju gastrointestinalne apsorpcije dviju specifičnih djelatnih tvari te formulacija mono jediničnih i više jediničnih dozirnih oblika za oralnu dostavu lijeka. Na rezultatima čitavog niza istraživanja studentima će se prezentirati metodologija i kompleksnost istraživanja u postizanju ciljanog profila oslobođanja djelatne tvari. Cilj ovog predavanja je da studenti spoznaju da dizajn i formulacija lijekova nužno podrazumijeva primjenu mnogih znanja i da ista nije provediva bez kemijskog inženjerstva. Studenti dodatno poimaju da je zadaća suvremenog kemijskog inženjera djelovati u smjeru održivog razvoja vodeći se principima zelene kemije.

## **POSTERSKA IZLAGANJA**

## Sinteza i karakterizacija mezoporozne slike različitih veličina pora za imobilizaciju enzima

Dora Hećimović<sup>1</sup>, Filip Mikuličić<sup>1</sup>, Karla Stražičić<sup>1</sup>, Dino Skendrović<sup>1</sup>, Ana Vrsalović

Presečki<sup>1</sup>

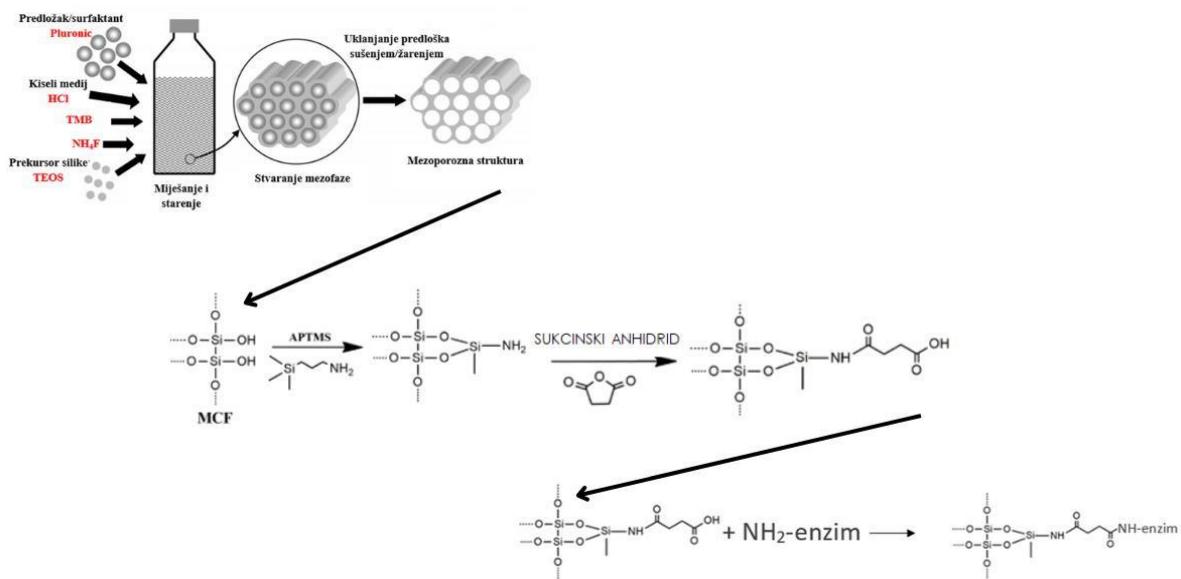
<sup>1</sup>*Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Marulićev trg 19,*

*Zagreb, Hrvatska*

[dhecimovi@fkit.hr](mailto:dhecimovi@fkit.hr)

Imobilizacija enzima predstavlja ključan postupak u proizvodnji heterogenih biokatalizatora. Enzim se veže na čvrsti i stabilni nosač, prelazeći iz topivog u netopivi oblik. Enzim 2-deoksiribosa-5-fosfat aldolaza (DERA) je enzim koji ima specifični afinitet aldolnih reakcija, zbog čega se koristi za sintezu različitih biokemijskih spojeva kao što su statini i drugi aktivni farmaceutski spojevi. DERA je u postupku sinteze statina inaktivirana supstratom i produktom što predstavlja problem pri provođenju reakcije. Jedan od načina na koji se to može riješiti je imobilizacija enzima na čvrstu podlogu pri čemu je moguće poboljšati stabilnost enzima bez značajnog utjecaja na njegovu aktivnost. Mezoporozna silika je pogodan nosač zbog svoje velike specifične površine, uske raspodjele veličine pora te kemijske i toplinske stabilnosti. Metode koje se koriste za imobilizaciju enzima su kovalentno vezivanje enzima na nosač, fizikalna adsorpcija, imobilizacija enzima umrežavanjem i zarobljavanje enzima.

U ovom radu sintetizirana je mezoporozna silika s tri različite veličine pora. Čestice su funkcionalizirane pomoću (3-aminopropil)trimetoksilana (APTMS) i potom aktivirane anhidridom jantarne kiseline. Kako bi se potvrdila uspješnost sinteze i funkcionalizacije napravljene su karakterizacije na sljedećim uređajima; Skenirajući elektronski mikroskop (SEM), infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (FTIR) i Brunauer-Emmett-Teller (BET) fiziosorpcija. Enzim je zatim imobiliziran kovalentnim vezanjem na nosioc te su ispitani parametri stabilnosti, očuvane aktivnosti i iskorištenja imobiliziranog enzima za svaku vrstu sintetizirane slike.



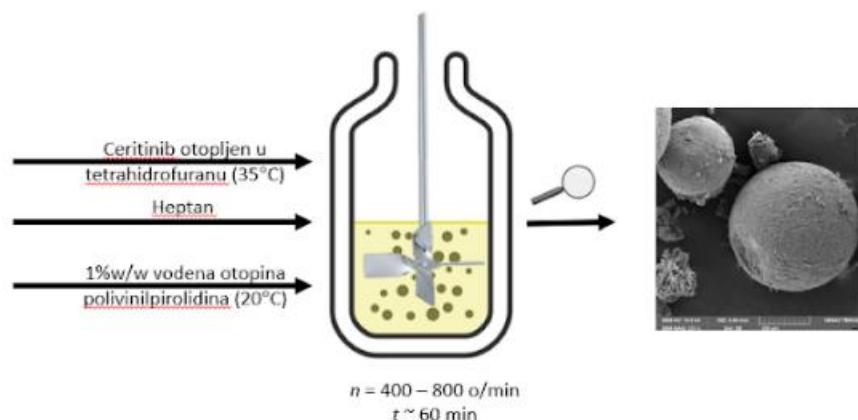
Slika 1. Ilustracija tijeka sinteze, funkcionalizacije i aktivacije čestica mezoporozne silike te imobilizacije enzima

## Odabir sustava i procesnih uvjeta za provedbu sferične kristalizacije ceritiniba

Mirta Sabol, Lana Crnac, Juraj Vuić, Martina Ćurić, Ivan Vučić, Iva Zokić, Jasna Prlić  
Kardum

Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 19, HR –  
10000 Zagreb  
[msabol@fkit.hr](mailto:msabol@fkit.hr)

Sferična kristalizacija inovativna je metoda razvijena s ciljem unaprjeđenja procesa koji slijede nakon kristalizacije. Metoda omogućuje izravno stvaranje sferičnih kristala djelatne tvari, što rezultira smanjenjem broja koraka u daljnjoj formulaciji lijeka. Rezultat sferične kristalizacije su čestice većih dimenzija i uske raspodjele veličina čestica. Procesni parametri kojima se može utjecati na svojstva dobivenih kristala su: sustav otapala, vrsta i količina aditiva, vrsta i brzina vrtnje miješala te temperatura pri kojoj se provodi proces [1, 2]. U ovom radu su ispitani utjecaji sustava otapala, aditiva, vrste i brzine vrtnje miješala prilikom provedbe sferične kristalizacije ceritiniba, djelatne tvari koja se koristi u svrhu liječenja raka pluća. Provedene su tri metode sferične kristalizacije: sferična aglomeracija, kvazi – emulzijska difuzija otapala i kombinacija navedenih metoda. Iz eksperimentalnih je rezultata vidljivo da su kristali dobiveni metodom kvazi-emulzijske difuzije otapala veći od onih dobivenih sferičnom aglomeracijom. Također, povećanjem udjela polivinilpirolidona u vodi dolazi do nastanka manje količine sferičnih kristala većih dimenzija. Mikrografije kristala ukazuju na to da su najpravilnije sfere dobivene kombinacijom tehnika uz tetrahidrofuran kao otapalo, vodu kao antiotapalo, heptan kao kapljevinu za premoštenje te uz dodatak 1% w/w polivinilpirolidona. Preliminarnim ispitivanjem utjecaja vrste i brzine vrtnje miješala utvrđeno je da je najuža raspodjela veličina čestica dobivena primjenom spiralnog propellerskog miješala koje uzrokuje miješani tok u reaktoru. Daljnja optimizacija i određivanje procesnih uvjeta provodi se pomoću programa *Design Expert*, s ciljem uvećanja procesa šaržne sferične kristalizacije.



Slika 1: shematski prikaz procesa sferične kristalizacije ceritiniba.

### Literatura

- [1] M. Maghsoudi, Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2 (2012) 253–257
- [2] S. K. Putta et al., Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 8 (2016) 611-623

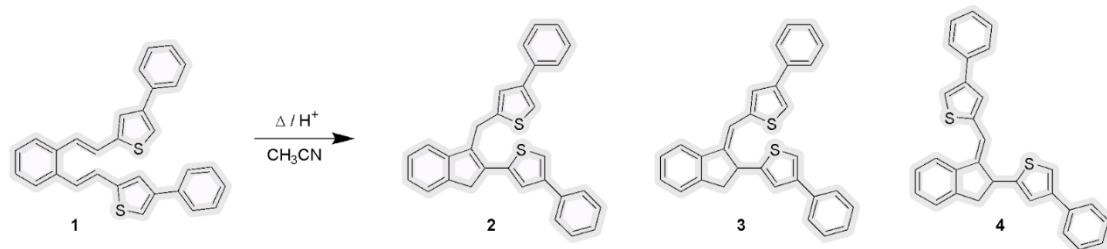
## Sinteza i antibakterijska aktivnost novih derivata tiofena

Laura Čavec, Vilma Lovrinčević, Dragana Vuk, Marija Vuković Domanovac,

*Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Trg Marka Marulića 19,  
Zagreb, Hrvatska*

lcavec@fkit.hr

Posljednjih nekoliko desetljeća ljudska populacija sve više je izložena zaraznim bolestima koje predstavljaju velike izazove za čovječanstvo. Zlouporaba te pretjerana uporaba antibiotika dovela je do stvaranja otpornih bakterijskih patogena na njihovo djelovanje. Otpornost na antibiotike počinje predstavljati veliki globalni zdravstveni problem, koji postaje sve veći uzrok smrtnih slučajeva, posebno u nerazvijenim zemljama. Pojava ovog fenomena dovela je do brojnih problema, kao što su ponovna pojava prethodno kontroliranih bolesti, pojava neizlječivih infekcija što rezultira dugotrajnim bolestima, povećanjem troškova liječenja te povećane stope smrtnosti.[1] Sve više istraživanja odnosi se na otkrivanju i sintezi novih bioaktivnih molekula, koje bi potencijalno mogle pokazivati antimikrobnu djelovanje [2], pri čemu posljednjih godina heterociklički spojevi počinju sve više biti tema znanstvenih istraživanja. Zbog svoje strukture koja je podložna modifikacijama, heterociklički spojevi imaju mnogo prednosti i mogućnosti djelovanja. Jedna od važnijih karakteristika heterocikličkih spojeva je i selektivnost koja im omogućuje djelovanje na ciljane bakterijske stanice te izbjegavanje rizika od štetnog djelovanja na ljudske stanice. Stoga je sinteza novih heterocikličkih spojeva važno područje u istraživanju medicinske kemije i razvoju lijekova[1]. U okviru studije provedena je sinteza i karakterizacija nekoliko novih tiofenskih derivata. Odabranim sustavima ispitana je antibakterijska aktivnost na dvije bakterijske kulture, gram-negativnu *Pseudomonas aeruginosa* i gram-pozitivnu *Bacillus subtilis*. Oba spoja pokazala su potencijalnu antibakterijsku aktivnost.[2]



Slika 1: Sinteza spojeva 2-4.

## Literatura

- [1] B.G. Shivaji, A. J. Kasabe; Journal of Pharmaceutical Negative Results (2021), 12 (1), 98-102.
- [2] J. Hasan,T.T.Tok, X.S.Noundou; Journal of the Turkish Chemical Society Section A Chemistry(2020), 7(2), 481-488.
- [3] H. Bayrak, A.Demirbas, N.Demirbas; European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 4362–4366.

## Sinteza i biološka aktivnost amidino-supstituiranih benzamide N-Metilbenzimidazola

Viktoria Ravlić<sup>1</sup>, Anja Beč<sup>1</sup>, Dirk Daelemans<sup>2</sup>, Leentje Persoons<sup>2</sup>, Mihailo Banjanac<sup>3</sup>,  
Vedrana Radovanović<sup>3</sup>, Marijana Hranjec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 19, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>KU Leuven, Odjel za mikrobiologiju, imunologiju i transplantaciju, Institut Rega, Leuven,

Belgija <sup>3</sup>Farmakologija *in vitro*, Selvita Ltd., Prilaz baruna Filipovića 29, HR-10000 Zagreb,  
Hrvatska

[vrvavlic@fkit.unizg.hr](mailto:vrvavlic@fkit.unizg.hr)

Amidi predstavljaju jednu od najvažnijih grupa spojeva u organskoj kemiji jer su od velike važnosti za biološke organizme. Mnogi spojevi koji su ključni za opstanak života sadrže amidnu vezu u svojoj strukturi, poput proteina, enzima, vitamina, hormona, antitijela, neurotransmitera.[1] Osim prirodnih spojeva, amidi su visoko zastupljeni u farmaceutskoj industriji, kao i benzimidazoli, heterociklički spojevi izuzetne stabilnosti, te su sastavni dio brojnih lijekova poput antihelmintika, antivirotika, antiparazitika, antifungalnih sredstava, analgetika i antitumorskih lijekova. Amidinski supstituenti na kraju molekule značajno doprinose interakciji s biološkim makromolekulama i time doprinose biološkoj stabilnosti kompleksa zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza i/ili elektrostatskih interakcija.[2] Ovaj rad predstavlja sintezu, strukturnu karakterizaciju i biološku evaluaciju novih benzamida *N*-supstituiranih benzimidazola s različitim brojem metoksi skupina smještenih na fenilni prsten. Ciljni 2-benzimidazolil-supstituirani benzamidi priređeni su kondenzacijom 2-amino-*N*-metilbenzimidazola s odgovarajućim karboksilnim kiselinama nakon čega je uslijedila Pinnerova reakcija. Strukture priređenih spojeva potvrđene su NMR spektroskopijom. Svi priređeni spojevi testirani su na antiproliferativnu i antibakterijsku aktivnost *in vitro*.

### Literatura

- [1] M. Cindrić, S. Jambon, A. Harej, S. Depauw, M. H. David-Cordonnier, S. Kraljević Pavelić, G. Karminski-Zamola, M. Hranjec, *Eur. J. Med. Chem.* 136 (2017) 468–479.
- [2] M. Hranjec, I. Piantanida, M. Kralj, L. Šuman, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 4899–4910.

## Sinteza i antiproliferativna aktivnost novih C6-supstituiranih derivata purin-izoksazola i njihovih Re(I) trikarbonilnih kompleksa

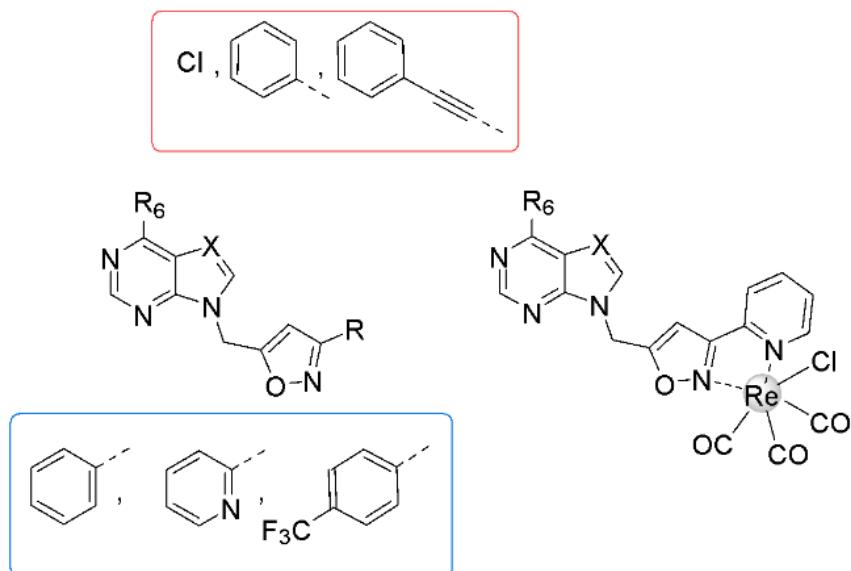
Marina Ter<sup>1</sup>, Leon Sačer<sup>1</sup>, Martina Piškor<sup>1</sup>, Leentje Persoons<sup>2</sup>, Dirk Daelemans<sup>2</sup>, Silvana Raić-Malić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Marulićev trg 20, 10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>KU Leuven Odjel za mikrobiologiju, imunologiju i transplantaciju, Laboratorij za virologiju i kemoterapiju, Institut Rega, Leuven, Belgija

[mter@fkit.unizg.hr](mailto:mter@fkit.unizg.hr)

Stanice raka potiču *de novo* biosintezu purina, temeljnih građevnih jedinica nukleinskih kiselina, kao strategiju za uspješan rast i proliferaciju. Prema tome, korištenje purinskih analoga pri sintezi antitumorskih spojeva predstavlja bitnu farmakološku strategiju. Iako se svi analozi sastoje od bicikličke purinske jezgre, već mala strukturalna modifikacija molekule dovodi do razlike u biološkoj aktivnosti te omogućava da ovi spojevi služe kao terapeutici protiv različitih bolesti [1]. U našim prethodnim istraživanjima utvrđeno je da derivat 6-klor-7-deazapurina ima izražen inhibicijski učinak protiv HeLa staničnih linija ( $IC_{50} = 0.98 \mu M$ ) i CFPAC-1 staničnih linija ( $IC_{50} = 0.79 \mu M$ ). Isto tako, benzimidazol supstituiran s 1-(*p*-klorfenil)-1,2,3-triazolnom funkcijском skupinom, pokazao je najizraženiji i visoko selektivni inhibitorski učinak u nanomolarnom rasponu protiv A549 stanica raka pluća [2, 3]. Osim toga, naši rezultati pokazuju da Re(I) trikarbonilni kompleksi imaju značajan antiproliferativni učinak na stanice raka debelog crijeva, posebno CT26 i HT29 [4]. Sukladno rezultatima koje smo prethodno objavili, a koji se odnose na sintezu biološki aktivnih purinskih bioizostera i njihovih Re(I) trikarbonilnih kompleksa te na biološki potencijal ovih heterocikličkih spojeva koji sadrže dušik, ovdje predstavljamo dizajn, sintezu, antiproliferativno djelovanje i spektroskopsku karakterizaciju purin-izoksazol hibrida i njihovih Re(I) kompleksa.



Slika 1: Sintetizirani purin-izoksazol hibridi i njihovi Re(I) kompleksi.

## Literatura

- [1] E. Bilget Guven *et al.*, *RSC Med. Chem.* 14 (2023.) 2658–2676.
- [2] A. Bistrović *et al.*, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 33 (2018.) 271–285.
- [3] A. Bistrović *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 18 (2017.) 2292-2212.
- [4] S. Jakopec *et al.*, *Dalton Trans.* 52 (2023.) 9482–9498.

## Sustainable drug formulation for more efficient healthcare

Paola Grobenski, Melani Adamić-Golić, Paola Klonkay, Katarina Sokač, Krunoslav Žižek

*University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology, Marulićev trg 19,*

*Zagreb, Croatia*

[pgrobensk@fkit.unizg.hr](mailto:pgrobensk@fkit.unizg.hr)

The pharmaceutical industry is facing numerous challenges nowadays, such as the use of toxic solvents, their disposal, and the synthesis of drugs, mainly suffering from poor solubility. Poor aqueous solubility results in a low and slow oral absorption of drug thus leading to low bioavailability and reduced pharmacotherapeutic efficacy of drug<sup>1</sup>. Such drugs necessarily follow formulation stage to improve its properties. The objective of this specific study was to improve the properties of dasatinib (DAS), an anticancer drug suffering from poor solubility using solvent-free method following the principles of green chemistry<sup>2</sup>.

Solid dispersions of DAS in a hydrophilic polyvinylpyrrolidone (PVP) were prepared mechanochemically in a planetary ball mill. The obtained dispersions were characterized using differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction, and Fourier-transform infrared spectroscopy. The results of the thermal analysis indicated an increase in the thermal stability and a notable reduction in the crystallinity of DAS in solid dispersions. Spectroscopic analysis did not reveal any potential interactions between drug and polymer. The provided analysis revealed optimal process conditions for successful mechanochemical preparation of DAS dispersions. The tablets were prepared with: the initial drug, mechanochemically treated drug, solid dispersions, and physical mixtures of the drug and polymer. Tablets were tested on mass uniformity, hardness, tablet disintegration, and the drug content in tablets. The release profiles of drug were determined by in vitro dissolution tests, indicating that mechanochemical treatment improves DAS release. Tablets containing a polymeric carrier showed a slower and controlled release of this specific drug, potentially achieving a continuous pharmacotherapeutic effect. Mechanochemical activation resulted in a drug with improved properties.

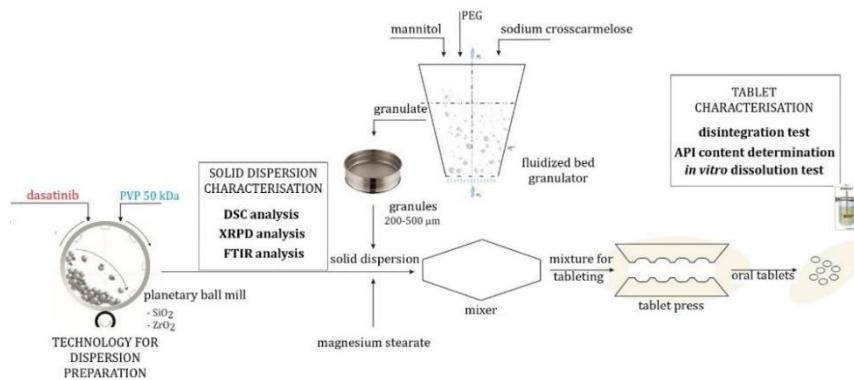


Figure 1: Research methodology

## Literatura

- [1] K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K.Savjani, *ISRN Pharm.* (2012) ID 195727
- [2] B. A. De Marco, *Saudi Pharm. Journal* (2018) str 27.

## Uklanjanje diklofenaka iz otpadnih voda

Karla Radak,<sup>1</sup> Lea Raos,<sup>1</sup> Monika Šabić Runjavec,<sup>1</sup> Marija Vuković Domanovac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb*

[kradak@fkit.unizg.hr](mailto:kradak@fkit.unizg.hr)

Diklofenak (eng. *diclofenac, DCF*) popularan je nesteriodni analgetik, protuupalni lijek i antispetik koji lako ulazi u hranidbeni lanac [1]. Povećana potrošnja DFC-a, njegovo nepravilno zbrinjavanje kao i niska učinkovitost uklanjanja u postrojenjima za obradu otpadnih voda dovode do njegove prisutnosti u različitim sastavnicama okoliša, posebice vodenim resursima. DCF može biti toksičan za neke organizme ovisno o svojoj koncentraciji. Kako bi se smanjila prisutnost navedenog farmaceutika u otpadnoj vodi koriste se mnoge tehnike, među kojima se ističu napredne oksidacijske tehnologije, membranska filtracija te adsorpcija [2]. Od navedenih tehnika, adsorpcija se smatra potencijalno učinkovitom i ekonomičnom tehnikom obrade koji zahtjeva relativno nizak unos energije.



Slika 1: Prikaz izljeva otpadne vode

## Literatura

- [1] I. Y. López-Pacheco, A. Silva-Núñez, C. Salinas-Salazar, A. Arévalo-Gallegos, L. A. Lizarazo-Holguin, D. Barceló, H. M.N. Iqbal, R. Parra-Saldívar, Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects, *Science of The Total Environment* (2019) 1068-1088
- [2] I. Alessandretti, C. Vinicius Toniciolli Rigueto, M. Torres Nazari, M. Rossetto, A. Dettmer, Removal of diclofenac from wastewater: A comprehensive review of detection, characteristics and tertiary treatment techniques, *Journal of Environmental Chemical Engineering* (2021) 106743

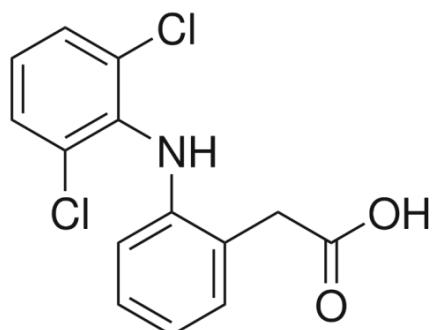
## Diklofenak kao onečišćujuća tvar u vodi

Lea Raos,<sup>1</sup> Karla Radak,<sup>1</sup> Monika Šabić Runjavec,<sup>1</sup> Marija Vuković Domanovac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb

[lraos@fkit.hr](mailto:lraos@fkit.hr)

Farmaceutski proizvodi ozbiljan su izvor onečišćenja u okolišu, s obzirom na njihovu masovnu proizvodnju i uporabu u svrhu liječenja i prevencije bolesti. Diklofenak, kao jedan od tih spojeva, pokazuje visoku topljivost u metanolu i etanolu, ali i sposobnost akumulacije u tkivima vodenih organizama [1]. Njegova prisutnost u vodama može dovesti do promjena u ekosustavu, uključujući smanjenje brojnosti određenih vrsta i poremećaj mikrobioloških zajednica. Prisutnost diklofenaka u vodama, uključujući pitku vodu, izaziva opravdanu zabrinutost zbog mogućih negativnih učinaka na ljudi. [2]. Stoga je važno ulagati u nove tehnologije za detekciju i uklanjanje diklofenaka iz okoliša kako bi se zaštitio okoliš, ekosustav i zdravlje ljudi.



Slika 1: struktura diklofenaka

### Literatura

- [1] Häder, Donat-P, Banaszak AT, Villafaña VE, Narvarte MA, González RA, Helbling EW, Anthropogenic pollution of aquatic ecosystems: Emerging problems with global implications, The Science of the total environment, 713 (2020) 136586.
- [2] Checa Artos, Miriam & Sosa, Daynet & Ruiz-Barzola, Omar & Barcos-Arias, Milton Presencia de productos farmacéuticos en el agua y su impacto en el ambiente, 6 (2021) 1618-1627

# Sinteza ferocenskih saharida s d-glukoznom i *N*-acetil-d-glukozaminskom domenom

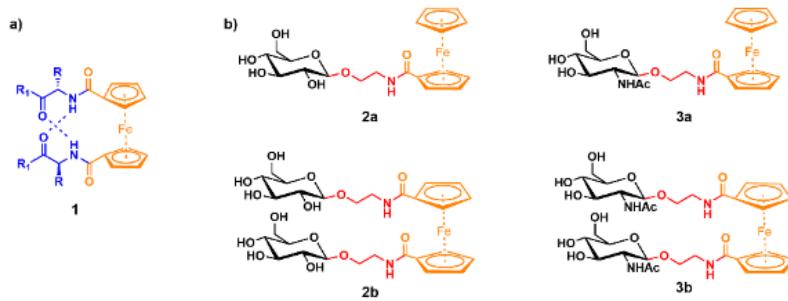
Franko Pahović,<sup>1</sup> Srećko I. Kirin,<sup>2</sup> Đani Škalamera<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Horvatovac  
102a, 10000 Zagreb, Hrvatska*

<sup>2</sup> *Institut Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala, Laboratorij za kemiju čvrstog stanja i  
kompleksnih spojeva, Bijenička Cesta 54, 10000 Zagreb, Hrvatska*

Email: [fpahovic@chem.pmf.hr](mailto:fpahovic@chem.pmf.hr)

Među organometalnim spojevima koji sadrže ferocensku jezgru, ferocensi peptidi su daleko najzanimljivija klasa. Ova vrsta spojeva ističe se helikalnom kiralnošću. Ova vrsta optičke aktivnosti uzrokovana je stabilizacijom rotamera zbog prisutnosti intramolekulskih vodikovih veza između peptidnih lanaca vezanih na oba ciklopentadienilna prstena (slika 1a). [1] Ferocen je idealan model za enantioselektivne katalizatore zbog odgovarajuće udaljenosti između ciklopentadienilnih prstenova i potencijala induciranja helikalne kiralnosti. [2,3] Do danas u literaturi nisu opisani analozi ferocenskih peptida u kojima se supramolekulske interakcije ostvaruju između saharidnih jedinica umjesto između peptidnih lanaca. Budući da su šećeri spojevi s dobro definiranom kiralnošću i imaju mnogo polarnih hidroksilnih skupina koje mogu biti i donori i akceptorji vodikove veze, postoji mogućnost da se kiralnost također prenese na ferocensku jedinicu kroz nevezne interakcije. U ovom istraživanju provedena je sinteza mono i disupstituiranih konjugata d-glukoze i *N*-acetil-d-glukozamina korištenjem ferocen monokarboksilne kiseline i ferocen 1,1'-dikarboksilne kiseline (Slika 1b). Između ferocena i šećerne komponente molekule uvedena je etilenska poveznica kako bi se osigurala fleksibilnost cijele strukture i time omogućilo stvaranje jačih vodikovih veza između šećernih prstenova. Kako bi se sintetizirali derivati d-glukoze, peracetilirana d-glukoza je glikozilirana izravnom metodom korištenjem 2-bromoetanol-a kao glikozil-akceptora. U slučaju *N*-acetil-d-glukozaminskog konjugata, sinteza je provedena glikozilacijom odgovarajućeg oksazolinskog međuproducta s 2-bromoetanolom. Kako bi se omogućila kondenzacija s ferocen (di)karboksilnom kiselom, dobiveni bromidi su supstituirani s azidom, koji je zatim reduciran u amin.



Slika 1. a) Prikaz vodikovih veza u ferocenskom peptidu. b) Ferocensi konjugati d-glukoze i *N*-acetil-d-glukozamina

## Literatura

- [1] S. I. Kirin, H.B. Kraatz, N. Metzler-Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **35** (2006) 348–354.
- [2] N. Pantalon Juraj, S. I. Kirin, *Coord. Chem. Rev.* **445** (2021) 214051.
- [3] J. F. Scholtes, O. Trapp, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **58** (2019) 6306–6310.

### ***Završna riječ predsjednice Studentske Sekcije HDKI-ja***

Poštovani sudionici,

zahvaljujem Vam se na sudjelovanju na ovom inspirativnom kongresu. Također, poštovanim predavačima, panelistima, stručnom žiriju te sponzorima, najiskrenije hvala svakome od Vas za nevjerljatan doprinos koji ste pružili našem kongresu.

Vaša stručnost, angažman i entuzijazam bili su ključni faktori u ostvarivanju ovog izvanrednog događaja.

Hvala Vam još jednom na neumornom radu i predanosti te se radujem budućim prilikama za zajednički rad.

Lea Raos

## SPONZORI



FKIT MCMXIX





## OPG KOLARIĆ

## DONATORI



**PLITVIČKA  
JEZERA**

Nacionalni park  
National Park



**PAKLENICA**

Nacionalni park  
National Park





Izdavač:  
Hrvatsko društvo kemijskih  
inženjera i tehnologa (HDKI)  
2024.  
ISBN: 978-953-6894-87-1