

**37. KONFERENCE
SYNTÉZA A ANALÝZA LÉČIV BRNO 2008**

37th CONFERENCE DRUG SYNTHESIS AND ANALYSIS 2008

Záštitu nad konferencí konanou při příležitosti oslav **90. výročí** vzniku VFU převzal:

The conference is organized under the auspices of

**Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc.,
Rector of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno**

**Doc. RNDr. Milan Žemlička, CSc.,
Dean of the Faculty of Pharmacy
University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno**



NOVÉ TRENDY A SMĚRY VE VÝZKUMU A VÝVOJI LÉČIV

**NEW TRENDS AND WAYS IN THE RESEARCH
AND DEVELOPMENT OF DRUGS**

37th CONFERENCE DRUG SYNTHESIS AND ANALYSIS 2008

held in the year of the 90th anniversary of the establishment of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno

The University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences is celebrating this year the 90th anniversary of its establishment on December 12 1918. The university has gone through many changes, resulting in the creation of recent educational, scientific, research and specialized institution with high national and international recognition within Czech as well as European universities. On December 12, 1918, a few weeks after Czechoslovakia was established, the National Assembly passed a law (76/1918 capitulary and statute roll) on the establishment of the Czechoslovak State College of Veterinary Medicine in Brno. The decision was made for it to be located in Brno. The first rector of the College of Veterinary Medicine in Brno was professor and physiologist doctor and veterinarian Edward Babák. He was elected on October 20, 1919. The Ceremonial beginning of education commenced on November 17, 1919 with the first lectures. Successors of professor Babák followed in his footsteps and improved the academic level of the college activities. Many changes have taken place since November 17, 1989 which have led to further development of the university. On July 4, 1990 there were two faculties established – the faculty of Veterinary Medicine and the Faculty of Veterinary Hygiene and Ecology. This prompted the idea of forming a multi-faculty college. In January 1991 the representatives of pharmaceutical specialists called on the College of Veterinary Medicine in Brno to establish the Faculty of Pharmacy. Shortly thereafter, on March 8th, the Academic Senate approved the act and on April 29th the first dean of the Faculty of Pharmacy, professor Smečka, was elected. Along with all these structural changes, the college considered changing its name as well. The act of approval was made into law in 1994 -- statute 192/1994. Since this time the college has presented itself as the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno. In the last 18 years the Faculty of Pharmacy has become a significant part of the university. New premises has been built, new equipment installed, organizational structure consolidated and qualified teachers assured. At present the faculty provides education of pharmacy in the pregradual study programme, however with a limited capacity leading to a much higher interest in study prevailing the number of accepted applicants. The faculty provides viva voce examinations for doctorates and PhD study programmes. Participation at scientific, research and other creative areas within the pharmaceutical field make for an integral part of its activities, including a growing number of publications in highly recognized journals and magazines. Subject specialized activities are conducted in the faculty pharmacy. In 2007 the teaching programmes of the Faculty of Pharmacy were validated by the European Union directive No.2005/36/EC on the validation of professional qualifications. The Faculty of Pharmacy can thus celebrate the 90th anniversary of the establishment of the university as its integral part. Conferences at the faculties provide opportunities not only to celebrate this important anniversary but also to share the latest scientific findings. The Faculty of Pharmacy plays host to the Medicinal drug Synthesis and Analysis Conference. The organization of such an event highlights the ability of the faculty to hold important scientific meetings both from an organisational and social point of view. This year will be the 37th anniversary of the conference and I would like to take this opportunity to express my gratitude to all those who initiated its set-up, the organisers and all those who supported them. I would like to thank them all for their effort, enthusiasm and devotion. I would also like to express my support to all the participants-university teachers, researchers, students, pharmacists and other professionals - in gaining new knowledge, information and incentives for their further pedagogical, scientific, research and other medicinal drug-focused endeavours. I wish for the conference to run smoothly and continue in further years to be able to celebrate in 2018 the 100th anniversary of the establishment of the university and 47th anniversary of Medicinal drug Synthesis and Analysis Conference.

*Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc.
rector VFU Brno*

Dear colleagues,

it is a great pleasure for me to welcome you on behalf of the Organizing Committee on the 37th Drug Synthesis and Analysis conference, taking place in the beautiful settings of the Brno Reservoir. This year's conference is marked by the 90th anniversary of the founding of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno and is organized under the auspices of Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc., Rector of the University. This traditional gathering of experts in the area of pharmaceutical research is one of the important events organized by the Czech and Slovak Pharmaceutical Society. We aim to increase the benefit and publicity of the event by inviting guests from abroad. We believe that this way we can create a platform for discussing scientific research work and establishing professional contacts. The main motto of this gathering is „ New Trends and Ways in the Research and Development of Drugs“. We are positive that the scope of the conference will accomplish this aim and will bring the latest knowledge in the area of pharmaceutical research at Universities and other places of research. Dear colleagues, we did our best to choose the setting and create an atmosphere beneficial for the exchange of experience and obtaining new knowledge on drug research, establishing new contacts and finding inspiration for following scientific work.

*Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.
Chairman of the Organizing Committee*

**Konference Syntéza a analýza léčiv
v roce 90. výročí založení
Veterinární a farmaceutické univerzity Brno**

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno v letošním roce 2008 oslavuje 90 let od svého založení 12. prosince 1918. Univerzita prošla mnoha změnami, které ji zformovaly do dnešní vzdělávací, vědecko – výzkumné a odborné univerzitní instituce, která disponuje výrazným národním i mezinárodním kreditem v současném českém i evropském univerzitním vzdělávacím systému.

Dne 12. prosince 1918, tj. několik týdnů po vzniku samostatné republiky, přijalo Národní shromáždění na své druhé pracovní schůzi zákon č. 76/1918 Sb.z. a n., o zřízení československé státní Vysoké školy zvěrolékařské v Brně. Bylo rozhodnuto umístit novou vysokou školu v Brně v Králově poli. Prvním rektorem Vysoké školy zvěrolékařské v Brně byl zvolen 20. října 1919 fyziolog prof. MUDr. et MVDr. Edward Babák. Slavnostní zahájení výuky se odehrálo dne 11. listopadu. Vlastní výuka byla zahájena 17. listopadu 1919 prvními přednáškami. Nástupci prof. Babáka pokračovali v intencích působení svého předchůdce a zvyšovali akademickou úroveň činnosti vysoké školy a snažili se dosáhnout zlepšení v přizpůsobování areálu vysokoškolskému vzdělávání. Po 17. listopadu 1989 došlo tak jako na jiných vysokých školách ke změnám, které otevřely vysokou školu dalšímu rozvoji. 4. července 1990 byly na základě dvou studijních oborů zřízeny Fakulta (všeobecného) veterinárního lékařství a Fakulta veterinární hygieny a ekologie. To otevřelo prostor pro úvahy o zřízení vícefakultní vysoké školy. Proto když se v lednu 1991 obrátili zástupci farmaceutické veřejnosti na Vysokou školu veterinární v Brně s žádostí o založení Farmaceutické fakulty, schválil již 8. března 1991 Akademický senát Vysoké školy veterinární zřízení Farmaceutické fakulty s činností od akademického roku 1991/1992. 29. dubna 1991 byl zvolen první děkan Farmaceutické fakulty prof. Smečka. V návaznosti na zřízení Farmaceutické fakulty Vysoká škola veterinární v Brně předložila návrh na změnu svého názvu Vysoká škola veterinární a farmaceutická, který byl schválen formou zákona č. 375/1992 Sb. V roce 1993 byl podán návrh na změnu názvu vysoké školy, v němž by byl zvýrazněn univerzitní charakter vysoké školy. Na základě tohoto návrhu byl zákonem č. 192/1994 Sb. název změněn na Veterinární a farmaceutická univerzita Brno.

Za uplynulých 18 let se Farmaceutická fakulta stala významnou součástí Veterinární a farmaceutické univerzity Brno. Vybudovala své prostorové zázemí, získala přístrojové vybavení, organizačně stabilizovala svoji strukturu, vytvořila personální zajištění farmaceutické výuky a výzkumu. V současnosti zabezpečuje výuku studijního programu Farmacie v pregraduálním studiu, kde zájem uchazečů mnohonásobně převyšuje možnosti fakulty. Organizuje rigorózní zkoušky k získání titulu doktor farmacie, je akreditována pro uskutečňování doktorských studijních programů. Účastní se vědecké, výzkumné a další tvůrčí činnosti v oblasti farmacie s rostoucím počtem kvalitních vědeckých publikací v uznávaných vědeckých časopisech. Uskutečňuje odbornou činnost ve fakultní lékárně. V roce 2007 bylo vzdělávání na Farmaceutické fakultě VFU Brno uznáno směrnicí Evropské unie č. 2005/36/EC, o uznávání odborných kvalifikací.

V letošním roce 2008 tak fakulta oslavuje jako významná součást univerzity 90. výročí založení univerzity. Součástí oslav je také pořádání tradičních konferencí na fakultách. Je potěšitelné, že Farmaceutická fakulta se v tomto pro univerzitu významném roce podílí na organizaci konference Syntéza a analýza léčiv. Aktivní účast na organizaci významných konferencí dokládá, že úroveň vzdělávání a výzkumu na fakultě má vysoký kredit a fakulta má kapacitu podílet se na zajištění konference také po organizační a společenské stránce. Farmaceutická fakulta tak naplňuje touto činností další své poslání akademické instituce.

V roce 2008 se při příležitosti 90. výročí založení VFU Brno uskutečňuje již 37. ročník této konference. Dlouhá historie konference věnovaná syntéze a analýze léčiv je obdivuhodná, chtěl bych proto poděkovat všem, kteří stáli při vzniku této tradice, všem organizátorům, i těm, kteří konferenci podporovali, za jejich nadšení, úsilí a obětavost, s níž učinili z této konference každoroční centrum výměny poznatků v oblasti léčiv a problematiky s nimi spojené. Účastníkům konference z řad univerzitních pracovníků, výzkumných pracovníků, státní správy, farmaceutů, dalších odborníků z oblasti analýzy a syntézy léčiv i studentům pak přeji získání nových poznatků, podnětů a dalších nových myšlenek pro jejich tvůrčí činnost ať už v oblasti pedagogické, vědecké, výzkumné, odborné, lékárenské i další spojené s léčivými. Konferenci pak přeji její úspěšný průběh a pokračování její tradice v dalších letech tak, abychom mohli v roce 2018 společně oslavit stoleté výročí založení univerzity a 47. výročí konference Syntéza a analýza léčiv.

*Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc.
rektor VFU Brno*

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte mi, abych Vás jménem organizačního výboru srdečně přivítal v Brně na 37. konferenci Syntéza a analýza léčiv, která se uskuteční v krásném a příjemném prostředí brněnské přehrady. Naše letošní konference se koná při příležitosti oslav 90. výročí založení Veterinární a farmaceutické univerzity Brno. Záštitu nad konferencí převzal rektor univerzity Prof. MVDr. Vladimír Večerek, CSc. Toto tradiční setkání odborníků z oblasti farmaceutického výzkumu, patří mezi významné odborné akce České a Slovenské farmaceutické společnosti. Potvrzuje to zájem i aktivní počet účastníků konference. Naším cílem bylo i oživení a zvýšení publicity vědeckého setkání, pozváním zahraničních hostů. Věříme, že touto cestou vytvoříme širší prostor pro vzájemnou konfrontaci a diskusi o výsledcích vědecko-výzkumné práce a navázání dalších vědeckých kontaktů. Hlavním mottem setkání pracovníků z oblasti farmaceutického výzkumu jsou: „Nové trendy a směry ve výzkumu a vývoji léčiv“. Jsme přesvědčeni, že odborná náplň konference tyto cíle splní a získáme nejnovější poznatky z oblasti vědecko-výzkumné práce univerzitních i jiných výzkumných pracovišť zabývajících se problematikou farmaceutického výzkumu. Vážení kolegové, snažili jsme se vytvořit a zabezpečit pro odborné jednání příjemné prostředí a atmosféru a tak Vám poskytnout prostor pro výměnu zkušeností, získání nových poznatků z oblasti výzkumu léčiv, realizaci nových kontaktů a tvůrčí inspiraci k další vědecko-výzkumné práci.

*Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.
předseda organizačního výboru*

PROGRAM KONFERENCE PROGRAM OF THE CONFERENCE

Pondělí 08. 09. 2008 Monday 8th September 2008

Příjezd, ubytování, registrace (10.30 - 13.30)
Arrival, accommodation, registration (10.30 - 13.30)

13.30 - 14.00 Zahájení konference
Official opening of Conference
Konferenční sál Conference Room

Předsedající: Prof. PharmDr. Ladislav Novotný, Dr.Sc.,
Chairpersons: Doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

14.00 - 14.30 Polanc S.: NEW NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS:
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

14.40 - 15.00 Novotný L.: CARCINOGENIC POTENTIAL OF STREPTOZOTOCIN

15.00 - 15.15 Světlík J.: CHEMICKÁ GENETIKA-INVENČNÍ INSTRUMENT
SCREENINGU

15.15 - 15.30 Bartošová L.: STEREOIZOMERIE A FARMAKOLOGICKÉ
ÚČINKY NOVÉ SYNTETIZOVANÝCH LÉČIV

15.30 - 16.00 Opletalová V.: NETRADIČNÍ ZDROJE NOVÝCH LÉČIV

16.00 - 16.15 Přestávka Coffee break

Předsedající: Ing. Ivan Benkovský, Ph.D.
Chairpersons: PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

16.20 - 16.50 O'Connor R.: IDENTIFICATION AND DEVELOPMENT OF
NEW ANTI-CANCER DRUG COMBINATION STRATEGIES

16.55 - 17.10 Goněk T.: SYNTÉZA A STUDIUM AGONISTŮ
 β_3 -ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ

17.10 - 17.25 Bartl T.: SYNTÉZA A BIOLOGICKÉ ÚČINKY DERIVÁTŮ
PURINU OBSAHUJÍCÍ LAKTAMOVÝ FRAGMENT

17.25 - 17.40 Farsa O.: CYKlickÉ SULFITY ODVOZENÉ OD GLYCEROLU, JEJICH VZNIK
A REAKTIVITA

17.40 - 17.50 Lukáč M.: ANTIPROTOZOÁLNÝ ÚČINOK HETEROCYKLICKÝCH DERIVÁTŮV
CETYLTRIMETYLAMONIUM-BROMIDU A MILTEFOSÍNU NA *ACANTHAMOEBA*
LUGDUNENSIS

17.50 - 18.05 Benkovský I.: VYUŽITIE MOLEKULOVÉHO MODELOVANIA PRI ŠTÚDIU RÁDIOFARMÁK

po skončení: UVÍTACÍ VEČER
se bude konat na Brněnské přehradě na lodi Veverí, odjezd v 19.15

After the lectures: WELCOME PARTY
on the Brno water reservoir by Ship name Veveri, boat fare at the 19.15

Úterý 09. 09. 2008 Tuesday 9th September 2008

registrace (8. 30 - 11. 00) registration (8. 30 - 11. 00)

Předsedající: Doc. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.,
Chairpersons: Doc. RNDr. Jiří Pazourek, Ph.D.

8.30 - 9.00 Oleksyn J. B.: CRYSTAL STRUCTURE ANALYSIS AS A TOOL IN DRUG INVESTIGATIONS AND DESIGN

9.05 - 9.25 Král V.: CÍLENÝ TRANSPORT LEČIV S VYUŽITÍM NANOTECHNOLOGIÍ

9.25 - 9. 45 Pazourek J.: A RAPID HPLC-METHOD FOR ANTIOXIDANT PROFILING ASSAY: OPTIMIZATION BY ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS AND APPLICATION TO PLANT EXTRACTS

9.45 - 10.00 Nemeček P.: PREDIKCIA BIOLOGICKEJ AKTIVITY N-BENZYL-SALICYLAMIDOV POMOCOUM UMELÝCH NEURÓNOVÝCH SIETÍ

10.00 - 10.10 Stašková P.: HPLC SEPARACE ENANTIOMERNÍCH SLOUČENIN

10.10 - 10.20 Vinšová J.: NEČEKANÝ PŘESMYK SALICYLANILIDOVÝCH ESTERŮ AMINOKYSELIN – VYSVĚTLENÍ MECHANISMU

10.20 - 10.35 Roh J.: REGIOSELEKTIVNÍ JEDNOKROKOVÁ SYNTÉZA 2-VINYL-5-ARYLTETRAZOLŮ

10.35 - 11.00 Přestávka Coffee break

Předsedající: Prof. Ing. Jozef Lehotay, DrSc.
Chairpersons: Mgr. Petr Chocholouš, Ph.D.

11.00 - 11.10 Chocholouš P.: SEKVENČNÍ INJEKČNÍ CHROMATOGRFIE (SIC) - NOVÝ SMĚR V PRŮTOKOVÝCH METODÁCH

11.10 - 11.20 Vítečková H.: STANOVENÍ ANTIBIOTIK V ODPADNÍCH VODÁCH

11.20 - 11.30 Hamerníková M.: HPLC STANOVENÍ NÍZKÝCH KONCENTRACÍ Δ^9 – THC

11.30 - 12.00	Lehotay J.: HPLC ŠTÚDIUM DERIVÁTOV KYSELINY FENYLKARBÁMOVEJ
12.00 - 14.00	Polední přestávka Lunch break
<i>Předsedající:</i> <i>Chairpersons:</i>	<i>Prof. RNDr. Luděk Beneš, Dr.Sc.</i> <i>Doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.</i>
14.00 - 14.30	Polansky J.: FROM DATA TO DRUGS NOVEL TRENDS IN QSAR
14.35 - 15.05	Doležal M.: VÝZKUM NOVÝCH ANTITUBERKULOTIK ODVOZENÝCH OD PYRAZINU NA FARMACEUTICKÉ FAKULTĚ V LETECH 1997–2007
15.05 - 15.25	Beneš L.: VYUŽITÍ NOVĚJI OBJEVENÝCH MECHANIZMŮ ÚČINKU U DŘÍVE ZNÁMÝCH LÉČIV V PREVENCI A KURATIVĚ, ZVLÁŠTĚ VE VZTAHU K NEURODEGENERATIVNÍM ONEMOCNĚNÍM
15.25 - 15.55	Zimčík P.: SYNTÉZA A APLIKACE NOVÝCH ZHÁŠEČŮ FLUORESCENCE POUŽITELNÝCH V DNA SONDÁCH
15.55 - 16.25	Richardson D.: DEVELOPMENT OF NOVEL ANTI-TUMOUR AGENTS BASED ON TARGETING IRON – A CRUCIAL NUTRIENT FOR DNA SYNTHESIS AND PROLIFERATION
16.30 - 16.45	Přestávka Coffee break
16.45 - 17.45	Diskuse u panelových sdělení (Salonek Špilberk) Discussion about posters (Spilberk Room)
19.30 - 23.00	S P O L E Ć E N S K Ý V E Ć E R GALA EVENING AND AFTER PARTY

Středa 10. 09. 2008 Wednesday 10th September 2008

Salonek Špilberk Spilberk Room

Předsedající: *Prof. RNDr. Daniel Grančai, CSc.,*
Chairpersons: *PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D.*

8.45 - 9. 15	Franchi D.: UNDERSTANDING SOLUBILITY OF THE MOLECULE
9.20 - 9.35	Grančai D.: OBSAHOVÉ LÁTKY <i>PHILADELPHUS CORONARIUS</i> L.
9.35 - 9.50	Šmejkal K.: IZOLACE OBSAHOVÝCH LÁTEK <i>MORUS ALBA</i>
9.50 - 10. 05	Tóth J.: <i>CYNOSBATI FRUCTUS</i> – OBSAHOVÉ LÁTKY A ÚČINKY
10.05 - 10.20	Fialová S.: ANATOMICKO-MORFOLOGICKÁ A FYTOCHEMICKÁ ANALÝZA VYBRANÝCH DRUHŮ RODU <i>MENTHA</i> L.
10.20 - 10.35	Laciková L.: FLAVONOIDY V ŠTYROCH DRUHOCH RODU <i>STAPHYLEA</i> L.

10.35 - 10.45	Zima A.: INHIBICE SUPEROXIDU PŘÍRODNÍMI LÁTKAMI ENZYMOVÉ A NEENZYMOVÉ METODY
10.45 - 11.00	Přestávka Coffee break
<i>Předsedající:</i> <i>Chairpersons:</i>	<i>Doc. RNDr. Karel Šlais, Dr.Sc.</i> <i>Ing. PharmDr. Radka Opatřilová, Ph.D.</i>
11.00 - 11.15	Šlais K.: PREPARATIVNÍ SEPARACE PROTEINŮ KONTINUÁLNÍ ISOELEKTRICKOU FOKUSACÍ V ROZBÍHAVÉM TOKU
11.15 - 11.35	Waiser K.: THIOOXO SKUPINA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA
11.35 - 11.50	Özgüven M.: THE EFFECTS OF DIFFERENT HARVESTING TIME AND DRYING METHODS ON THE YIELD AND ESSENTIAL OIL CONTENT OF <i>THYMUS EIGII</i> (M. ZOHARY ET P.H. DAVIS) JALAS
11.50 - 12.10	Opatřilová R.: DEVELOPMENT OF AN HPLC METHOD FOR ANALYSIS OF 5-FLUOROURACIL IN REAL SAMPLES IN A HOSPITAL PHARMACY DEPARTMENT
12.15	Zakončení konference Conference end

PLENÁRNÍ PŘEDNÁŠKY – PLENAR LECTURES

PL1 UNDERSTANDING SOLUBILITY OF THE MOLECULE

DIONIGIO FRANCHI

Research and Development, GlaxoSmithkline S.p.A., Via Fleming 4, 37135 Verona, Italy
dionigio.a.franchi@gsk.com

A good understanding of a baseline solubility characterization is fundamental in order to guide the selection of formulation approaches and accurately predicts improvements of API solubility and/or dissolution by both chemical (salts and prodrugs) and formulation (i.e. particle size reduction, lipid formulation and cyclodextrine complexation) approach.

Solubility of Active Pharmaceutical Ingredient (API) has always been a concern for formulators, since inadequate aqueous solubility may limit bioavailability of oral products. In recent years, number of low solubility compounds has increased within the pharmaceutical industry pipeline. This challenge has been faced by the pharmaceutical industry by improving knowledge of important physico-chemical characteristics such as solubility, ionization constant and partition coefficient.

Solubility of drugs is influenced by many variables (pH, solid state, presence of counter-ions, temperature, etc...). Even though a single point determination has some value, profiling the solubility of a compound as a function of one more of these variables often yields a wealth of information.

A data fitting approach for determination of pH solubility profile will be presented. Characterization of the solid in equilibrium with different solution media will be discussed.

Biorelevant solubilities will be also taken in consideration through the use of simulated gastro-intestinal fluids. Building on the equilibrium solubility knowledge, these data will be used in order to speculate on a theoretical *in-vivo* profile to be correlated with drug product performance.

REFERENCES

1. Baka E., Comer J. E. A., Takacs-Novak K.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 46, 335 (2008).
2. Serajuddin A. T. M.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 603 (2007).
3. Dokoumetzidis A., Macheras P.: *Int. J. Pharm.* 321, 1 (2006).
4. Mallick S., Pattnaik S., Swain K., De P. K.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33, 865 (2007).

PL2 IDENTIFICATION AND DEVELOPMENT OF NEW ANTI-CANCER DRUG COMBINATION STRATEGIES

ROBERT O'CONNOR

National Institute for Cellular Biotechnology, Dublin City University, Dublin 9, Ireland
Robert.oconnor@dcu.ie

Advanced forms of cancer are generally treated using chemotherapy drugs. Unfortunately, many tumours are intrinsically resistant or develop this characteristic over the course of treatment, ultimately leading to continued growth and/or metastasis¹. Optimal distribution and delivery of cancer drugs plays a key role in their efficacy and is very dependent on the pharmacokinetics of the agent at the cellular and whole body levels².

Cellular protein transporters belonging to the ATPase-Binding Cassette (ABC) family have a major role in the physiological transport of many pharmaceutical, particularly anti-cancer drugs³. In cancer cells, over expression of these transporters (common for many resistant cancers) can lead to reduced intracellular anti-cancer drug concentrations, abrogating the activity of these agents. However, some of these transporters, especially P-glycoprotein (P-gp, MDR-1, ABCB1), are significantly expressed in the organs of drug elimination and play an important role in the normal pharmacokinetic process of anti-cancer drug clearance, vital for terminating the acute toxicity of such agents⁴. Most small molecules are substrates for one or more of the ABC-transporters. Hence, some established pharmaceuticals may have useful dual roles in cancer pharmacology in combination with existing treatments, while others may seriously augment the toxicity and side effects of anti-cancer drugs. The complexities of this type of endeavor were illustrated, decades ago, where the ability of the cardiovascular drug, verapamil, to inhibit P-gp initially demonstrated therapeutic promise but ultimately failed to provide increased therapeutic efficacy clinically because of unfavourable pharmacological interactions in combination cancer treatment schedules⁴.

Through the use of specific cell models, we have identified that the established Non-Steroidal Anti-Inflammatory (NSAID) agent, sulindac, can inhibit the Multiple Drug Resistance (MRP-1) transporter protein (an ABC transporter related to P-gp). Our research illustrated that this effect was distinct to its anti-inflammatory action and could restore MRP-1-substrate cancer drug-sensitivity in relevant cancer cell models^{5,6}. MRP-1 is an attractive resistance target as it is commonly overexpressed in cancer but does not seem to play a major role in drug elimination.

Through clinical collaboration we have evaluated this laboratory observation in a successful phase I study^{7,8} and the findings have now led to a phase II evaluation of sulindac in combination with chemotherapy in advanced melanoma which is currently underway. Screening of other small molecule agents has illustrated how drug transporter activity can be modulated but careful laboratory evaluation of the underlying mechanism of interaction with the transporter is necessary to evaluate the likely clinical potential of such findings.

Clinical evaluation of the potential of established pharmaceuticals for combination cancer therapeutic application is an attractive drug development path as, typically, the pace of clinical translation of such regimens is much more rapid with a greatly reduced burden of pre-clinical testing required prior to early phase trials.

This work was made possible by a PRTLII cycle III award from the Irish Higher Education Authority and funding from Cancer Research Ireland (CRI 03OCO).

REFERENCES

1. Dean M., Fojo T., Bates S.: *Nat. Rev. Cancer* 5, 275 (2005).
2. Minchinton A. I., Tannock I. F.: *Nat. Rev. Cancer* 6, 583 (2006).
3. Leonessa F., Clarke R.: *Endocr. Relat. Cancer* 10, 43 (2003).
4. Fojo T., Coley H. M.: *Clin. Breast Cancer* 7, 749 (2007).
5. O'Connor R., Heenan M., Connolly L., Larkin A., Clynes M.: *Anticancer Res.* 24, 457 (2004).
6. Duffy C. P., Elliott C. J., O'Connor R. A., Heenan M. M., Coyle S., Cleary I. M., Kavanagh K., Verhaegen S., O'Loughlin C. M., NicAmhlaibh R., Clynes M.: *Eur. J. Cancer.* 34, 1250 (1998).
7. O'Connor R., O'Leary M., Ballot J., Collins C. D., Kinsella P., Mager D. E., Arnold R. D., O'Driscoll L., Larkin A., Kennedy S., Fennelly D., Clynes M., Crown J.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 59, 79 (2007).
8. O'Leary M., O'Connor R., Roy S., Ballot J., Ooi W., Fennelly D., Sheehan L., Collins C., Clynes M., Crown J.: *J. Clin. Oncol.* 22, 159S (2004).

PL3

CRYSTAL STRUCTURE ANALYSIS AS A TOOL IN DRUG INVESTIGATIONS AND DESIGN

BARBARA J. OLEKSYN

*Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, ul. R. Ingardena 3, 30-060 Kraków, Poland
oleksyn@chemia.uj.edu.pl*

Crystal structure analysis is one of the most important physico-chemical methods of solid state studies and becomes now almost inevitable stage in the course of drug investigations.

This lecture will be focused on the X-ray crystal structure analysis (XCSA), though also neutrons and electrons can be used in a similar way. In XCSA the X-ray beam is diffracted on the electrons belonging to atoms ordered in the crystal. The so-called diffraction patterns, from which the information about the directions and the intensities of the diffracted beams can be extracted, are collected with the use of special equipment called diffractometer and interpreted mathematically. The result is the three-dimensional electron density distribution from which we can read out the atom positions and, at the same time, the geometry of the molecules, the bond lengths and bond angles as well as torsion angles. Also the intermolecular interactions such as hydrogen bonds, van der Waals and π - π , dipol-dipol and others can be localised and characterised.

There are two main types of XCSA, namely the single crystal structure analysis (SCSA) and the polycrystalline or powder crystal structure analysis (PCSA). The first of them is most often used for crystal structure determination, the other is mainly employed as a method of identification, but thanks to recent development of PCSA, it may also replace SCSA in cases, when the single crystals cannot be obtained.

The following aspects of SCSA application in drug investigation will be described as the most interesting and important:

- determination of the 3D structure of drug and potential drug molecules with stress on their absolute configuration and conformational preferences as well as the ability to interact with their environment. As examples the antimalarial, anti-HIV drugs and potential drugs, as well as some reactivators of the acetylcholinesterase inhibited by phospho-organic compounds will be given;
- structure determination of protein (especially enzyme) complexes with small molecules; as examples the anticancer and some other drugs will be given.

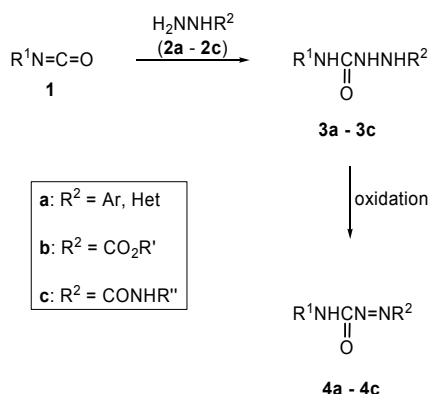
The application of both, SCSA and PCSA will be characterised in treatment of the strictly crystallographic problem of drug polymorphism; the examples of the effects of this phenomenon on solubility and availability of drugs will be given.

PL4
NEW NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS:
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

SLOVENKO POLANC

University of Ljubljana, Faculty of Chemistry and Chemical Technology, Aškerčeva 5, SI-1000 Ljubljana, Slovenia
slovenko.polanc@fkkt.uni-lj.si

We have developed several routes to various diazenes. A typical one is shown on Scheme. Thus, the addition of monosubstituted hydrazine **2** to the isocyanate **1** results in the formation of 1,4-disubstituted semicarbazide **3**. Oxidation of **3** to give **4** is usually performed with either *N*-bromo-succinimide/pyridine or ceric(IV) ammonium nitrate (CAN). The most convenient route to unsymmetrical diazene-di-carboxamide **4c** is a substitution of the alkoxy group in the diazene **4b** employing a primary amine as a nucleophile. Diazenes **4b** as well as their dialkoxy analogs are useful reagents for electrophilic amination of various aromatic compounds. In some cases, the amination process can be accompanied by a halogen migration or by further transformation of an aminated product.

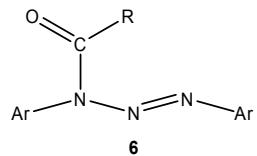
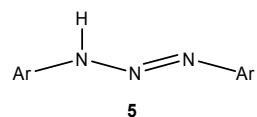


Scheme

Several diazenes of type **4a–4c** were found to possess antitumoral activity. Namely, they inhibit the growth of different tumor cell lines. Some of them also reduced the survival of drug-resistant cells, thus offering a new hope for the success in cancer therapy. In addition, most of diazenes are well recognized selective oxidants of various thiols, including natural ones. This characteristic can be crucial in controlling the ratio between monomeric and dimeric glutathione.

Furthermore, diazenedicarboxamides **4c** are effective inhibitors of D-alanine:D-alanine-ligase (isoform DdlB) from *Escherichia coli*. They also possess anti-bacterial activity, what qualifies them as a promising starting point for further development towards new antibiotics.

A simple method for the preparation of 1,3-di-



aryltriazenes **5** and the synthesis of *N*-acyl-triazenes **6** as new reagents for *N*-acylation will be presented. It is important to note that compounds **6** can serve as mild and selective agents for *N*-acylation in various solvents, including protic ones. Very recent results on antitumoral activity of selected 1,3-diaryltriazenes and their *N*-acyl analogues will also be discussed.

PL5
FROM DATA TO DRUGS – NOVEL TRENDS
IN QSAR

JAROSLAW POLANSKI

*Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9,
40-006 Katowice, Poland
polanski@us.edu.pl*

Chemistry focuses on a construction of a variety of materials of the practical importance and applications, as drugs, preservatives, flavors and so on and the point of the current strategy for the molecular production is a property oriented synthesis. In this context, molecular design is a drug development option that uses fully rational schemes for drug discovery. A drug molecule is a man-made effector designed or discovered in other way to fit the biological counterpart (receptor) and produce the required action allowing us for the manipulation of biological effects.

Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) approach is a molecular design strategy based at mapping structure to property. In principle, this should transform molecular data to drugs. Although drugs get better and better imitating natural biological effectors, the practical impact of QSAR in pharmaceutical research is still below the expectations. On the other hand, a significant development can be observed along two last decades. The method originated from the Hansch analysis based on the logP and Hammett constant evaluated towards a growing importance of a three dimensional (3D) molecular structure.

Multidimensional (m)-QSAR is a method for modeling the relationship between multidimensional molecular descriptors¹ and biological activity. The expansion of QSAR dimensionality resembles a way in which we refer to the protein structure. A sequence of amino acids defines the primary structure, a specific local geometry indicates secondary structure, overall protein shape describes the tertiary structure and the effects resulting from the interactions with another protein molecule is explained in quaternary protein structure. Thus, the 3D QSAR data refer to the molecular descriptors of the static 3D molecular representations; 4D QSAR involves multiple conformation poses of the effectors; 5D QSAR supplements this with multiple induced fit-scenarios; and 6D QSAR additionally includes with multiple solvation states.

Technically, the traditional Hansch QSAR method uses the regression method to investigate a relationship between hydrophobic parameters and/or Hammett constants (X-block data) and biological activity (dependent variable or Y). Formally, this can be achieved with a simple mathematical approach that does not need in silico computations. Although such an approach can be extended into multidimensional problem by the combination of several parameters as independent variables, usually a dimensionality of X is lower than this of Y. Instead, in m-QSAR we are to solve much more complex problem where a dimensionality of X is much higher than the di-

mensionality of Y. Robust modeling using Partial Least Squares (PLS) is a default solution in such a case.

In general, data elimination, selection or filtering are the methods that can be used for pharmacophore mapping in m-QSAR. Hopfinger's 4D QSAR uses genetic algorithms for variable selection². Comparative Molecular Surface Analysis³ is coupled with a variant of UVE-PLS⁴ – Iterative Variable Elimination PLS (IVE-PLS)^{5,6}. Generally, data elimination does not increase the predictive power of the models, especially in the test set, but enables one to identify variables of the highest contribution, and thus to visualize the QSAR model. Data selection is a recent trend in m-QSAR modeling⁷.

Basically, it is believed that traditional QSAR does not take into account receptor dependent (RD) data, or in other words, that it works in a receptor independent (RI) mode. Formally, this is not a whole true because even the most simple QSAR model includes at least one receptor dependent variable, i.e., biological activity. However, in m-QSAR we can observe a significant unbalance between the massive RI data describing ligands and a single number describing the ligand-receptor interactions. The noise due to the molecular recognition uncertainty in traditional RI m-QSAR cannot be eliminated but by the inclusion of the receptor data. However, a complex nature of ligand-receptor interactions limited the development of the RD m-QSAR. Eventually, with a steady increase of computational power novel RD QSAR methods appeared. This can be divided upon the ligand and receptor representation types applied. Thus, the single receptor and the single ligand data are used in RD 3D-QSAR; the single receptor and the multiple ligand data – in RD 4D-QSAR; the multiple receptor and the multiple ligand data – in RD 5D-QSAR, which is supplemented by multiple solvation data in RD 6D-QSAR⁸.

ADMET *in silico* modeling is expected to be a way towards prediction paradise⁹ and the membrane interactions (MI) QSAR approach is a recent RD m-QSAR scheme developed to predict ADMET parameters². Photodynamic therapy (PDT) or surface dyeing are important examples that can profit from this method.

The financial support of the KBN Warsaw under grants no. R0504303 and N507081033 is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Todeschini R., Consonni V.: *Handbook of Molecular Descriptors*. Wiley-VCH, Weinheim 2000.
2. Esposito E. X., Hopfinger A. J., Madura J. D., in *Chemoinformatics: From Data to Knowledge*, Vol. 4, p. 1576. Wiley-VCH, Weinheim 2003.
3. Polanski J., Walczak, B.: *Comput. Chem.* 615, 24 (2000).
4. Centner V., Massart D. L., De Noord O. E., De Jong S., Vandeginste B. M. V., Sterna C.: *Anal. Chem.* 3851, 68 (1996).
5. Grohmann R., Schindler T.: *J. Comput. Chem.* 847,

- 29 (2008).
6. Polanski J., Bak A., Gieleciak R., Magdziarz T.: *J. Chem. Inf. Model.* 2310, 46 (2006).
 7. Arakawa M., Hasegawa K., Funatsu K.: *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 254, 3 (2007).
 8. Polanski J.: *Curr. Med. Chem.*, sent for publication.
 9. van de Waterbeemd H., Gifford E.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 192, 2 (2003).

PL6

DEVELOPMENT OF NOVEL ANTI-TUMOUR AGENTS BASED ON TARGETING IRON – A CRUCIAL NUTRIENT FOR DNA SYNTHESIS AND PROLIFERATION

DES R. RICHARDSON

Department of Pathology and Bosch Institute, Iron Metabolism and Chelation Program, University of Sydney, Sydney, New South Wales, 2006, Australia
d.richardson@med.usyd.edu.au

Novel chemotherapeutics with marked and selective anti-tumour activity are essential to develop, particularly those that can overcome resistance to established agents. Iron (Fe) is a crucial nutrient required for cell cycle progression and DNA synthesis and represents a novel molecular target for the design of new anti-cancer drugs. The aim of this current study was to evaluate the anti-tumor activity and Fe chelation efficacy of a new class of Fe chelators, namely the d-2-pyridylketone thiosemicarbazone (DpT) series of ligands.

Our studies using these chelators (*Whitnall, M. et al. (2006) PNAS USA 103(20):7670-7675*) demonstrated broad anti-tumor activity in 28 different tumor cell lines. Moreover, the compounds could overcome resistance to established anti-tumor agents. The *in-vivo* efficacy of the most effective chelator identified, Dp44mT, was assessed using a panel of human xenografts in nude mice. These tumours included melanoma, lung carcinoma, ovarian carcinoma and brain (neuroepithelioma). After 7 weeks, net growth of a melanoma xenograft in Dp44mT-treated mice was only 8% of that in mice treated with vehicle. In addition, no differences in these latter animals were found in hematological indices between Dp44mT-treated mice and controls.

No marked systemic Fe-depletion was observed comparing Dp44mT- and vehicle-treated mice, probably due to the very low doses (0.4–0.75 mg/kg/day) required to induce anti-cancer activity. Interestingly, Dp44mT caused up-regulation of the Fe-responsive tumor growth and metastasis suppressor, *N-myc downstream regulated gene-1*, *Ndrgl*, in the tumor but not the liver, indicating a potential mechanism of selective anti-cancer activity.

Further studies indicated that the potent anti-tumour activity of the DpT chelators was due to the intracellular

formation of a redox-active Fe complex (*Richardson, D.R. et al. (2006) J. Med. Chem.* 49:6510-6521). Indeed, the high efficacy of these compounds was related to the “double punch” mechanism. That is, the ability of the chelator to bind Fe which is essential for tumour cell growth followed by the redox cycling of the Fe complex to generate cytotoxic free radicals. Further studies by our group led to the design and synthesis of even more effective agents known as the BpT series of chelators (*Kalinowski, D et al. (2007) J. Med. Chem.* 50:3716-3729). Again, the efficacy of these latter compounds is related to their ability to form a redox-active Fe complex.

In summary, these results indicate that the novel Fe chelators have potent and broad anti-tumor activity and can overcome resistance to established chemotherapeutics due to their unique mechanism of action.

PŘEDNÁŠKY – LECTURES

L01

SYNTEZA A BIOLOGICKÉ ÚČINKY DERIVÁTŮ PURINU OBSAHUJÍCÍ LAKTAMOVÝ FRAGMENT

TOMÁŠ BARTL^a, SAMUEL B. KOMBAN^b, IVANA MILÁČKOVÁ^a, PETRA ŽÁDNÍKOVÁ^a, RENATA JIŘÍKOVSKÁ^a, PETRA STAŠKOVÁ^a a LUDEK BENEŠ^a

^a Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1-3, 61242 Brno, Česká republika, ^b Department of Applied Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Kuwait University, P.O.Box 24923, 13110 Safat, Kuwait
tbartl@vfu.cz

Jako potenciální léčiva neurodegenerativních onemocnění byla připravena skupina 7-mono, 9-mono a 7,8-disubstituovaných derivátů theofylinu a adeninu, které ve své molekule obsahují 5–7členný laktamový fragment. Pro přípravu byly zvoleny odlišné syntetické postupy, neboť reaktivita a chemické vlastnosti výchozích purinových bázi jsou rozdílné. Struktura připravených sloučenin byla potvrzena metodami MS, NMR a IČ spektroskopie.

U vybraných sloučenin byla testována na mozkových řezech hippocampu laboratorních potkanů schopnost ovlivňovat vedení nervového vzruchu; v závislosti na struktuře sloučenin byl u několika testovaných derivátů nalezen zesilující vliv na vedení nervového vzruchu, jedna ze studovaných sloučenin vykazovala inhibiční efekt. Příspěvek dále shrnuje vliv N7-substituovaných derivátů theofylinu na ovlivnění aktivity kaspasy-1 a Leu-aminopeptidasy, dále je diskutována antioxidační aktivita sloučenin.

V souvislosti s přechodem od léčiv charakteru racemátů k opticky čistým enantiomerům lze připravené deriváty ve formě racemátů rozdělit na jednotlivé enantiomery za použití HPLC s chirální kolonou obsahující selektor allobiohydrolasu.

L02

STEREISOIMERIE A FARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY NOVĚ SYNTETIZOVANÝCH LÉČIV

LADISLAVA BARTOŠOVÁ^a, KLÁRA BERÁNKOVÁ^a, MAREK FRYDRYCH^a, RADKA OPATŘILOVÁ^b, VĚRA STRNADOVÁ^a a PAVEL SUCHÝ^a

^a Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, VFU, Palackého 1-3, Brno, ^b Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, VFU, Palackého 1-3, Brno
bartosoval@vfu.cz

Nově syntetizované látky 44Bu a 444 jsou látky originální, patří mezi funkční analogy aryloxyaminopropanolu a v důsledku přítomnosti chirálního uhlíku vykazují optickou aktivitu. Vyskytují se proto ve formě pravotočivého (+) isomeru, levotočivého(–) isomeru a opticky inaktivního racemátu. Jednotlivé racemáty mohou vykazovat rozdílné farmakologické nebo toxikologické účinky, které jsou dány rozdílnými interakcemi s biomolekulami (receptory, iontové kanály...) v organismu.

Cílem předložené studie bylo definovat rozdíly ve farmakologickém účinku stereoisomerů a racemátu dvou nově syntetizovaných látek 44Bu a 444, s velmi blízkou chemickou strukturou – látka 44Bu je substituována *n*-butylem a látka 444 terciárním butylem. Rozdíly v bradykardickém a antiarytmickém účinku byly testovány *in vivo*, rozdíly v účinku na sodíkový membránový proud I_{Na} , *in vitro*. *In vivo* experimenty byly provedeny na celistvých zvířatech a *in vitro* experimenty na enzymaticky izolovaných kardiomyocytech laboratorních potkanů kmene Wistar.

Bradykardický účinek byl testován na fyziologické hladině srdeční frekvence, i na modelu navozené tachykardie a to v dávce 1,5 mg kg⁻¹ hmotnosti zvířete. Zatímco u látky 444 vyvolávají racemát i oba stereoisomery statisticky významně ($P < 0,05$) hlubší bradykardický účinek při působení na tachykardii oproti fyziologické hladině, u stereoisomerů látky 44Bu nebyl tento rozdíl zjištěn. Zdá se tedy, že účinek látky 44Bu není tak výrazně ovlivněn aktivací sympatiku jako látky 444. Na modelu tachykardie jsme mezi působením obou stereoisomerů látky 44Bu nenašli signifikantní rozdíl – oba stereoisomery však vykazovaly nižší bradykardický efekt než racemát. U látky 444 je bradykardický efekt racemátu dán především účinkem *S*-isomeru, účinek *R*-isomer je slabší.

Antiarytmický účinek byl testován na modelu akonitinem indukované arytmie, použita byla stejná dávka jako v předešlém případě. *S*-isomer a racemát látky 44Bu statisticky významně ($P < 0,01$) snižují výskyt maligních arytmii, jako jsou komorová tachykardie a fibrilace komor

a tím i mortalitu zvířat intoxikovaných akonitinem. Racemát je lepší než *S*-isomer, ovšem pouze nesignifikantně, na druhou stranu ovšem indukuje vznik AV blokády. Nejslabší antiarytmický účinek vykázal *R*-isomer, ale rozdíly mezi isomery nebyly statisticky významné.

Účinek na sodíkový depolarizační membránový proud byl testován v koncentraci $3 \mu\text{mol l}^{-1}$, což odpovídá dávce $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ hmotnosti zvířete. U látky 444 vykazoval racemát a *S*-isomer stejnou procentuální blokádu, zatímco účinek *R*-isomeru byl statisticky významně slabší ($P < 0,05$). U látky 44Bu jsme pozorovali výraznou blokádu u racemátu a *R*-isomeru, zatímco blokáda vyvolaná *S*-isomerem byla signifikantně nižší. Pokud obě látky porovnáme, způsobuje látka 44Bu statisticky významně vyšší blokádu ($P < 0,001$) než látka 444.

Tyto experimenty vznikly za finančního přispění grantových projektů GA ČR č. 305/06/0863 a IGA MZD č. NR9126-3/2006.

L03 VYUŽITÍ NOVĚJI OBJEVENÝCH MECHANISMŮ ÚČINKU U DRÍVE ZNÁMÝCH LÉČIV V PREVENCI A KURATIVĚ, ZVLÁŠTĚ VE VZTAHU K NEURODEGENERATIVNÍM ONEMOCNĚNÍM

LUDEK BENEŠ

*Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, VFU,
Palackého 1-3, Brno
benesl@vfu.cz*

Objev mechanismu účinku kyseliny acetylsalicylové, téměř osmdesát let po jejím používání ve vztahu k působení prostaglandinů, následná charakterizace enzymů na tomto mechanismu účinku se podílejících (cyklooxygenasy), byly jedněmi z prvních impulsů k důkladnému sledování mechanismu účinku na molekulární úrovni. Podobné poznatky o působení léčiv na molekulární úrovni přispěly i k zavedení inhibitorů angiotensinkonvertasy a jiných léčiv ze skupiny antihypertenziv, např. antagonistů neutrální endopeptidasy, agonistů I_1 -imidazolinových receptorů, antagonistů aldosteronového receptoru a dalších. Problematictější a komplikovanější je získávání poznatků o vzniku nádorových onemocnění a jejich léčbě nebo neurodegenerativních chorob. Znalosti z těchto oblastí na molekulární úrovni, a to i přes velký pokrok uskutečněný v posledních letech, nejsou stále plně dostačující k úspěšné léčbě, zvláště posledně jmenovaných onemocnění neurodegenerativního typu. Zde je prozatím účinným zásahem proti nastartování nezvratných změn jen důsledná prevence, založená na dosavadních znalostech mechanismu jejich vzniku.

L04 VYUŽITIE MOLEKULOVÉHO MODELOVANIA PRI ŠTÚDIU RÁDIOFARMÁK

IVAN BENKOVSKÝ^a, ROMAN STANÍK^a a MAJA POLAKOVIČOVÁ^b

^a *Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského Bratislava, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, ^b Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského Bratislava, Kalinčiakova ul. 8, 832 32 Bratislava
benkovsky@jpharm.uniba.sk*

Rádiofarmaká patria medzi moderné diagnostické a terapeutické prostriedky súčasnej medicíny. Z rádionuklidov, používaných v nukleárnej medicíne, má dominantné postavenie technécium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), ktorého výhody vyplývajú z jeho jadrových charakteristík. Chemická povaha rádiofarmák môže byť rôzna: koloidné zlúčeniny, jednoduché organické alebo anorganické zlúčeniny, komplexy rádionuklidu s jednoduchými ligandami, zložené komplexy obsahujúce ako ligand biopolymér (peptid) a iné. A práve biopolyméry a peptidy použité ako ligandy nám umožňujú cieľnú distribúciu v ľudskom organizme. Takéto komplexy majú špecifickú priestorovú konfiguráciu a môžu interagovať s rôznymi receptormi na povrchu bunky alebo inými štruktúrami v tele človeka.

Medzi krátke peptidy patrí aj glycyL-L-prolín (dipeptid, gly-pro), ktorý má nezastupiteľné miesto predovšetkým v spojivovom tkanive. Je to degradačný produkt kolagénu¹. Kolagén a elastín sú dve hlavné proteínové štruktúry tvoriace spojivové tkanivo. Existuje približne 28 rôznych typov kolagénových proteínov, ktoré sú rôzne zastúpené v jednotlivých tkanivách tela. Priamo s týmito spojivovými tkanivami sú spojené mnohé ochorenia ako napr. Marfanov syndróm, systémový lupus erythematosus, skleroderma a iné². Taktiež mnoho štruktúr vstupuje do interakcie s kolagénom (bilirubin, fibromodulín, biglykan a iné), ktorých význam je často nejasný³. Tento krátky dipeptid (gly-pro) poskytuje niekoľko vhodných väzbových miest na tvorbu komplexu s technécium. Z modelov vznikajúcich komplexov, získaných metódami molekulového modelovania možno odhadnúť niektoré ich vlastnosti a správanie sa po aplikácii do živého organizmu. V predkladanej práci boli vytvorené počítačové modely možných komplexov technécia s glycyL-L-prolínom, ktoré môžu vzniknúť v kyslom reakčnom prostredí. Optimalizovala sa geometria jednotlivých typov komplexov s využitím molekulovej mechaniky a semi-empirických metód. Na základe výpočtov bola najdená geometria komplexov pravdepodobne vznikajúcich za daných reakčných podmienok.

LITERATURA

1. Le J.: *Amino Acids* 17, 315 (1999).
2. Shiel W. C.: *Connective Tissue Disease* [online]
<http://www.medicinenet.com/>

connective_tissue_disease/article.htm, stiahnuté 5. 3. 2008.

3. Di Lullo G. A.: J. Biol. Chem. 277, 4223 (2002).

L05

VÝZKUM NOVÝCH ANTITUBERKULOTIK ODVOZENÝCH OD PYRAZINU NA FARMACEUTICKÉ FAKULTĚ V LETECH 1997–2007

MARTIN DOLEŽAL, VERONIKA OPLETALOVÁ a DIANA KEŠETOVICHOVÁ

^a Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Martin.Dolezal@faf.cuni.cz

Na přelomu 20. a 21. století se terapie tuberkulózy ocitla opět v krizi v souvislosti s rozvojem rezistence typu MDR-TB (Multi Drug Resistance Tuberculosis) a XDR-TB (Extensively Drug Resistance Tuberculosis). V roce 2005 zemřely na tuberkulózu tři miliony lidí, tedy více než na vrcholu epidemie v 19. století, kdy nebyla k dispozici moderní antibiotika a chemoterapeutika. Pyrazinamid je léčivo 1. linie v léčbě tuberkulózy, má pozoruhodné sterilizační účinky, usmrcuje i spící mykobakterie (persistující tuberkulózní bacily). Za přítomnosti pyrazinkarboxylové kyseliny (vlastního účinného léčiva) je v kyselém prostředí významně redukován uptake uracilu a methioninu, čímž dochází ke snížení syntézy RNA a proteinů. Inhibicí syntézy RNA, proteinů a uptake serinu dochází k narušení membránového potenciálu, který je nezbytný pro membránový transport. Cílovým místem působení pyrazinamidu a pyrazinkarboxylové kyseliny je tedy buněčná membrána, ve které dojde k narušení její funkce a membránového transportu. Během studia potenciálních antimykobakteriálních látek bylo na našem pracovišti připraveno několik sérií analogů pyrazinamidu. Připravené sloučeniny byly zkoušeny na antimykobakteriální aktivitu v rámci programu vyhledávání nových antituberkulotik Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF – součást NIAID/NIH).

Z našeho pracoviště bylo v rámci této spolupráce odesláno na testování antimykobakteriální aktivity do laboratoří Southern Research Institute (Frederick, USA) do konce června 2007 již 860 nově připravených látek, většina z nich odvozených právě od pyrazinu. Průběžné výsledky potvrzují velmi zajímavou aktivitu u některých derivátů. U sloučenin byl studován vztah mezi strukturou, lipofilitou (vypočteným log *P*) a zkoumanými biologickými vlastnostmi. Cílem této přednášky je prezentace nejučinnějších skupin či látek.

Studie byla vypracována za podpory MŠM ČR (Výzkumný záměr č. MSM0021620822).

LITERATURA

1. Opletalová V., Pour M., Kuneš J., Buchta V., Silva L., Králová K., Meltrová D., Peterka M., Posledníková M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 71, 44 (2006).
2. Palek L., Dvořák J., Svobodová M., Buchta V., Jampilek J., Doležal M.: Archiv der Pharmazie 341, 61 (2008).
3. Doležal M., Čmedlová P., Palek L., Vinšová J., Kuneš J., Buchta V., Jampilek J., Králová K.: Eur. J. Med. Chem. 42, 1105 (2008).

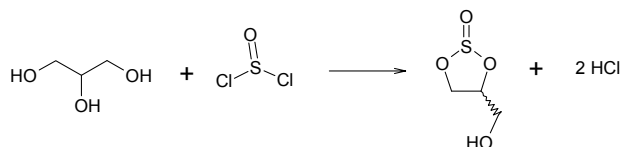
L06

CYKlickÉ SULFITY ODVOZENÉ OD GLYCEROLU, JEJICH VZNIK A REAKTIVITA

OLDŘICH FARSA a MARIE MAREČKOVÁ

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická Univerzita Brno
farsao@yfu.cz

Chlorid thionylu (SOCl₂) je činidlem běžně užívaným k substituci hydroxylových skupin samotných, nebo i těch, jež jsou součástí karboxylové skupiny, atomem chloru. Jejich reakčním meziproduktem, který má ale ve většině případů jen velmi krátkou dobu života, jsou estery kyseliny s chlorsířičité, resp. smíšené anhydridy této kyseliny s karboxylovou kyselinou. Odlišně se ale ve smyslu reakce s chloridem thionylu chovají některé polyoly. Tak reakcí glycerolu s SOCl₂ vznikají 4-hydroxy-2-oxo-1,2,3-dioxathiolany, a to nejen za teplot kolem 0 °C (cit.¹), ale dle našeho zjištění i při teplotách typických pro vznik chlorderivátů, tj. při teplotě varu thionylchloridu (78 °C). Souběžně vzniká *cis*- i *trans*-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3-dioxathiolan. Je známo, že volnou hydroxylovou skupinu těchto heterocyklických útvarů je možné esterifikovat acylchloridy¹. Cílem této práce bylo zjistit další reaktivitu těchto sloučenin zejména ve vztahu k některým organickým bazím.



Tato práce vznikla za podpory grantu FRVŠ 2079/2007.

LITERATURA

1. Lemaire M., Bolte J.: Tetrahedron: Asymmetry 10, 4755 (1999).

L07

ANATOMICKO-MORFOLOGICKÁ
A FYTOCHEMICKÁ ANALÝZA VYBRANÝCH
DRUHŮ RODU *Mentha* L.SILVIA FIALOVÁ, DANIELA TEKELOVÁ
a DANIEL GRANČAI

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovensko
fialova@fpharm.uniba.sk

Druhy rodu *Mentha* L. sa nachádzajú na všetkých piatich kontinentoch a predstavujú dôležitú súčasť každej tradičnej medicíny. Sú účinnými liečivami v terapii rôznych ochorení. Pre vysoký polymorfizmus v morfológii a veľkú diverzitu v zložení silice sa počet druhov rodu *Mentha* L. stal predmetom špekulácií po mnohé roky. Presná identifikácia jednotlivých druhov je náročná a literatúra, ktorá by popisovala všetky druhy, nie je dostatočná. Spojením rôznych identifikačných metód, využívajúcich anatomické, morfológické a chemické parametre, by bolo možné vytvoriť systém na lepšiu identifikáciu jednotlivých druhov. Komerčne najviac využívaným druhom je mäta pieporná (*Mentha x piperita* L.), ktorá sa pestuje¹. Pre tradičnú medicínu sú rovnako dôležité aj druhy pochádzajúce z voľnej prírody. Cieľom tejto práce bolo charakterizovať a vzájomne porovnať vybrané druhy rodu *Mentha* L. (*Mentha x piperita* cv. 'Perpeta', *Mentha spicata*, *Mentha spicata* var. *crispa*, *Mentha x villosa*, *Mentha villosa* cv. 'Snežná', *Mentha longifolia*, *Mentha longifolia* var. *lavanduliodora*, *Mentha aquatica*) po stránke anatomicko-morfologickej a sledovať hlavné obsahové látky a ich variabilitu v jednotlivých druhoch. Na stanovenie zložiek silice sa použila plynová chromatografia spojená s hmotnostnou spektrometriou (GC MS). Na stanovenie fenolových látok sa použili spektrofotometrické metódy a vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC). Súčasťou práce bolo aj stanovenie antioxidačnej aktivity metanolového extraktu listov vybraných druhov rodu *Mentha* L. metódou s DPPH (2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl) (cit.²⁻⁴).

Práca vznikla s podporou grantu Univerzity Komenského č. UK/10/2008 a grantu agentúry VEGA MŠ SR č. 1/4289/07.

LITERATÚRA

1. Tucker A. O., Naczi R. F. C., v: *Mint. The genus Mentha*. kap. 1, s. 1. CRC Press, Boca Raton 2007.
2. European Pharmacopoeia, 5, vyd. Council of Europe, Strasbourg 2004.
3. Areias F. M.: *Food Chem.* 73, 307 (2001).
4. Lamaison J. L., Petitjean-Freytet C., Carnat A.: *Pharm. Acta Helv.* 66, 185 (1991).

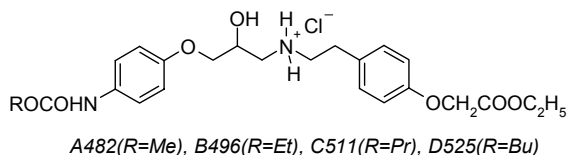
L08

SYNTÉZA A STUDIUM AGONISTŮ
β₃-ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮTOMÁŠ GONĚC^a, HANA KOTOLOVÁ^b, MICHAL
KARPÍŠEK^b, JOSEF KRČMÁŘ^b a JOZEF CSÖLLEI^a

^a Ústav chemických léčiv, ^b Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
tgonec@vfu.cz

Obezita je v současnosti považována za jednu z nejzávažnějších metabolických chorob s vysokou prevalencí v populaci (30 %). Nadměrné nahromadění tukové tkáně může vést k insulinové rezistenci a následně k rozvoji metabolického syndromu se všemi jeho komplikacemi (diabetes mellitus II., esenciální hypertenze, dyslipidémie). Jednou z možností farmakologického ovlivnění obezity je navození lipolýzy při současném odbourání uvolněných mastných kyselin prostřednictvím stimulace β₃-adrenergických receptorů. Selektivní agonisté těchto receptorů vykazují výrazné zvýšení lipolýzy a termogeneze na zvířecích modelech vedoucí k poklesu hmotnosti a zvýšení inzulínové senzitivity¹.

Nově syntetizované látky, hydrochloridy alkylesterů kyseliny 4-{2-[(2-hydroxy-3-(4-alkylkarbamoyl)fenoxypropyl)amino]ethyl}fenoxycetové (obr. 1) byly připraveny šestistupňovou syntézou a byly stanoveny jejich spektrální a fyzikálně-chemické vlastnosti². Biologická aktivita látek byla testována na zvířecím modelu obezity (inbrední myši krmené hyperenergetickou stravou). Byl sledován vliv na sérovou hladinu cholesterolu, triacylglycerolů, glukosy, adiponektinu, resistinu a vliv na celkový přírůstek hmotnosti. Náplní přednášky bude porovnání biologické aktivity a fyzikálně-chemických parametrů jednotlivých látek.



Obr. 1. Struktura nově syntetizovaných látek

LITERATURA

1. Langin D.: *Pharm. Res.* 53, 482 (2006).
2. Malík I., Goněc T., Csöllei J., Andriamainty F.: *Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae*, v tisku.

L09

OBSAHOVÉ LÁTKY *Philadelphus coronarius* L.**DANIEL GRANČAI^a**, VOJTECH VAEKO^a a EMIL ŠVAJDLENKA^b^a Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, SR, ^b Ústav prírodných léčiv, Farmaceutická fakulta VFU, Brno, ČR
grancai@fpharm.uniba.sk

V súčasnej medicíne majú prírodné liečivá nezastupiteľné miesto. Moderný výskum sa opäť po určitej dobe vracia k rastlinnému materiálu, ktorý je i v dnešnom modernom výskume liečiv ekonomicky lacnejším a mnohokrát i ľahšie dostupným zdrojom biologicky účinných látok. Z hľadiska obsahových látok sa do pozornosti dostávajú aj také rastliny, ktoré boli doteraz považované len za okrasné alebo využiteľné len pre technické účely. Medzi takéto patrí aj rastlinný druh pajazmín (*Philadelphus* L.). Pôvodne sa používal na výrobu lukov, šípov, kolísk a mydla, v súčasnosti sa vysádza najmä ako okrasný ker pre svoje bohaté, príjemne voňajúce biele kvety. Po zistení antibakteriálne, cytotoxické a imunomodulačnej aktivity extraktov pajazmínu vencového (*Philadelphus coronarius* L.) sa pozornosť zameriava na izoláciu, identifikáciu a stanovenie jeho obsahových látok.

Listy rastliny *Philadelphus coronarius* L. boli zozbierané v Arborete Mlyňany v Ústave dendrobiológie SAV. Po usušení pri laboratórnej teplote a pomletí boli extrahované v Soxhletovej aparatúre postupne petroléterom, chloroformom a metanolom až do úplného vylúhovania a zahustené na rotačnej vákuovej odparovačke do sucha. Zvyšok drogy sa opakovaně extrahoval 30 minút do úplného vylúhovania horúcou vodou. Vodný extrakt sa vytrepal do *n*-butanolu a odparil do sucha. Metanolový extrakt sa vytrepával v deliacich lievikoch do etylacetátu a vody. Etylacetátový extrakt sa zahustil do sucha. Na jeho delenie sa použila kolónová chromatografia s nosičmi silikagél a sephadex LH-20. Vytváracia sústava na kolónovú chromatografiu bola kombinovaná podľa polaritu a pohyblivosti chromatografovaných látok.

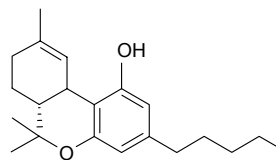
Chromatografickými metódami sa získal a na základe porovnania s niektorými fyzikálno-chemickými metódami (teplota topenia, UF, MS) a so štandardom sa identifikoval flavonoidový glykozid kvercetin-3-*O*-rutinozid, triviálneho názvu rutín.

Práca vznikla za podpory grantovej úlohy VEGA 1/4289/07 a GUK 10/2007.

L10

HPLC STANOVENÍ NÍZKÝCH KONCENTRACÍ Δ^9 -THC**MICHAELA HAMERNÍKOVÁ** a HANA ŠTUMPOLTOVÁKatedra biofyziky a fyzikální chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
hamernikova@faf.cuni.cz

Konopí je jednou z najstarších kultúrnych rastlín. Konopná vlákna slouží k výrobe lan, oděvních i průmyslových textilií. Konopná semena jsou tradičním krmivem pro ptactvo a ryby. Stále častěji se s nimi můžeme setkat také na pultech tzv. Bio obchodů, které nabízí široký sortiment konopných potravin jako například konopný olej, konopnou mouku či konopný čaj. Rostlina produkuje pryskyřici obsahující psychoaktivní látky. Hlavní farmakologické psychoaktivní účinky jsou přitom přičítány delta-9-tetrahydrokanabinolu, Δ^9 -THC (obr. 1).

Obr. 1. Δ^9 -THC

Úkolem této práce je validovat HPLC metodu stanovení nízkých koncentrací Δ^9 -THC s fluorescenční detekcí a aplikovat ji na stanovení Δ^9 -THC ve vzorcích technického konopí, v konopném vláknu, konopné tkanině a konopných semenech s cílem zjistit, zda tyto vzorky obsahují Δ^9 -THC.

Mez detekce validované metody byla $0,369 \mu\text{g ml}^{-1}$, mez stanovitelnosti $0,959 \mu\text{g ml}^{-1}$, přesnost pro koncentrační úroveň $1,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ byla 5 %, výtěžnost 91 %.

Všechny vzorky obsahovaly Δ^9 -THC v rozmezí 0,0007–0,08 %, což je hluboko pod limitem stanoveným Zákonem 167/1998 Sb. o návykových látkách, který zakazuje pěstování druhů a odrůd rostlin konopí obsahující více než 0,3 % látek ze skupiny tetrahydrokanabinoidů.

Tato metoda je vhodná pro stanovení nízkých koncentrací Δ^9 -THC pro farmaceutické, potravinářské nebo forenzní účely.

L11 SEKVENČNÍ INJEKČNÍ CHROMATOGRAFIE (SIC) – NOVÝ SMĚR V PRŮTOKOVÝCH METODÁCH

**PETR CHOCHOLOUŠ, DALIBOR ŠATÍNSKÝ
a PETR SOLICH**

*Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
petr.chocholous@faf.cuni.cz*

Sekvenční injekční chromatografie (SIC) je separační metoda originálně vytvořená na Katedře analytické chemie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové UK v roce 2002, jejíž podstatou je zapojení krátké monolitické chromatografické kolony do komerčně vyráběného SIA systému FIAlab® (cit.¹). Monolitická kolona vytvořená „Sol-Gel“ technologií je velmi porózní a klade mobilní fázi nízký odpor. Průtoková metoda SIA je tak schopna dosáhnout účinné chromatografické separace vícesložkového vzorku před jeho detekcí.

SIC byla vytvořena jako nízkotlaká alternativa klasické HPLC se zachováním výhod SIA – automatizace (sledování dlouhodobých procesů – disoluční profil topicných léčiv), miniaturizace, programovatelnost toku uvnitř systému, rychlost analýzy, nízká spotřeba vzorku, činidel a mobilní fáze a menší finanční náročnost na instrumentaci v porovnání s HPLC.

V přednášce bude prezentován vývoj, validace a aplikace metod SIC pro stanovení účinných látek a konzervancí zejména ve farmaceutických přípravcích a nové směry ve vývoji metody (on-line předúprava vzorku).

Práce vznikla za finanční podpory grantu GA ČR 203/08/P338.

LITERATURA

1. Chocholouš P., Solich P., Šatínský D.: *Anal. Chim. Acta* 600, 129 (2007).

L12 CÍLENÝ TRANSPORT LÉČIV S VYUŽITÍM NANOTECHNOLOGIÍ

**VLADIMÍR KRÁL^{a,b}, JARMILA KRÁLOVÁ^c,
KAMIL ZÁRUBA^b, PAVEL ŘEZANKA^b, ZDENĚK
KEJÍK^b, TOMÁŠ BRÍZA a PAVEL MARTÁSEK^d**

^a Zentiva a.s., Praha, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
^b Ústav analytické chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha,
^c Ústav molekulární genetiky, AV ČR, Flemingovo nám. 2, Praha,
^d 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha
vladimir.kral@vscht.cz

Prezentace popisuje aplikaci keramických nanočástic, modifikovaných kovových nanočástic, komplexů biokompatibilních polymerů s cytostatickými léčivy a dále využití porfyrin-cyklodextrinových konjugátů pro cílený transport cytostatických léčiv v kombinaci s fotodynamickou terapií. Porphyrin představuje konjugovaný tetrapyrolový makrocycklus, který je kandidátem pro rozličné aplikace v oblasti biologie, medicíny a materiálního inženýrství. Chemie porfyrinů prožívá v posledních desetiletích renesanci, a to díky potenciálu těchto sloučenin v oblastech jak medicíně, tak technice, např. solární články a nové typy katalyzátorů. Pro medicínské aplikace je častým omezením rozpustnost za fyziologických podmínek. Tento problém řešíme jak imobilizací makrocyclové MNP, tak s využitím keramických nanočástic pro diagnostické a terapeutické aplikace. V nedávné době jsme popsali porfyriny substituované α, β, γ -cyklodextriny, které díky této substituci ukazují velice zajímavý potenciál jako fotosenzitery, a to jak *in vivo*, tak *in vitro* aplikací s vysokou selektivitou lokalizace v maligních tkáních. Studium mechanismu tohoto účinku, založené na specifickém transportu intracelulární lokalizace, fototoxicitě, morfologických a biochemických změnách, které následují po fotodynamické léčbě, jsou předmětem nedávného sdělení¹. Nové porfyrin-cyklodextrinové konjugáty² mohou být využity nejenom pro efektivní PDT, ale také pro kombinovanou terapii, protože velkou efektivitou kompletují řadu cytostatických léčiv a tím umožňují jejich cílený transport do nádorových buněk.

Tato práce byla podporována MŠMT (grant MSM 6046137307 a LC512) a Grantovou agenturou ČR (grant 303/05/0336 a 203/06/1038).

LITERATURA

1. Kralova J., Dvorak M., Koc M., Kral V.: *Oncogene* 2007.
2. Kralova J., Synytsya A., Pouckova P., Koc M., Dvorak M., Kral V.: *Photochem. Photobiol.* 82, 432 (2006).

L13 FLAVONOIDY V ŠTYROCH DRUHOCH RODU *Staphylea* L.

EUBICA LACIKOVÁ

*Katedra Farmakognózie a Botaniky, FaF UK, Odbojárov 10, Bratislava 832 32, SR
lacikova@fpharm.uniba.sk*

Zaujím popredných svetových farmakognostických laboratórií sa v poslednej dobe obracia ku izolácii a identifikácii obsahových látok rastlín tradičnej čínskej medicíny (TCM). Jedným z prostriedkov TCM je terapia liečivými rastlinami, ktorá využíva asi 5000 liečivých rastlín. V našich podmienkach sú často málo známe, resp. terapeuticky

nevyužívané. K takýmto patrí aj klokoč, *Staphylea* L., ktorý rastie voľne aj na území Slovenska. Druh *S. pinnata* L. je dokonca chránený, no nezaraďuje sa k liečivým rastlinám. Niektoré druhy klokoča sú naopak v krajinách východnej Ázie známymi prostriedkami TCM a v ďalších indikáciách boli používané aj v ľudovom liečiteľstve Indiánov¹⁻³. Našou snahou bolo skúmanie obsahových látok klokoča za účelom vysvetlenia i spomínaných indikácií v ľudovom liečiteľstve. Základným skríningom bolo stanovenie obsahu a identifikácia významných biologicky aktívnych sekundárnych metabolitov, flavonoidov.

Obsah flavonoidov v štyroch taxónoch klokoča (*S. colchica* Stev., *S. elegans* Zab., *Staphylea holocarpa* Hemsl. a *S. pinnata* L.) bol stanovený v listoch metódou podľa SL 1, Glasla a podľa Christa-Müllera. V druhu *S. pinnata* L. sa sledoval aj počas ontogenézy. Použité metódy boli zvolené s cieľom čo najpresnejšie stanoviť obsah flavonoidov v listovej droge klokočov, ktorá je bohatá na chlorofyl.

Na základe získaných výsledkov možno konštatovať, že druh *S. elegans* Zab. rezultuje ako najbohatší na obsah flavonoidov. Napriek tomu však obsah týchto látok i v tomto druhu nie je vysoký (~ 1 %). Obsah flavonoidov je počas vegetačného obdobia relatívne stabilný.

Tri flavonoidné glykozidy kvercetinového typu, rutin, izokvercitrín a izoramnetín-3-*O*- β -glukozid sa izolovali a identifikovali z metanolových extraktov listov štyroch druhov klokoča. V týchto rastlinných druhoch boli identifikované po prvýkrát. Izoramnetín-3-*O*- β -glukozid bol prvýkrát izolovaný z rastliny čeľade Staphyleaceae.

Táto práca vznikla za podpory grantu UK/5/2008, VEGA 1/4289/07 a pracoviska: Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Department für Pharmakognosie, Karl-Franzens-Universität Graz.

LITERATÚRA

1. Lau J. T.: Am. J. Chinese Med. 28, 131 (2000).
2. Yu Q.: Chem. Pharm. Bull. 53, 800 (2005).
3. Nanjing university of TCM (ed.): *Chinese Herb Encyclopedia (Zhongua Bencao)*. vol. 5. s. 217–218. Shanghai Science & Technology Press, Shanghai 1999.

L14

HPLC ŠTÚDIUM DERIVÁTOV KYSELINY FENYLKARBÁMOVEJ

JOZEF LEHOTAY^a a JOZEF ČIŽMÁRIK^b

^a Ústav analytickej chémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Bratislava, ^b Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava
jozef.lehotay@stuba.sk, cizmarik@fpharm.uniba.sk

Deriváty substituovaných esterov fenylnkarbámovej kyseliny sú potenciálne liečivá s lokálno-anestetickým,

antiarytmickým, antiinfektívnym, respektíve algicídny účinkom, ktoré sú v súčasnosti v rozličných štádiách ich vývoja a výskumu. Na našich pracoviskách sa študujú hlavne aspekty ich projekcie syntézy, izolácie, identifikácie, molekulové deskriptory, so zameraním na definovanie najmä vzťahu medzi ich chemickou štruktúrou, fyzikálno-chemickými vlastnosťami a ich biologické a farmakologické účinky.

V ostatnom čase sa venuje hlavná pozornosť najmä štúdiu ich stereochemických aspektov, mechanizmu ich separácie, výberu stacionárnych fáz v HPLC, kinetike rozkladu v biologickom materiáli.

Pri štúdiu interakčného mechanizmu, ktorý je dôležitý pri separácii enantiomérov sa použili homologické rady derivátov piperidínových esterov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny a stacionárna fáza makrocyclickej antibiotikum teikoplanín. Zmenou hodnoty pH mobilnej fázy prídavkom dietylamínu sa mohli sledovať nábojové interakcie medzi stacionárnou fázou a separovanými enantiómami, nakoľko sa menila disociačná rovnováha. Vplyv tvorby vodíkových väzieb sa skúmal na základe zmeny zloženia mobilnej fázy. Stérické efekty sa zisťovali zmenou dĺžky a polohy alkoxylového reťazca na benzénovom jadre v molekulách piperidínových esterov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny. Vplyv molekúl cukrov v štruktúre teikoplanínu sa sledoval tým, že sa použila stacionárna fáza teikoplanínu, ktorá neobsahovala tieto molekuly. Z výsledkov separácie enantiomérov možno urobiť nasledujúce závery:

- hodnota pH mobilnej fázy má podstatný vplyv na hodnotu R_{ij} enantiomérov,
- zloženie mobilnej fázy značne ovplyvňovalo výsledky separácie, najvyššie hodnoty R_{ij} sa dosiahli pri použití metanolu,
- vplyv dĺžky alkoxylového reťazca sa sledoval len vtedy, ak sa nachádzal v polohe 2 na aromatickom jadre, možno predpokladať tienie stereogénneho centra, čo zhoršovalo separáciu,
- vplyv polohy alkoxylového reťazca nebol rozhodujúci pri polohách alkoxylového reťazca v polohe 3 a 4 na benzénovom jadre,
- molekuly cukru v štruktúre teikoplanínu mali negatívny vplyv na separáciu enantiomérov.

L15

**ANTIPROTOZOÁLNY ÚČINOK HETERO-
CYKLICKÝCH DERIVÁTOV CETYLTRIMETYL-
AMÓNIOBROMIDU A MILTEFOSÍNU
NA *Acanthamoeba Ludunensis***
**MILOŠ LUKÁČ^a, MARTIN MRVA^b, FRANTIŠEK
ONDRISKA^c, IVAN LACKO^a a FERDINAND
DEVÍNSKY^a**

^a Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra chemickej teórie liečiv, Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava, ^b Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra zoológie, Mlynská dolina B-1, 842 15 Bratislava, ^c HPL (Ltd) Mikrobiologické laboratórium, odd. parazitológie, Istrijská 20, 841 07 Bratislava, Slovensko
lukac@fpharm.uniba.sk

Všadeprítomné, voľne žijúce akantaméby sú pôvodcovia závažných ochorení, granulomatóznej ameboidnej encefalitídy a akantamébovej keratitídy (AK). Niekoľko prípadov AK bolo zaznamenaných aj na Slovensku¹.

Liečba AK je veľmi obmedzená. Počet liečiv používaných v terapii tohto ochorenia je malý a v mnohých prípadoch je ich účinok neistý. Z tohto dôvodu sa hľadajú nové potenciálne liečivá použiteľné v terapii AK. Pomerne veľká pozornosť sa venuje organickým amóniovým soliam (QUATs) a alkylfosfocholínom (ALPs). Miltefosín (HPC), ako typický predstaviteľ ALPs, vykazuje dobrú trofocidnú účinnosť voči *A. castellanii*, *A. lenticulata* a *A. polyphaga*. Minimálna trofocidná koncentrácia (MTC) HPC voči spomínaným kmeňom akantaméb sa pohybuje v rozmedzi 20–40 μM (cit.²). V našom prípade účinnosť miltefosínu voči *A. ludunensis* bola 10× nižšia (MTC = 400 μM). Ostatné heterocyklické deriváty HPC sa ukázali byť účinnejšími. Azepánový a azokánový derivát dosahoval hodnoty MTC pripadajúce pre HPC uvádzané v literatúre 2. Účinnosť QUATs bola oveľa lepšia v porovnaní s ALPs. Všetky heterocyklické deriváty, okrem morfolínového, vykazovali hodnoty MTC = 12,5 μM .

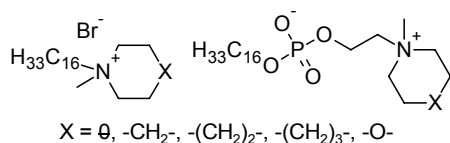


Schéma. Študované heterocyklické deriváty QUATs a ALPs.

Práca vznikla s podporou grantov: UK/110/2008, VEGA 1/3416/06, VEGA 1/4341/07.

LITERATÚRA

- Ondriska F., Mrva M., Lichvár M., Žiak P., Murgašová Z., Nohýnková E.: Ann. Agric. Environ. Med. 11, 335 (2004).

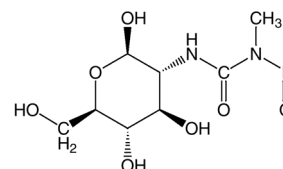
- Walochnik J., Duchêne M., Seifert K., Obwaller A., Hottkowitz T., Wiedermann G., Eibl H., Aspöck H.: Antimicrob. Agents Chemother. 46, 695 (2002).

L16

**CARCINOGENIC POTENTIAL
OF STREPTOZOTOCIN**
**LADISLAV NOVOTNY^a, CONSTANTIN COJOCEL^b
a ANNA VACHALKOVA^c**

^a Faculty of Pharmacy and ^b Faculty of Medicine, Kuwait University, PO Box 24923, Safat 13110 Kuwait; ^c Cancer Research Institute, SAS, 833 91 Bratislava, Slovak Republic
novotny@hsc.edu.kw

The carcinogenic potential of streptozotocin (STZ) was evaluated by the polarographic determination of its reduction potential in the presence of α -lipoic acid and detection of DNA single-strand breaks by alkaline elution.



After STZ electrochemical reduction in an anhydrous environment, the half-wave potential ($E_{1/2}$) was determined to be -1.340 V. The parameter of the carcinogenic potential ($\text{tg}\alpha$) for streptozotocin was 0.400. This is in good agreement with WHO data regarding STZ carcinogenicity. Additionally, it is in the good agreement with the $\text{tg}\alpha$ value determined for the positive control used, *N*-nitroso-*N*-methylurea (NMU), which was found to be 0.459.

The 3-h exposure of A549 human lung tumor cells to 250, 500, and 1000 nmol l^{-1} STZ was followed by DNA single-strand breaks detection using the alkaline elution method. NMU, the positive control, was tested under identical experimental conditions at the same concentrations. Without metabolic activation, NMU induced a significant formation of DNA single-strand breaks only at 1000 nmol l^{-1} . In the presence of the metabolic activation, NMU caused a significant, concentration-dependent formation of DNA single-strand breaks. In the absence of metabolic activation, STZ induced no significant formation of DNA single-strand breaks at any concentration used. In the presence of metabolic activation, STZ caused a significant, concentration-dependent formation of DNA single-strand breaks.

The results of this study underline the crucial role of using a metabolic activation system when carcinogenic potential of drugs and chemicals is investigated in *in vitro* studies. Results of polarographic experiments and alkaline elution correlate well with each other and they indicate

that these methods are useful to early predict the carcinogenic potential not only of STZ but also of other xenobiotics.

Supported by Kuwait University, Research Grant No. PC 02/99.

L17

DEVELOPMENT OF AN HPLC METHOD FOR ANALYSIS OF 5-FLUOROURACIL IN REAL SAMPLES IN A HOSPITAL PHARMACY DEPARTMENT

RADKA OPATRILOVÁ^a a STANISLAV SYNEK^b

^a Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, ^b Hospital Pharmacy, St. Anne's University Hospital Brno
opatrilovar@yfu.cz

Introduction: Cytostatic drugs are important compounds used in chemotherapeutic treatment of cancer, autoimmune diseases, and bacterial or viral infection. Chronic exposure to these drugs, e.g. by hospital staff, can be very harmful. Many of these agents are potentially hazardous to the health of those healthcare workers involved in preparation and administration of these agents (e.g., oncology pharmacists and nurses), as well as those involved in care of cancer patients.

The project is focused on Antineoplastic Agent: 5-Fluorouracil (5-FU) is a fluorinated pyrimidine and an antimetabolite. It interferes with the synthesis of deoxyribonucleic acid and inhibits formation of ribonucleic acid. The effects are most marked in those cells that grow more rapidly and that take up 5-FU at a more rapid rate such as in a fetus, as well as with cancer. For this reason, 5-FU falls in Pregnancy category D, Teratogenic effects risk.

Main objectives: of the project are monitoring 5-FU – detection and quantification with the help of HPLC methods with DAD detector; calibration and detection limit for standard of drug. Determination of content in the potentially contaminating material (work-table, floor, chair for patient, vial, tap, packet of vial, store box, needle and others).

Method in **progress:** HPLC (High performance liquid chromatography) is a popular method of analysis because it is easy to learn and use and is not limited by the volatility or stability of the sample compound. High Performance Liquid Chromatography is now one of the most powerful tools in analytical chemistry, with the ability to separate, identify and quantify the compounds that are present in any sample that can be dissolved in a liquid. Today, trace concentrations of compounds, as low as “parts per trillion” (ppt), are easily obtained. Apparatus: Agilent HPLC HP 1200 with DAD. Colum for HPLC ABZ+[®], 250 mm × 4.6 mm; 5 μm (SUPELCO); mobile phase –

acetonitrile and water (60:40), flow 0.5 ml min⁻¹, temperature 20 °C.

Result: 5-FU was found in the laboratory for preparing of solution cytostatic drug; on the work-table, the cover of box for storage, the skin of pharmacist, the dress of nurse; in concentration 0.02–3.75 mg of area 100 cm² and in the packet of vial.

5-FU was not found (in the work table, floor, chair, wall, windows, on the PC keyboard, office mobil-phone and other) in the Pharmacy Centre for normal patients.

This study was supported by The Grant Agency of the Academy of Sciences of the CR.

L18

NETRADIČNÍ ZDROJE NOVÝCH LÉČIV

VERONIKA OPLETALOVÁ

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Veronika.Opletalova@faf.cuni.cz

Na přelomu 60. a 70. let 20. století došlo k zásadním změnám ve vývoji lidské společnosti. Ze změn v oblasti biologie, medicíny a farmacie lze zmínit např.

- rychlý rozvoj analytických metod (HPLC, MS, NMR),
- eradikace pravých neštovic a výskyt nových infekčních onemocnění,
- zvýšený zájem o kvalitu životního prostředí,
- zvýšený zájem o studium nádorového bujení a možností jeho léčby,
- byly provedeny první transplantace orgánů a kostní dřeně,
- zpřísnění požadavků na kvalitu a bezpečnost nově zaváděných léků,
- WHO publikovala první Modelový seznam základních léčiv (1977),
- byly vyvinuty metody pro studium nukleových kyselin a proteinů,
- byl zaveden pojem „genetické inženýrství“ a získána rekombinantní DNA a rekombinantní plasmidy,
- byly položeny základy biotechnologické produkce proteinů a započalo studium genomu.

Přednáška bude pojednávat o tom, jak se tyto změny projeví při vyhledávání předlohových sloučenin a vývoji léčiv.

Tato práce vznikla za finanční podpory Výzkumného záměru MSM0021620822.

L19 A RAPID HPLC-METHOD FOR ANTIOXIDANT PROFILING ASSAY: OPTIMIZATION BY ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS AND APPLICATION TO PLANT EXTRACTS

JIŘÍ PAZOUREK and MILAN ŽEMLIČKA

Department of Natural Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackého 1-3, 612 42 Brno
pazourekj@vfu.cz

A post-column reaction with radical form of 2,2'-azinobis (3-ethylbenzo thiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) hyphenated with a HPLC separation was optimized in order to enable a fast and precise assay of antioxidant activity of free radical scavengers in liquid samples. The optimization of some experimental parameters was done by artificial neural networks (ANNs) combined with experimental design (ED). The optimized system was applied to several plant extracts.

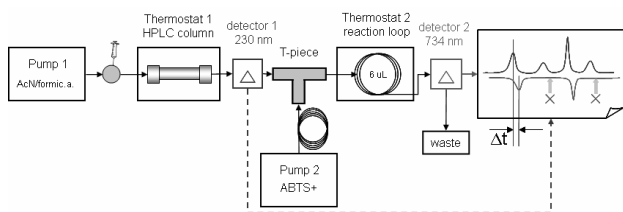


Fig. 1. Block scheme of the apparatus

REFERENCES

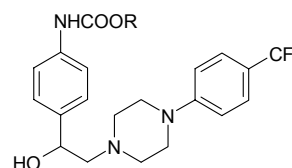
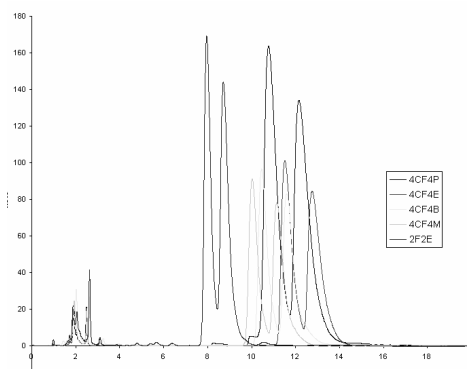
- Zupan J., Gasteiger J.: *Neural Networks in Chemistry and Drug Design*, Wiley-VCH, New York 1999.
- Koleva I. I., Niederländer H. A. G., van Beek T. A.: *Anal. Chem.* 73, 3373 (2001).

L20 HPLC SEPARACE ENANTIOMERNÍCH SLOUČENIN

PETRA STAŠKOVÁ, TOMÁŠ BARTL a TOMÁŠ GONĚC

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, VFU Brno
pstaskova@centrum.cz

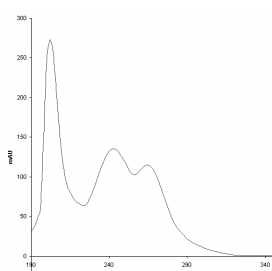
V rámci výzkumného projektu na farmaceutické fakultě VFU Brno byly nasyntetizovány látky s potenciálním účinkem na kardiovaskulární systém. Jedná se o chemická analoga látek z farmakologické skupiny antagonistů adrenergních receptorů s duálním účinkem. Z chemického hlediska byly vybrány alkylestery kyseliny 4-(2-fluorofenyl)-piperazin-1-yl]-1-hydroxyethyl]-fenylylkarbamové. Syntéza není prováděna stereospecificky, a proto je vý-



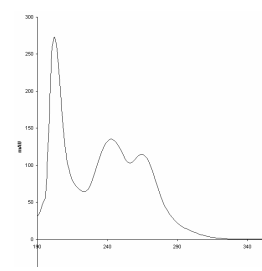
R	Sumární vzorec	Mr	Pracovní název
-CH ₃	C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃	423,44	4CF4M
-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃	437,46	4CF4E
-C ₃ H ₇	C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃	451,49	4CF4P
-C ₄ H ₉	C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃	465,52	4CF4B

Obr. 1. Separace alkylesterů kyseliny 4-{2-[4-(4-trifluoromethylfenyl)-piperazin-1-yl]-1-hydroxyethyl]-fenylylkarbamové v systému stacionární fáze Chirobiotic T 150 × 4,6 mm; mobilní fáze 100 % methanol; $f = 1,0 \text{ ml min}^{-1}$; $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

1. frakce



2. frakce



Obr. 2. Spektrum frakcí látky 4CF4E

sledkem racemát. V praxi se však ukázalo, že ve většině případů je terapeuticky účinný pouze jeden enantiomer.

Pro studované látky byla hledána vhodná metodika separací pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s využitím dvou chirálních stacionárních fází. První z nich byla stacionární fáze s enzymem cellobiohydrolasou

(Chiral – CBH 150 × 4,0 mm, 5 μm), kde jsme však díky pevné chemické sorbci na enzym nenašli vhodné podmínky separace. Druhou kolonou využívanou pro enantioseparace byla stacionární fáze s teikoplaninem jako chirálním selektorem (Chirobiotic T 150 × 4,6 mm, 5 μm). Zde byly nalezeny vhodné separační podmínky (obr. 1). Jednotlivé frakce byly detekovány pomocí UV-VIS. (obr. 2).

Vypracováno za pomoci grantu IGA 63/2007/FaF.

L21

CHEMICKÁ GENETIKA-INVENČNÍ INSTRUMENT SCREENINGU

JAN SVĚTLÍK^a a ANGELA SVĚTLÍKOVÁ^b

^a *Katedra farmaceutické analýzy a nukleární farmacie, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava,*

^b *Výskumný ústav potravinářský, Priemyselná 4, 824 75 Bratislava, Slovensko*

svetlik@fpharm.uniba.sk

Chemická genetika představuje výzkumnou metodu používající malé molekuly jako sondy ke studiu funkcí buňky nebo celého organismu. Termín chemická genetika označuje přístup, který využívá chemii na generování malých molekul a zároveň funguje na principech blízkých klasickému genetickému screeningu. Podstatným rozdílem je však to, že aplikované nízkomolekulární látky mění aktivitu proteinů v reálném čase, kdežto při genetickém zkoumání dosahujeme dané změny nepřímou manipulací jejich genů. Chemická genetika tedy pracuje se stejnými principy, avšak zaměřuje své analýzy na proteiny než na geny. Schéma výzkumu se ubírá podle dvou základních postupů. Při přímém způsobu jsou vybrané buňky či organismy vystaveny souboru malých molekul, když následně proběhnou selekci bioaktivních sloučenin způsobujících tvorbu konkrétního fenotypu posléze zakončí identifikace buňkových molekul (proteiny, lipidy, sacharidy) začleňných některou z testovaných látek. Naopak výchozím bodem nepřímého postupu se stává vybraný protein, jehož bioaktivní ligandy jsou vyhledávány z knihovny malých molekul.

Jiná odlišnost mezi srovnávanými metodami spočívá v efektu „mutace“, který bývá ve většině případů při mutaci genu permanentní, kdežto účinek vyvolaný malou molekulou je vratný, pakliže systém se zbaví této sloučeniny. Chemicko genetický přístup se tudíž jeví více vhodným a použitelným při studiu genů podstatných pro přežití organismu, neboť změnou jejich funkce ve vajíčku či embryu lze zapříčinit smrt před nebo krátce po narození. Naproti tomu buňce nebo zvířeti může být podána malá molekula na velmi krátký čas potřebný pro sledování funkce studovaného proteinu.

Tisíce nízkomolekulárních látek lze tedy testovat systematicky vůči známým proteinovým cílům za účelem identifikace molekul, které mění jejich činnost. Neuvěřitel-

ný počet sloučenin (10 000–1 000 000) může být sledován v jednom rozsáhlém screeningu, z kterého vzejde obvykle 10–1000 kandidátů do dalších kol vícenásobného retestování za rozdílných podmínek.

Jedním z úspěchů tohoto přístupu je i objev monastrolu jako inhibitoru mitotického kinesinu Eg5. Jednoduchý pyrimidinový derivát se tak stal vůdčí strukturou nové skupiny potenciálních protirakovinných léčiv a bude konfrontován s *in vivo* testy látek prezentující naše výzkumné úsilí.

L22

PREPARATIVNÍ SEPARACE PROTEINŮ KONTINUÁLNÍ ISOELEKTRICKOU FOKUSACÍ V ROZBÍHAVÉM TOKU

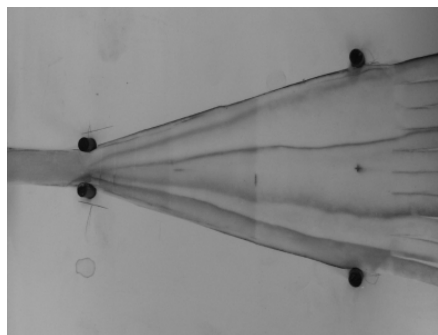
KAREL ŠLAIS a MIROSLAVA ŠTASTNÁ

Ústav analytické chemie AV ČR, v.v.i., Veverčí 967/97, 602 00 Brno

slais@iach.cz

Isoelektrická fokusace (IEF) je elektroforetická metoda pro separaci a fokusaci amfolytů, zejména proteinů. Pro stále rostoucí význam jejich analýzy i pro farmaceutické účely byly vyvinuty jak mikroanalytické varianty IEF – gelová, kapilární, v mikrokanálu, tak preparativní metody diskontinuální i kontinuální. Dosavadní preparativní metody IEF jsou málo účinné nebo extrémně složité. V nedávné době byl zveřejněn princip isoelektrické fokusace v rozbíhavém toku (divergent flow isoelectric focusing, DF IEF)¹. Princip DF IEF umožňuje výrazné zvýšení výkonu kontinuální isoelektrické fokusace.

Zde je prezentováno nově vyvinuté jednoduché a účinné zařízení, viz obr. 1. Lichoběžníkové separační lože je realizováno vrstvami netkané textilie s přiloženými dvěma páry elektrod. Na vstup je kontinuálně přiváděn roztok nosných amfolytů a proteinů určených k separaci. Výstup lože plynule přechází do 10 výstupních proužků. Celkový průtok vstupní kapaliny je řádu desetin ml min⁻¹. Byla ověřena dlouhodobá stabilita provozu a čistota výstupních frakcí.



Obr. 1. **Linie separovaných amfolytů**, odspodu: pI marker 3.0, pI marker 5.2, hemoglobin, cytochrom C

LITERATURA

1. Šlais K.: Electrophoresis, prijato k tisku.

L23

IZOLACE OBSAHOVÝCH LÁTEK *Morus alba*

KAREL ŠMEJKAL^a, STANISLAV CHUDÍK^a,
RADEK MAREK^b, PAVEL KLOUČEK^c a MURAT
KARTAL^d

^a Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická Univerzita, ^b Národní centrum pro výzkum biomolekul, MU, Kamenice 5/4A, 625 00 Brno, ^c Department of Crop Production, Faculty of Agrobiolgy, Food and Natural Resources, Czech University of Life Sciences Prague, Kamýcká 129, 165 21 Prague 6-Suchdol, Czech Republic, ^d Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, 06100 Ankara, Turkey karel.mejkal@post.cz

Výzkum antibiotik je v současnosti na pokraji krize, protože pouze několik hlavních farmaceutických společností investuje v této oblasti¹. Zvýšená potřeba výzkumu v této oblasti souvisí s narůstající potřebou nových nebo vylepšených antibakteriálních látek aktivních proti objevujícím se rezistentním kmenům. Jednou z možností je výzkum rostlinných metabolitů jako terapeutik nebo modelových sloučenin pro léčbu bakteriálních, fungálních i virových onemocnění. Jednou ze skupin přírodních látek s antibakteriální aktivitou jsou polyfenoly a z nich zvláště flavonoidy². Pro izolaci těchto látek jsme zvolili kořeny *Morus alba* Moraceae. Po extrakci a přečištění jsme použili kombinaci preparativní, semipreparativní HPLC na reverzní fázi a preparativní TLC na silikagelu pro izolaci antibakteriálně aktivních sloučenin typu polyfenolů. Čistotu těchto sloučenin jsme ověřili pomocí HPLC a tyto látky byly následně charakterizovány pomocí UV, IR, ¹H and ¹³C NMR, a MS spektrometrie.

Izolované sloučeniny jsme podrobili testům antibakteriální aktivity. Stanovení minimální inhibiční aktivity bylo provedeno na Gram-positivních bakteriích (*Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*), Gram-negativních bakteriích (*Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*) a kvasinkách (*Candida albicans*). Testované sloučeniny inhibovaly růst bakterií v závislosti na koncentraci a strukturálních parametrech. Srovnáním se standardem můžeme vybrané látky označit za nadějně antibakteriální sloučeniny a budou podrobeny dalším testům. Významná je hlavně aktivita proti v testech použitým rezistentním kmenům.

LITERATURA

1. Butler M. S.: Nat. Prod. Rep. 22, 162 (2005).
2. Cushnie T. P. T., Lamb A. J.: Int. J. Antimicrob. Agents 26, 343 (2005).

L24

CYNOSBATI FRUCTUS – OBSAHOVÉ LÁTKY A ÚČINKY

SZILVIA CZIGLE a JAROSLAV TÓTH

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovensko
Toth@fpharm.uniba.sk

Rod ruža (*Rosa* L.) je veľmi rozsiahlou a mnohotvárnou skupinou rastlín. Právě plody ruže, nažky, vyplňajú dutinu dužnatej červenej čiašky, obklopujú ich ostré krycie trichómy. V platných liekopisoch je oficiálna buď celá šípka, plodstvo ruže šípacej (*Rosa canina* L.) a iných druhov rodu *Rosa*, alebo len jej dužnatá časť.

Šípky sa tradične používajú najmä na prípravu čaju, ktorý je známy a obľúbený nielen ako chutný nápoj, ale má aj diaforetické a diuretické účinky, je zdrojom vitamínov, najmä kyseliny askorbovej.

Ludové liečiteľstvo západnej a severnej Európy s úspechom používa nažky ruže šípacej aj na liečbu reumatických ochorení. Táto skutočnosť sa v poslednom období stala predmetom vedeckého bádania, keďže tieto ochorenia stále predstavujú závažný terapeutický problém. Reumatoidná artritída je autoimunitné ochorenie chronického zápalového typu. Jej kauzálna terapia nie je doteraz známa. Cieľom symptomatickej liečby je predovšetkým zmiernenie bolesti, spomalenie progresie ochorenia, zlepšenie funkcie postihnutého kĺbu.

Klinicky sa skúšal vplyv užívania šípok vo forme prášku a kapsúl ako adjuvantnej terapie na zlepšenie príznakov osteoartritídy. Zlepšili sa nielen priame príznaky choroby, ako bolesť a stuhnutosť, ale aj ťažkosti pri denných aktivitách (vstávanie, sadanie, obliekanie, chôdza, spánok). Pacienti boli schopní znížiť dávky súčasne užívaných analgetík a antiflogistík¹.

Napriek uvedeným klinickým úspechom pri adjuvantnej terapii reumatických ochorení stále nie sú známe aktívne obsahové látky šípok a molekulové mechanizmy ich pôsobenia. Dužnatá časť šípok i nažky obsahujú len veľmi malé množstvá sekundárnych metabolitov (karotenoidy, flavonoidy, polyfenoly). Uvažuje sa najmä o synergickom pôsobení primárnych a sekundárnych metabolitov. Z ubikvitných látok sa popri vitamínoch a antioxidantoch v šípkach nachádzajú glykolipidy charakteru monogalaktosylglycerolu (MGDG) a triterpénové kyseliny (ursolová, oleánolová, betulínová)^{2,3}. Metódami *in vitro* sa preukázalo, že extrakty i izoláty zo šípok majú inhibičné pôsobenie na tvorbu viacerých mediátorov zápalu. Signifikantná je i *in vivo* inhibícia tvorby zápalu pri karagénovom teste.

Práca vznikla s podporou grantov APVV-51-017905 a VEGA 2/0090/08.

LITERATÚRA

1. Chrubasik C., Duke R. K., Chrubasik S.: *Phytother. Res.* 20, 1 (2006).
2. Larsen E., Kharazmi A., Christensen L. P., Christensen S. B.: *J. Nat. Prod.* 66, 994 (2003).
3. Wenzig E. M., Widowitz U., Kunert O., Bauer R., Chrubasik S.: *Planta Med.* 73, 844 (2007).

L25

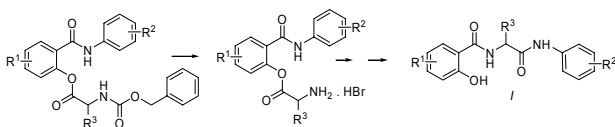
NEČEKANÝ PŘESMYK SALICYLANILIDOVÝCH ESTERŮ AMINOKYSELIN – VYSVĚTLENÍ MECHANISMU

JARMILA VINŠOVÁ^a, ALEŠ IMRAMOVSKÝ^{a,b}, MARTIN KRÁTKÝ^a, FÉRRIZ JUANA MONREAL^a a ANTONÍN LYČKA^b

^a *Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové,*

^b *Katedra chemie, Pedagogická fakulta University Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové, Česká republika*
jarmila.vinsova@saf.cuni.cz

Salicylanilidy, tj. substituované amidy kyseliny salicylové a anilinu, se vyznačují neobyčejně širokým spektrem biologických aktivit¹. K nejdůležitějším patří antibakteriální účinek včetně antimykobakteriálního a antifungálního. Jejich antimykobakteriální aktivita v *in vitro* testech vůči *Mycobacterium tuberculosis* a netuberkolózním kmenům *M. avium*, *M. kansasii* (MIC 1–4 µg ml⁻¹) (cit.²) stimulovala náš zájem o přípravu proléčiv, kde by fenolická hydroxyskupina salicylové části byla blokována dobře hydrolyzovatelnou skupinou. Proto jsme provedli esterifikaci s *N*-chráněnými aminokyselinami. Při esterifikaci glycinu a alaninu však došlo k 7-*exo*-trig cyklizaci na benzoxazepinové deriváty³, zatímco s dalšími aminokyselinami (*Z*-Val, *Z*-Phe) *N*-chráněné estery vznikly. V následném kroku odbourání *N*-chráněcí skupiny došlo k zcela nečekanému přesmyku, který vedl k diamidu *I*.



Pro vysvětlení tohoto přesmyku jsme provedli několik návrhů a studií, které budou prezentovány.

Tato studie vznikla za podpory MSM 0021620822 a GA UK 76807/2007.

LITERATURA

1. Vinšová J., Imramovský A.: *Ces. Slov. Farm.* 53, 6 (2004).
2. Vinsova J., Imramovsky A., Buchta V., Ceckova M., Dolezal M., Staud F., Jampilek J., Kaustova J.: *Molecules* 11, 1 (2007).

3. Imramovský A., Vinšová J., Monreal Ferriz J., Kuneš J., Pour M., Doležal M.: *Tetrahedron Lett.* 47, 5007 (2006).

L26

STANOVENÍ ANTIBIOTIK V ODPADNÍCH VODÁCH

HANA VÍTEČKOVÁ, MILADA VÁVROVÁ, LUCIE VYDROVÁ a LUDMILA MRAVCOVÁ

Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí, Fakulta chemická, Vysoké učení technické v Brně, Purkyňova 118, 612 00 Brno
viteckova@fch.vutbr.cz

V souvislosti s rozšiřováním počtu civilizačních chorob celosvětově narůstá výroba a spotřeba různých léčiv v humánní i veterinární medicíně. Odpovědi farmaceutických společností na tuto skutečnost je zvyšování produkce léčiv a rozšiřování cíleného výzkumu zaměřeného na výrobu nových léků. Stinnou stránkou zvyšování spotřeby léčiv ovšem zůstává, že tyto látky pronikají do životního prostředí v nezměněné nebo metabolizované formě. Zde způsobují závažné problémy v přírodních ekosystémech. Jedním z problémů je také tvorba rezistence patogenních mikroorganismů vůči těmto látkám. Z tohoto důvodu vzrůstá potřeba regulace množství léčiv v odpadních vodách. Běžnými biologickými čistícími procesy jsou tyto látky velmi těžko odbouratelné, protože negativně ovlivňují bakteriální mikroflóru čistíren odpadních vod, která pak vykazuje nižší efektivitu procesu čištění. Proto je naprosto nezbytné kontrolovat výskyt léčiv v odpadních vodách, jež jsou prioritním zdrojem kontaminace životního prostředí těmito polutanty.

Mezi nejběžněji používaná léčiva patří bezesporu antibiotika. Tyto látky, jak již bylo zmíněno, nezanedbatelně snižují efektivitu biologického stupně na čistírnách odpadních vod.

Tato práce byla zaměřena na sulfonamidová a tetracyklinová antibiotika. Byly vyvinuty jednoduché metody extrakce. Jako analytická koncovka byla zvolena HPLC s detektorem diodového pole.

Sulfonamidová antibiotika byla extrahována ethylacetátem, extrakty byly odpařeny na rotační vakuové odparce a rozpuštěny v methanolu a mobilní fázi. Jako mobilní fáze byla využita 0,1% HCOOH s acetonitrilem v gradientu.

Pro tetracyklinová antibiotika byla použita extrakce ultrazvukem v McIlvainově pufru a metoda SPE. Použitá mobilní fáze v tomto případě byla H₂SO₄ (pH 2,1) a acetonitril v gradientu. Pro vlastní analytické stanovení byla použita HPLC s kolonou Zorbax Elipse XBD-C18 (150 × 4,6 mm; 5 µm).

Vzorky byly odebírány na odtoku a přítoku z městské čistírny odpadních vod Brno-Modřice a z čistírny odpadních vod v areálu Veterinární a farmaceutické univerzity Brno.

Tato práce byla zpracována na základě podpory z projektu OC-183, COST, Action 636.

L27

THIOOXO SKUPINA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA

KAREL WAISSER

*Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
waisser@faf.cuni.cz*

S antituberkulotiky obsahujícími thiooxo skupinu se setkáváme po celou dobu vývoje chemoterapeutik. Mezi první úspěšné látky patří Thiacetazon (*p*-acetamidobenzaldehyd thiosemikarbazon), Isoxyl (1,3-bis-(4-isopentyloxy)phenyl)-thiomočovina), Ethiazon (2-ethylisonikotinthioamid), prothizon (2-propyli-sonikotinthioamid). Mechanismus účinku všech těchto látek spočívá v inhibici biosyntézy mykolových kyselin. Thiacetazon pro svoji nízkou cenu se ještě používá v rozvojových zemích. V kombinaci s INH je doporučován proti nemocem vyvolaným *M. avium*. Významná protituberkulózní aktivita těchto látek přiměla mnoho zahraničních skupin k syntézám jejich analogů. V některých případech farmakofor thiočoviny byl součástí heterocyklu. U nás (podobně jako v nejvýznamnějším německém ústavu výzkumu tuberkulózy v Borstel, Pasteurově ústavu ve Francii a Univerzitě v Katánii v Itálii) jsme se nejprve věnovali thiobenzamidům, které na rozdíl od benzamidů jsou antimykobakteriální. Každá z uvedených skupin nalezla možnost, jak aktivitu zvýšit. U nás to byla cesta k thiobenzanilidům.

Velký pokrok nastal v rámci spolupráce s Technickou Univerzitou Drážďany. Znamenalo to velké rozšíření možností. Našli jsme řadu dalších skupin antimykobakteriálních sloučenin obsahujících thiooxo-skupinu (dithiooxamidy, thiohydrazidy, další heterocykly obsahující thioxoskupinu, deriváty 3,4,6,8-tetra-thiabicyklo[3.3.0]okt-1(5)-en-2-thionu).

Do poslední etapy vývoje protituberkulózních látek s thiooxo skupinou nás přivedl poznatek, že salicylanilidy jsou sloučeninami o odlišném mechanismu biologické aktivity od používaných antituberkulotik. V neposlední řadě jsme se věnovali modelování molekul salicylanilidů a z nich odvozených 3-fenyl-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dionů, avšak poznatek o vysoce účinných látkách s thioxoskupinou nás vedl k přípravě analog se záměnou oxoskupiny za thioxoskupinu. Nejúčinnější skupinou látek byly *N*-benzyl-salicylthioamidy. Látky této skupiny často překonávají antimykobakteriální aktivitou INH. Jsou širokospektré a účinné i vůči rezistentním kmenům INH a dodnes obávanému *M. avium*. Látky této skupiny jsme dosud nepublikovali. Při vývoji potenciálních antituberkulotik jsme měli potíže se sledováním vedlejších účinků. V posledních několika letech jsou některé sledovány

v Německu v Leibnizově Ústavu pro výzkum přírodních látek a infekční biologie, konkrétně v ústavu Hanse Knölla. Na jejich základech jsme vyřadili mnoho našich sloučenin z výzkumu.

Projekt je částí výzkumného projektu Ministerstva školství a mládeže ČR, No. MSM0021620822.

L28

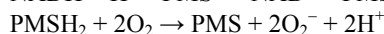
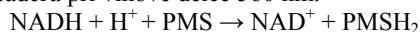
INHIBICE SUPEROXIDU PŘÍRODNÍMI LÁTKAMI – ENZYMOVÉ A NEENZYMOVÉ METODY

ALEŠ ZIMA a KAREL ŠMEJKAL

*Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
benwinter@centrum.cz*

Volné radikály jsou nestabilní molekuly s velmi krátkou dobou existence a vysokou chemickou reaktivitou vůči okolním strukturám. V rámci projektů specializovaných na stanovování antiradikálové aktivity přírodních extraktů a čistých přírodních látek jsme se zaměřili na zhášení a inhibici tvorby superoxidového radikálu generovaného v metodách jak enzymových, tak neenzymových^{1,2}. Testům bylo podrobeno celkem osm čistých látek z plodů *Paulownia tomentosa* izolovaných na Ústavu přírodních léčiv. Jednalo se o látky flavonoidní povahy s postranním geranylovým řetězcem v poloze 6.

V případě neenzymové metody byl pro generování superoxidu použit systém NADH (redukovaný β-nikotinamid adenin dinukleotid)/PMS (fenazin methylsulfát) – kde PMS byl iniciátorem celé reakce. Indikátorem inhibice superoxidového radikálu bylo barvivo NBT (nitroblu tetrazolium chlorid)^{2,3}. Aktivita byla sledována spektrofotometricky pomocí Synergy HT Multi-Detection Microplate readeru při vlnové délce 560 nm.



V případě enzymové metody byl superoxid generován v systému X/XO (xanthin/xanthinoxidasa) – xanthinoxidasa kalalyzuje přeměnu xanthinu na kyselinu močovou za vzniku superoxidového radikálu. Detekce probíhala stejným způsobem jako při použití neenzymové metody^{2,3}.

LITERATURA

1. Tabata H., Katsube T., Tsuma T., Ohta Y., Imawaka N., Utsumi T.: *Food Chem.* 109, 64 (2008).
2. Ribeiro B., Valenta P., Baptista P., Seabra R. M., Andrade P. B.: *Food Chem. Toxicol.* 45, 1805 (2007).
3. Valenta P., Fernandes E., Carvalho F., Andrade P. B., Seabra R. M., Bastos M. L.: *J. Agric. Food Chem.* 49, 3476 (2001).

L29

SYNTÉZA A APLIKACE NOVÝCH ZHÁŠEČŮ
FLUORESCENCE POUŽITELNÝCH
V DNA SONDÁCH

**PETR ZIMČÍK, MIROSLAV MILETÍN, KAMIL
KOPECKÝ a VERONIKA NOVÁKOVÁ**

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
petr.zimcik@faf.cuni.cz*

Fluorescenční značení je v současné době jednou z asi nejpoužívanějších metod určených k detekci biomolekul v biochemii. Při detekci i kvantifikaci DNA nebo RNA sekvencí se využívá často kombinace dvou barviv, z nichž jedno je silným fluoroforem a druhé zhášečem fluorescence. Pokud jsou obě barviva v dostatečné blízkosti, dochází ke zhášení fluorescence, v případě, že se od sebe oddálí, dojde k emisi světla použitým fluoroforem. Nabídka fluorescenčních barviv je velice široká, nabídka vhodných zhášečů již tak rozsáhlá není a pro fluorofory emitující při velmi vysokých vlnových délkách (přes 700 nm) prakticky zhášeče chybí. My jsme se zabývali syntézou a charakterizací úplně nového strukturního typu zhášečů ze skupiny tetrapyrazinoporfyrinů (TPP).

Tato skupina látek byla původně vyvíjena jako fotosensitizéry ve fotodynamické terapii (PDT). Při zkoumání vztahů mezi strukturou a účinkem jsme objevili látky naprosto nevhodné pro PDT, ale naopak s vlastnostmi ideálními pro použití jako zhášeče fluorescence (mají nulovou fluorescenci a produkci singletového kyslíku)¹. Tyto látky jsme dále zkoumali a připravili jsme vhodné deriváty, které po navázání na oligonukleotidickou sondu definované sekvence byly otestovány jako zhášeče s velmi dobrými výsledky, naprosto srovnatelnými s běžně používanými zhášeči. Výhodou nového strukturního typu látek je chemická stabilita a velká variabilita v rozsahu vlnových délek vhodných pro zhášení, pokrývající prakticky celou škálu dostupných fluoroforů. Takovou univerzálnost nenabízí doposud žádný z využívaných strukturních typů.

Důvod, proč TPP právě s aminoskupinami na periferii mají tyto vlastnosti vhodné pro zhášení, jsme také dále studovali, abychom odhalili příčiny prakticky nulové fluorescence tak netypické pro deriváty TPP. Jako nejpravděpodobnější příčinou se jeví proces intramolekulárního fotoindukovaného transferu elektronů (PET). Tento předpoklad jsme potvrdili syntézou série látek s různým počtem aminoskupin a zkoumáním jejich vlastností.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM0021620822.

LITERATURA

1. Zimcik P., Miletin M., Kostka M., Schwarz J., Musil Z., Kopecky K.: J. Photochem. Photobiol. A-Chem. 163, 21 (2004).

L30

REGIOSELEKTIVNÍ JEDNOKROKOVÁ SYNTÉZA
2-VINYL-5-ARYLTETRAZOLŮ

JAROSLAV ROH a ALEXANDR HRABÁLEK

*Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK v HK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Jaroslav.roh@faf.cuni.cz*

Chemie tetrazolů zaznamenává v posledních desetiletích nebývalý rozmach, o čemž svědčí i velké množství původních prací na toto téma. Toto uskupení nachází uplatnění ve farmaceutické chemii, v koordinační chemii jako ligand, ve speciálních výbušninách a konečně i jako předstupeň syntézy dalších heterocyklů.

2-Vinyl-5-aryltetrazoly představují významný mezi-produkt při syntéze 3-arylpyrazolů. Rozkladem 2-vinyl-5-aryltetrazolů (I) vznikají N-vinylarylnitriminy (II), které cyklizují přes nearomatické 3-aryl-4H-pyrazoly (III) na 3-arylpyrazoly (IV) (schéma 1).

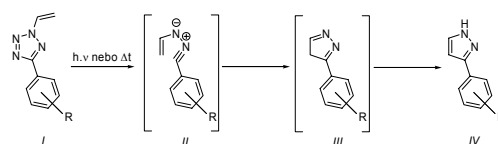


Schéma 1.

Existuje několik různých postupů přípravy 2-vinyl-5-aryltetrazolů, každá z nich však má značné nevýhody. Jednak je to přímá vinylace tetrazolu pomocí vinylního acetátu za přítomnosti palladiových¹ či rtuťnatých² katalyzátorů (nízké výtěžky, toxická rezidua). Další možností je dehydratace 2-(2-hydroxyethyl)-5-aryltetrazolu a konečně dehydrohalogenace 2-(2-chlorethyl)-5-aryltetrazolu¹. Avšak během přípravy těchto meziproductů se nevyhne vzniku 1 i 2 polohového isomeru v různých poměrech a jejich složitému dělení.

Naši pracovní skupině se podařilo vyvinout jednokrokovou regioselektivní metodu syntézy 2-vinyl-5-aryltetrazolů. Ta spočívá v reakci příslušného tetrazolu s nadbytkem 1,2-dibromethanu za přítomnosti triethylaminu ve vřoucím acetonitrilu (schéma 2). Při této reakci překvapivě nevzniká 1-vinyl-5-aryltetrazol a substituce obou atomů bromu za vzniku tetrazolového „dimeru“ probíhá jen ve velmi malém procentu.

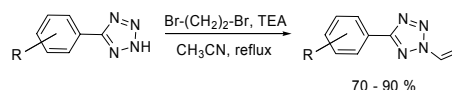


Schéma 2.

Práce vznikla za podpory VZ Ministerstva školství ČR (MSM 0021620822).

LITERATURA

1. Moody Ch. J., Rees Ch. W., Young R. G.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 329.
2. Afonin A. V.: Chem. Heterocycl. Compd. 25, 1385 (1989).

L31

**PREDIKCIA BIOLOGICKEJ AKTIVITY
N-BENZYL-SALICYLAMIDOV POMOCO
UMELÝCH NEURÓNŮVÝCH SIETÍ**

**PETER NEMEČEK^a, JÁN MOCÁK^{a,b}, JOZEF
LEHOTAY^b a KAREL WAISSER^c**

^a Katedra chémie, FPV UCM, Nám. J Herdu 2, 917 01 Trnava, ^b Ústav analytickej chémie, FCHPT STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovensko, ^c Katedra anorganické a organické chémie, FaF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika
peter.nemecek@ucm.sk

Nevýhodou experimentálne získaných QSAR parametrov je ich použiteľnosť až po vykonaní syntézy, čo vopred vylučuje vykonať predikciu biologickej aktivity ešte nesyntetizovaných zlúčenín. Popri štandardných QSAR parametroch, ako sú log *P*, stericke, a i., možno na predpoveď biologickej aktivity využiť aj menej tradičné, vypočítané alebo simulované fyzikálno-chemické vlastnosti. Takéto sú napr. chemické posuny v NMR spektrách, polarizovateľnosť, hustota, a iné. Vypočítané alebo simulované molekulové vlastnosti sú obvykle menej presné, ale možno ich použiť ihneď po nakreslení štruktúrneho vzorca molekuly v príslušnom softvéri. Aj v Hanschovej analýze najdôležitejší parameter lipofily sa dnes väčšinou nemeria, ale zisťuje sa softvérovou kalkuláciou. Molekulové vlastnosti sa dajú efektívne využiť ako vstupné premenné v umelých neurónových sieťach, vhodne vyjadrená biologická aktivita je výstupnou premennou.

Hlavnými výhodami aplikácie neurónových sietí sú: využitie kontinuálnych i kategorických premenných na vstupe i výstupe, použitie všetkých premenných bez predchádzajúcej selekcie najvýznamnejších a uplatnenie aj nelineárnych vzťahov vo výpočtovom procese. Neurónová sieť po úspešnom natrénovaní poskytuje správnu predpoveď pre nové zlúčeniny, nezahrnuté do tréningového procesu.

Na predikciu biologickej aktivity vo formě log *MIC* sa ako vstupy do trojvrstvového perceptrónu použilo 27 premenných (3 rôzne výpočty log *P*, 16 premenných získaných z ¹H a ¹³C NMR posunov a 8 molekulových vlastností). Na zhodnotenie jednotlivých sietí sa použili 3 látky. Z tohto testovacieho setu sa vypočítali percentá úspešnosti. Celková úspešnosť pre všetky 4 skúmané mykobaktérie a 2 doby kultivácie bola 83,3 %.

Vykonanie syntézy až po zistení predpovedanej štruktúry s najlepšou aktivitou pomocou nových QSAR prístupov využívajúcich širokú paletu molekulových vlastností

je hlavným výstupom tejto práce.

Použitie parametrov vypočítaných resp. simulovaných pre danú štruktúru umožňuje aj prípadné štúdium predikcie biologickej aktivity dokonca aj mimo použitých substituentov a obsadzovaných polôh na nosnej štruktúre zlúčenín vytvárajúcich tréningový súbor pri výpočte QSAR modelu.

Práca vznikla s podporou grantov VEGA 1/3584/06 a MSM 0021620822.

L32

**THE EFFECTS OF DIFFERENT HARVESTING
TIME AND DRYING METHODS ON THE YIELD
AND ESSENTIAL OIL CONTENT OF *Thymus eigi*
(M. ZOHARY ET P. H. DAVIS) JALAS**

MENSURE ÖZGÜVEN^a and NAZIM ŞEKEROĞLU^b

^a Department of Field Crops, Faculty of Agriculture, University of Çukurova, 0133 Adana-Turkey, ^b Department of Biology, Faculty of Art and Science, University of Kilis 7 Aralık, 79000, Kilis-Turkey

Thymus eigi (M. Zohary et P. H. Davis) Jalas, an important endemic thyme species to Turkey, has locally been used as spice, herbal tea and traditional medicine for centuries in Southern Turkey. This wild thyme species has recently been domesticated at Agricultural Faculty of Çukurova University. In essential oil plants, harvest time and post-harvest processing, especially drying, considerably affects yield and essential oil content. In this context, the effects of three different harvesting time (pre-flowering, on flowering and post-flowering) and four drying methods (under sun, on shade, in cabinet dryer and in solar tunnel dryer) were studied in order to determine the highest yield and essential oil content in *Thymus eigi* Jalas. In the study, fresh and dry herbage yields, fresh and dry leaf yields and essential oil contents were evaluated.

In conclusion, optimum harvesting time for high yield and essential oil content was on flowering and drying methods were on shade, in cabinet dryer and in solar tunnel dryer.

POSTERY – POSTERS

P01

MICELIZÁCIA A TERMODYNAMICKÉ PARAMETRE HEPTAKAÍNIUMCHLORIDU VO VODNOM ROZTOKU KBr

FILS ANDRIAMAINTY*, JOZEF ČIŽMÁRIK, IVAN
MALÍK a STANISLAVA HORVAT

*Katedra farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty
Univerzity Komenského, Odbojárov, 10, 832 32 Bratislava
mouanda@fpharm.uniba.sk*

Kritická micelová koncentrácia lokálneho anestetika heptakaíniumchloridu (látka XIX, schéma 1.) vo vodnom roztoku KBr ($0,1 \text{ mol l}^{-1}$ a $0,2 \text{ mol l}^{-1}$) bola určená spektrofotometricky¹ v UV oblasti spektra v teplotnom intervale $T = 20\text{--}40 \text{ }^\circ\text{C}$ a pri $\text{pH} \approx 4,5\text{--}5,0$.

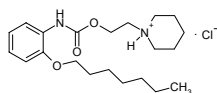
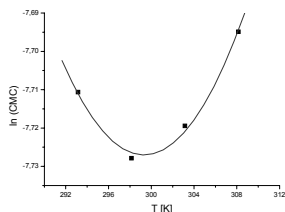


Schéma 1. Chemický vzorec heptakaíniumchloridu

Závislosť CMC od teploty T mala tvar „U“ (U-shaped) s minimom pri teplote $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (obr. 1).



Obr. 1. Závislosť $\ln(\text{CMC})$ od T pre látku XIX; ($0,2 \text{ mol l}^{-1}$ KBr)

Parabolická závislosť CMC od teploty T bola fitovaním hodnôt charakterizovaná pomocou tzv. „power-law“² rovnice. Zo závislosti $\ln(\text{CMC})$ od T sme fitovaním polynómom druhého stupňa získali parabolické rovnice pre jednotlivé koncentrácie študovanej látky, z ktorých boli pomocou modelu fázovej separácie³ vypočítané termodynamické parametre, ako sú: štandardná mólová Gibbsova energia (ΔG°), entalpia (ΔH°) a entropia (ΔS°). Hodnoty ΔG° sú záporne a iba minimálne závisia od teploty. Výraznejšie sú poklesy hodnôt ΔH° k zápornejším hodnotám, micelizácia sa teda s teplotou stáva exotermickejším dejom. Hodnoty ΔS° sú vo väčšine prípadov kladné a s teplotou klesajú.

*Táto práca je zahrnutá a vznikla v rámci projektu
VEGA č. 1/4291/07.*

LITERATÚRA

1. Ščukin E. D., Percov A. V., Amelinová E. A.: *Koloidní Chemie*. 1. vyd., str. 303. Academia Praha, Praha 1990.
2. Chen L. J., Lin S. Y., Huang C. C.: *J. Phys. Chem.* 102, 4350 (1998).
3. Evans D. F., Wightmann P. J.: *J. Coll. Interf. Sci.* 86, 515 (1982).

P02

POROVNANIE PRODUKCIE SANGUINARÍNU RASTLINAMI ČEĽADE *Papaveraceae*

**ANDREA BALAŽOVÁ, FRANTIŠEK BILKA
a VÍTĀZOSLAVA BLANÁRIKOVÁ**

*Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
balazova@fpharm.uniba.sk*

Pre rastliny čeľade *Papaveraceae* je charakteristická tvorba benzylozochynolínových alkaloidov (BICH). Táto skupina alkaloidov zahŕňa približne 2500 štruktúr s dokázanými farmakologickými účinkami. Najvýznamnejšími alkaloidmi používanými v terapeutickú praxi sú analgetický morfin, antitusický kodeín, myorelaxans papaverín a antimikrobiálny sanguinarín¹.

Rastlinné *in vitro* kultúry sú považované za alternatívny zdroj komerčne zaujímavých produktov sekundárneho metabolizmu – alkaloidov. Jednou z biotechnologických možností, ako zvýšiť produkciu sekundárnych metabolitov, je elicitácia. *In vitro* kultúry rastlín čeľade *Papaveraceae* tvoria ako odpoveď na elicitáciu benzofenantridínový alkaloid sanguinarín².

Suspenné kultúry *Papaver somniferum* L., *Chelidonium majus* L. a *Eschscholtzia californica* Cham. boli elicitované roztokom fungálneho elicitora pripraveného z *Botrytis cinerea* (glukózový ekvivalent 18 mg ml^{-1}). Všetky elicitované suspenné kultúry reagovali na prítomnosť biotického elicitora zvýšenou produkciou sanguinarínu. Prítomnosť elicitora v živnom médiu viedla k 13-násobnému zvýšeniu sanguinarínu v suspenných kultúrach *Chelidonium majus* L., k 9násobnému zvýšeniu u *Papaver somniferum* L. a k 6násobnému zvýšeniu u *Eschscholtzia californica* Cham.

Práca bola podporená grantom VEGA MŠ SR 1/4292/07.

LITERATÚRA

1. Ziegler J., Facchini P. J.: *Annu. Rev. Plant. Biol.* 59, 735 (2008).
2. Archambault J., Williams R. D., Bédard C., Chavarie C.: *J. Biotech.* 46, 95 (1996).

P03**KARDIOPROTEKTIVNÍ ÚČINEK DERIVÁTU
HETEROARYLAMINOETHANOLU
V EXPERIMENTU****LENKA BARTOŠÍKOVÁ^{a*}, JIŘÍ NEČAS^a, JOZEF
CSÖLLEI^b, TOMÁŠ BARTOŠÍK^c a MARTIN
PAVLÍK^c**

^a Ústav fyziologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, ^b Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno, ^c ARK, FN U sv. Anny v Brně
bartosil@tunw.upol.cz

Studie se zabývá kardioprotektivním potenciálem derivátu heteroarylaminoethanolů 2-[4-(4-fluorfenyl)piperazino-1-yl]-1-(3-metylbenzofuran-2-yl)ethanol(u) na modelu izolovaného perfundovaného myokardu v podmídkách ischemicko-reperfúzního poškození. Studie byla provedena na 30 izolovaných srdcích laboratorního potkana, které byly perfundovány modifikovanou metódou dle Langendorffa. Po stabilizační, 10 minútové fázi (koronárni perfúze 14 ml min⁻¹) byla navozena ischemie srdce zástavou perfúze na dobu 30 minút, poté následovala reperfúze na dobu 60 minút (průtok 14 ml min⁻¹).

Zvířata byla rozdělena do 3 skupin ($n=10$). První skupina – léčená (derivát heteroarylamino-ethanolu 5 mg kg⁻¹ v 0,5% Avicelu); druhá skupina – placebo (0,5% Avicel); intaktní skupina – bez aplikace a bez zákroku. Látka byla podávána v jedné denní dávce, perorálně, gastrickou sondou, po dobu 15 dnů.

Sledovány byly biochemické indikátory oxidatívneho poškození: malondialdehyd, superoxid dismutasa, glutathion peroxidasa, celková antioxidační kapacita v séru, resp. v myokardu. Dále byly sledovány srdeční funkce: enddiastolický tlak v levé komoře, tlak v levé komoře a kontraktilita.

Výsledky dokazují, že derivát heteroarylaminoethanolu zmírní dysfunkce myokardu provokované navozenou ischemií-reperfúzi. Tuto skutečnost potvrzuje vzestup hladin antioxidačních enzymů a celkové antioxidační kapacity v séru. Kardioprotekce podávaným derivátem resultuje ze suprese oxidatívneho stresu a koreluje se zachováním ventrikulární funkce izolovaného srdce.

P04**INHIBÍCIA LIPOXYGENÁZY BIOAKTÍVNÝMI
METABOLITMI RASTLIN A ENDOFYTICKÝCH
HÚB****LÝDIA BEZÁKOVÁ^a, MAREK OBLOŽINSKÝ^a,
MARIÁN VANKO^a, IVANA HOLKOVÁ^a, MÁRIA
ŠTURDÍKOVÁ^b, MICHAL MARUNA^b, DANIELA
KOŠTÁLOVÁ^c a DANIEL GRANČAI^b**

^a Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, ^c Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta,

Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, ^b Ústav biotechnológie a potravinárstva, Fakulta chemickej a potravinárskej biotechnológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovensko
bezakova@fpharm.uniba.sk

Lipoxygenázy (LOXs EC 1.13.11.12, *linoleate: oxygen oxidoreductase*) sú dioxygenázy s obsahom nehemového železa v aktívnom mieste, ktoré katalyzujú stereo- a regiošpecifickú premenu 1,4-cis, cis diénového motívu v polyneenasýtených mastných kyselinách na príslušné hydroperoxydy. V živočíšnych organizmoch sú hydroperoxydy následne metabolizované v kaskáde reakcií na leukotriény a lipoxiny – mediátory zápalovej a alergickej reakcie. Keďže v priebehu reakcie katalyzovanej lipoxygenázou sa tvoria voľné radikály, otvára sa priestor pre využitie látok s antioxidačnými a skavengerovými účinkami na ich elimináciu. Medzi zlúčeniny zhašávajúce radikály patria aj niektoré sekundárne metabolity rastlín – flavonoidy a iné fenolické látky. Schopnosťou syntetizovať biologicky aktívne zlúčeniny tohto typu sa vyznačujú aj endofytické mikroorganizmy žijúce v symbióze s intaktnými rastlinami. Expresia aktivity lipoxygenázy a zvýšená tvorba produktov metabolismu arachidonátov je spojená s rozvojom niektorých ochorení ako sú, reumatická artritída, astma, poruchy kardiovaskulárneho systému, nádorové ochorenia a iné. Využitie modelu inhibície lipoxygenázy môže byť jedným z prístupov pri získavaní nových potenciálnych antioxidačne a antiflogisticky účinných zlúčenín.

Pre testovanie účinku inhibítorov bola použitá LOX z cytozolovej frakcie pľúc potkana. Po uskutočnení purifikačnej procedúry (gradientová frakcionácia, gélová filtrácia: Sephadex G-150 a hydrofóbná chromatografia: Phenyl Sepharose CL-4B) boli stanovené kinetické parametre enzýmu: (K_m , V_{max}) pH-optimum a relatívna molekulová hmotnosť. Testovali sme antilipoxygenázovú aktivitu sekundárnych metabolitov rastlín zo skupiny flavonoidov a fenolických kyselín izolovaných z *Anthemis tinctoria*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata* a tiež extrakty endofytických mikroorganizmov izolovaných z listov *Magnolia sp.*. Hodnotenie účinku týchto potenciálnych inhibítorov bolo založené na sledovaní vplyvu koncentrácie inhibítora na rýchlosť akumulácie produktov *in vitro*. Inhibičná aktivita týchto zlúčenín bola vyjadrená v percentách inhibície, IC_{50} a bola stanovená kinetika inhibičnej reakcie.

Úloha bola riešená za podpory grantu VEGA 1/4294/07.

P05

VPLYV BIOTICKÝCH A ABIOTICKÝCH ELICITOROV NA TVORBU SANGUINARÍNU SUSPENZNÝMI KULTÚRAMI MAKU SIATEHO, *Papaver somniferum* L.

FRANTIŠEK BILKA, ANDREA BALAŽOVÁ, VÍTAZOSLÁVA BLANÁRIKOVÁ, IVANA HOLKOVÁ, AGNESA LACIKOVÁ, MARIÁN VANKO a ANDREA BILKOVÁ

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika bilka@fpfarm.uniba.sk

Mak siaty je významným producentom benzylizochinolinových alkaloidov. Suspenzné kultúry maku siateho nemajú schopnosť syntetizovať morfinanové alkaloidy, ich majoritným alkaloidom je benzofenantridín sanguinarín. Sanguinarín má antibakteriový a protizápalový účinok. Podľa najnovších štúdií je induktorom apoptózy, a preto sa určite stane objektom farmakologického výskumu v oblasti protinádorovej terapie¹.

Suspenzné *in vitro* kultúry maku siateho tvoria v priebehu 28-dňovej subkultivácie sanguinarín v množstve približne 0,45–0,55 µg g⁻¹ čerstvej hmoty. Produkciu sanguinarínu sme ovplyvnili tromi rôznymi elicitáciami: extraktom z huby *Botrytis cinerea*, síranom meďnatým a metyljazmonátom. Extraktom *B. cinerea* sme kultúry ovplyvnili na 7., 14., 21. a 28. deň subkultivácie. Najvyššie zvýšenie produkcie sanguinarínu sme zaznamenali u 14-dňových kultúr po 48 h od aplikácie (19,7-násobné zvýšenie v porovnaní s kontrolami). Síran meďnatý je v množstve 0,25 mg l⁻¹ súčasťou živného média – na elicitáciu sme použili síran meďnatý v troch koncentráciách: 2,5; 25 a 250 mg l⁻¹. Pozorovali sme 1,7; 4,7, resp. 7,4-násobné zvýšenie množstva sanguinarínu. Metyljazmonát sme použili takisto v troch koncentráciách (0,5; 1,0 a 2,0 mmol l⁻¹). Najväčší prírastok sanguinarínu sme namerali pri koncentrácii 1,0 mmol l⁻¹ (2,3-násobok oproti kontrolám). Z našich výsledkov vyplýva, že z hľadiska zvýšenia tvorby sanguinarínu je najefektívnejšou elicitácia extraktom z huby *Botrytis cinerea*.

Práca bola podporená grantami VEGA MŠ SR 1/4292/07 a UK/67/2008.

LITERATÚRA

1. Zdařilová A., Malíková J., Dvořák Z., Ulrichová J., Šimánek V.: Chem. Listy 100, 30 (2006).

P06

VYUŽITIE METÓD MOLEKULÁRNEJ BIOLÓGIE NA ROZLIŠENIE DRUHOV *Lactobacillus plantarum* A *Lactobacillus pentosus*

ANDREA BILKOVÁ, HANA KIŇOVÁ SEPOVÁ a MARTINA DUBNÍČKOVÁ

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika bilkova@fpfarm.uniba.sk

Laktobacily patria k baktériám mliečneho kvasenia, fermentujú sacharidy na kyselinu mliečnu. Profilom fermentovaných sacharidov sa jednotlivé druhy a kmene líšia, ale tento údaj, podobne ako morfológické a fyziologické rozdiely, nie je dostačujúci pre ich identifikáciu na úrovni druhu. Na ich jednoznačnú identifikáciu sa využívajú molekulárno-biologické metódy.

Zo žalúdočnej sliznice trojtýždňového kozľaťa, chovaného na mliečnej strave, sme izolovali niekoľko baktérií. Na základe mikrobiologických a biochemických testov 5 z týchto baktérií (KG1, KG4, KO4m, KO4b a KO5) vykazovalo vlastnosti rodu *Lactobacillus*. Na ich druhovú identifikáciu sme použili časti ich 16S rRNA génov, amplifikované pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR)¹. Po osekvenovaní PCR produktov a porovnaní získaných sekvencií v GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST), sme izoláty KG1 a KG4 identifikovali ako *Lactobacillus plantarum* resp. *Lactobacillus pentosus* (100% homológia) a izoláty KO4m a KO5 ako *Lactobacillus reuteri* (99% a 100% homológia). Nukleotidová sekvencia PCR produktu z novo-izolovanej baktérie KO4b je na 94% identická so sekvenciou *L. plantarum* uvedenou v GenBank. Na základe nižšieho percenta homológie usudzujeme, že na jednoznačnú identifikáciu tejto baktérie bude potrebné použiť aj iné metódy.

Nukleotidové sekvencie génov pre 16S rRNA druhov *L. plantarum* a *L. pentosus* sú vysoko homologické (99%). Líšia sa len tromi nukleotidmi². Preto sme na jednoznačnú identifikáciu baktérií KG1 a KG4 na úrovni druhu využili medzigénový priestor nachádzajúci sa medzi 16S rDNA a 23S rDNA. Do tejto oblasti smerovali druhovo špecifické primery navrhnuté podľa Bertiera a spol.³. Pomocou týchto primerov sme oba izoláty zaradili k druhu *L. plantarum*.

Práca bola podporená grantom VEGA MŠ SR 1/4290/07.

LITERATÚRA

1. Heilig H. G. H. J., Zoetendal E. G., Vaughan E. E., Marteau P., Akkermans A. D. L., de Vos W. M.: Appl. Environ. Microbiol. 68, 114 (2002).
2. Colins M. D., Rodrigues U., Ash C., Aguirre M., Farrow J. A. E., Martinez – Murcia A., Phillips B. A., Williams A. M., Wallbanks S.: FEMS Microbiol. Lett. 77, 5 (1991).

3. Berthier F., Ehrlich S. D.: FEMS Microbiol. Lett. 161, 97 (1998).

P07

STUDIUM INHIBITORŮ
ACETYLCHOLINESTERASY

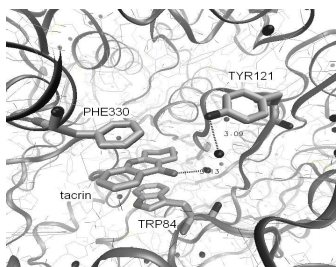
JIŘÍ BINDER^a, KAMIL KUČA^b, DANIEL JUN^b
a VERONIKA OPLETALOVÁ^a

^a Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^b Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Acetylcholinesterasa (AChE; EC 3.1.1.7) je enzym, který má klíčovou roli v přenosu nervového signálu. Jeho funkcí je štěpit neurotransmitter acetylcholin uvolňovaný z nervových zakončení při přenosu nervového vzruchu¹. Inhibitory AChE jsou v současnosti užívány jako pesticidy (parathion, malathion), léčiva Alzheimerovy choroby (takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin), k léčbě myastenia gravis (neostigmin, pyridostigmin), k premedikaci před otravou nervově paralytickými látkami (SAD-128) či v oftalmologii.

Za posledních několik let znalosti o struktuře, vlastnostech či mechanismu inhibice a reaktivace AChE značně pokročily. Rychlý vývoj výkonných počítačů a nových metod teoretické chemie umožnil studovat chování látek bez toho, aby se uskutečnil jediný experiment². V současnosti je dostupné velké množství softwarových systémů s jejichž pomocí je možné objasnit jednotlivé detaily chemických reakcí, vypočítat vlastnosti látek či studovat interakci léčiv s receptory nebo jinými makromolekulami.

V našem příspěvku se zabýváme *in silico* studiem interakci reverzibilních inhibitorů s enzymem. Na základě těchto výsledků budou připraveny a testovány nové inhibitory. Získané hodnoty budou srovnávány s výsledky *in vitro* experimentu³.



Obr. Pohled do kavítu AChE inhibované takrinem (PDB ID 1ACJ). Vytvořeno ve VMD 1.8.6.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu výzkumného záměru MSM0021620822.

LITERATURA

1. Quinn D. M.: Chem Rev. 87, 955 (1987).
2. Lushington G. H., Jian-Xin Guo, Hurley M. M.: Curr. Top. Med. Chem. 6, 57 (2006).
3. Kuča K., Cabal J., Patočka J., Dohnal V.: Lett. Drug Des. Discov. 1, 97 (2004).

P08

ANTIOXIDAČNÁ AKTIVITA KALUSOVEJ
KULTÚRY *Melissa officinalis* L. cv. Citra

VÍTAZOSLAVA BLANÁRIKOVÁ^a, FRANTIŠEK
ŠERŠEN^b a MILENA HOUDKOVÁ^a

^a Katedra bunkovej a molekulárnej biológie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, 832 32 Bratislava, SR, ^b Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta Univerzita Komenského, 842 15 Bratislava, SR
sersen@fns.uniba.sk,
blanarikova@pharms.uniba.sk

Medovka lekárska (*Melissa officinalis* L.) je liečivá rastlina, ktorú poznali už v starovekom Grécku. Sekundárne metabolity medovky lekárskej sú predovšetkým: fenolové kyseliny (rozmarínová, kávová, chlorogénová a katechínová), triterpény, flavonoidy, vitamíny (C a E) a betakarotén¹.

Cieľom práce bolo stanoviť antioxidačnú aktivitu metanolových extraktov kalusovej kultúry medovky lekárskej (*Melissa officinalis* L.).

Bola odvodená pletivová kalusová kultúra na MURASHIGE-SKOOG médiu² s pridaním rastových regulátorov; 2,4-dichlórfenoxyoctová kyselina a kinetín. Kultúru *Melissa officinalis* cv. Citra sme pasážovaním udržiavali a sledovali 47. dní. Zo sušiny kalusovej kultúry boli pripravené metanolové extrakty a stanovená ich antioxidačná aktivita. Test sa robil v metanolovom roztoku DPPH (0,1 mmol dm⁻³) meraním absorpcie pri 517 nm. Antioxidačná účinnosť bola vyhodnotená, (z lineárnej časti závislosti absorpcie vs. koncentrácia) pomocou hodnôt SC₅₀, t.j. koncentrácie extraktu, ktorá spôsobí 50 % pokles absorpcie pri 517 nm (cit.³).

Zistili sme, že v kalusových kultúrach sú prítomné látky s antioxidačnými vlastnosťami. SC₅₀ hodnoty metanolových extraktov kalusových kultúr boli v rozmedzí 28,4–53,11 µg ml⁻¹ (v závislosti od dňa odberu). Predpokladáme, že atioxidačná aktivita týchto extraktov je spôsobená prítomnosťou fenolových zlúčenín, z ktorých bola indikovaná kyselina rozmarínová (4,92 %), ktorá je veľmi silný antioxidant (SC₅₀ = 2,62 µg ml⁻¹).

Práca bola podporovaná grantom VEGA MŠ SR č. 1/3411/06.

LITERATÚRA

1. Kresánek J.: Príručný atlas liečivých rastlín, s. 107. Osveta, Bratislava 1985.

- Murashige T., Skoog F.: *Physiol. Plant.* 15, 473 (1962).
- Tsimogiannis D. I.: *Food Scien. Emerg. Technology* 5, 523 (2004).

P09**OPTIMALIZACE METODY PRO SEPARACI ANTIOXIDANTŮ POMOCÍ SPOJENÍ IZOTACHOFORÉZY A KAPILÁRNÍ ZÓNOVÉ ELEKTROFORÉZY****MONIKA BRODOVÁ**

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
f07164@vfu.cz

Elektromigrační separační metody jsou založeny na rozdílné rychlosti nabitých částic ve stejnosměrném elektrickém poli. Tato rychlost závisí především na velikosti náboje, na velikosti a tvaru molekul a na síle elektrického pole. Výhodou izotachoforézy (ITP) je možnost zakoncentrování velmi zředěných vzorků a výhodou kapilární zónové elektroforézy (CZE) je vysoká účinnost a rozlišení.

Spojení ITP–CZE bylo použito pro optimalizaci metody pro separaci antioxidantů, zaměřenou na volbu vhodného systému elektrolytů (pH a koncentrace elektrolytů) a na čas přepnutí analýzy z ITP na CZE krok.

P10**ÚČINOK NOVÉHO POTENCIÁLNÉHO β -BLOKÁTORA NA EXPERIMENTÁLNE VYVOLANÚ HYPERTROFIU SRDCA**

KATARÍNA BRUCHATÁ^a, EVA KRÁEOVÁ^b, TATIANA STANKOVIČOVÁ^b a RUŽENA ČIŽMÁRIKOVÁ^A

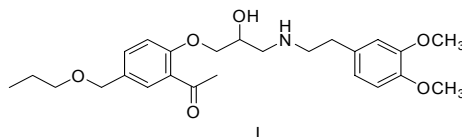
^a Katedra chemickej teorie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, ^b Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
bruchata@fpharm.uniba

β -Blokátory sa už dlhé roky používajú v terapii arteriálnej hypertenzie, anginy pectoris a po infarkte myokardu¹. V posledných rokoch našli uplatnenie najmä pri terapii srdcového zlyhania spojeného s hypertrofiou. Z chemického hľadiska viedli štruktúrne obmeny ku vzniku nových zlúčenín, ktoré pri optimálnom vyvážení substituentov získali kardioselektívne, vazodilatačné a α -blokujúce účinky.

Cieľom práce bolo porovnať účinok nového potenciálneho β -blokátora **I** s (3,4-dimetoxyfenyl)etylovou sub-

stitúciou na dusíku, ktorý v experimentoch *in vitro* disponoval vysokou antiizoprenalínovou aktivitou $pA_2 = 7,85$ a kardioselektivitou ($\beta_1/\beta_2 = 251$) (cit.²) a karvedilolu na izoprenalínom experimentálne vyvolanú hypertrofiu. Izoprenalín sa podával potkanom 7 dní v dávke 5 mg kg^{-1} , prvá dávka karvedilolu 10 mg kg^{-1} a novej látky 1 mg kg^{-1} bola podaná 24 hodín po prvej dávke izoprenalínu. 24 hodín po poslednej aplikácii sa zvieratám odmeral tlak, uviedli sa do celkovej anestézie a srdce bolo izolované podľa Langendorffa. Počas 75 minútovej stabilizácie sa meral tlak v ľavej komore, koronárny prietok, hodnotili dysrhythmie a zaznamenávalo bipolárne EKG. Po skončení experimentu sa srdcia vysušili a zvážili, zmerala sa hrúbka voľnej steny pravej aj ľavej komory a septa.

Z experimentu vyplynulo, že študovaná látka zlepšovala kontrakciu, znižovala frekvenciu a náchylnosť na vznik dysrhythmii, ale hypertrofiu naopak, potenciovala.



Táto práca vznikla za podpory grantov VEGA 1/4300/07, 1/4244/07, 2/6079/26, APVT -51-31104 a UK/155/2008.

LITERATÚRA

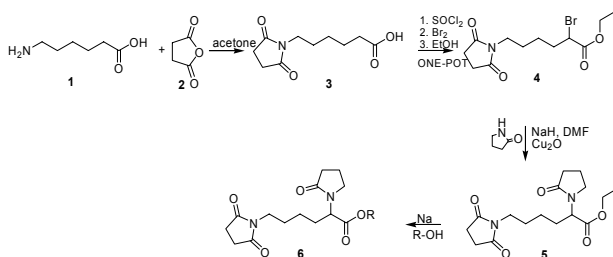
- Maack C., Böhm M.: *Pharm.Unsere Zeit* 6, 466 (2004).
- Čižmáriková R., Račanská E., Hroboňová K., Lehotay J., Ághová Z., Halešová D.: *Pharmazie* 58, 237 (2003).

P11**SYNTHESIS OF 6-AMINOHEXANOIC ACID DERIVATIVES AS POTENTIAL TRANSDERMAL PENETRATION ENHANCERS****KATEŘINA BRYCHTOVÁ and OLDŘICH FARSA**

Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackého 1-3, 612 42 Brno, Czech Republic
brychtovak@vfu.cz

Transdermal penetration enhancers are special pharmaceutical excipients that interact with skin components to increase penetration of drugs from the topical dosage forms to blood circulation. Numerous compounds have been evaluated as penetration enhancers and many potential sites and modes of action have been identified for them.

The aim of this study was the synthesis of alkyl-6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) hexanoates with various alkyl chain length (C_6 - C_{12}).



6-Aminohexanoic acid (**1**) and succinic anhydride (**2**) as starting materials for multistep synthesis were used, and by their reaction 6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)hexanoic acid (**3**) was obtained. In one-pot synthesis acid **3** was converted into ethyl-2-bromo-6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)hexanoate (**4**). The C-N nucleophilic coupling of ethyl ester **4** with pyrrolidin-2-one was carried out under catalysis by powdered copper(I) oxide and ethyl-6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)hexanoate (**5**) was obtained. Alkyl-6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)hexanoates (**6**) were prepared by base-catalyzed transesterification of ethyl ester (**5**). All generated compounds were characterised by NMR and IR spectroscopy.

This work was supported by IGA VFU Project No 128/2008/FaF.

P12 MOŽNOSTI HODNOCENÍ DETOXIKAČNÍ SCHOPNOSTI BUNĚK ŽIVOČIŠNÝCH TKÁNÍ

MILENA BUŠOVÁ^a a RADKA OPATŘILOVÁ^b

^a Ústav biochemie, chemie a biofyziky, Fakulta veterinární hygieny a ekologie, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ^b Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
busovam@vfu.cz

Xenobiotika vstupují do organismu z prostředí zažívacím traktem, plícemi i kůží. Na biotransformaci xenobiotik se podílí velké množství enzymů a biomolekul. Smyslem je jejich eliminace z organismu detoxikací, snížením jejich účinku, případně zvýšením jejich rozpustnosti k usnadnění exkrece. Metabolická konverze xenobiotik je většinou enzymatická, většina reakcí probíhá především v játrech (v ledvinách, plicích, kůži i GIT). Velký význam při detoxikaci organismu představuje konjugace tripeptidu glutathionu (GSH) s metabolity xenobiotik a karcinogenů. Představuje hlavní detoxikační cestu pro organismus. Glutathionu (γ -Glu-Cys-Gly) se vyskytuje v buňkách rostlinných i živočišných tkání v různých koncentracích. Je syntetizován de novo v γ -glutamylovém cyklu a představuje pro organismus dvě nejdůležitější funkce – ochranu před oxidačním stresem a cestu detoxikační.

Vzhledem k významu této molekuly byla naše studie

zaměřena na výskyt koncentrací GSH ve tkáni akvarijních rybek živorodka duhová *Poecilia reticulata* pocházejících z testu ekotoxicity a exponované po dobu 96 hodin odpadní vodě s komunální zátěží (provedení dle metodiky dané ČSN EN ISO 7346–2)¹ a jejich srovnání s koncentracemi GSH v hepatopankreas sladkovodních ryb (kapr obecný *Cyprinus carpio*, tolstolobik bílý *Hypophthalmichthys molitrix*) pocházejících z chovu ryb k tržní produkci. U obou skupin testovaných ryb byla provedena analýza koncentrací GSH v homogenátu tkání metodou dle Ellmana² a stanovení obsahu celkových proteinů (metoda BCA) komerčním setem fy Sigma.

Výsledky koncentrací GSH byly vztaženy na celkový obsah proteinů v jednotlivých vzorcích a vzájemně porovnány. Z výsledků studie vyplynuly rozdílné koncentrace GSH vztažené na celkový obsah proteinů v jednotlivých vzorcích u obou testovaných skupin ryb. Sladkovodní ryby k tržní produkci vykazují výrazně nižší průměrné koncentrace GSH než akvarijní ryby z testu ekotoxicity. Výsledky studie korespondují s předpokládanou vyšší koncentrací GSH u ryb pocházejících z kontaminovaných vod.

Tato studie byla realizována za podpory výzkumného zá-
měru Veterinární aspekty bezpečnosti a kvality potravin
MSM 6215712402.

LITERATURA

1. Ellman G. L. 1959. Arch. Biochem. Biophys. 82, 70 (1959).
2. ČSN EN ISO 7346-2. Stanovení akutní letální toxicity látek pro sladkovodní ryby – část 2: Obnovovací metoda. 1999.

P13 OBSAHOVÉ LÁTKY *Linaria vulgaris* A *Linaria alpina* A JEJICH ANTIRADIKÁLOVÁ AKTIVITA

IVANA DAŇKOVÁ, JIŘÍ PAZOUŘEK a LENKA
PALKOVÁ

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, VFU Brno,
Palackého 1-3, 612 42 Brno
iv.dankova@seznam.cz

Rod *Linaria* (Scrophulariaceae, resp. Plantaginaceae) zahrnuje více než 100 druhů, které rostou převážně v Evropě, severní Africe, Asii a Severní Americe.

Linaria vulgaris (Inice obecná, syn. Inice květel) dle údajů z literatury obsahuje zejména flavonoidní a iridoidní glykosidy^{1,2}, dále fytosteroly, stopy alkaloidů, organické kyseliny. Sbíranou částí je kvetoucí nať, která se v lidovém léčitelství užívala především jako prostředek močopudný a projímavý, dále u jaterních a žlučnickových poruch, zevně na bércové vředy, hemoroidy a k léčbě očních zánětů.

Linaria alpina (Inice alpská) roste na kamenitých sutích v horských oblastech střední a jižní Evropy (Alpy,

Pyreneje, Apeniny, Karpaty atd.). Jedná se o velmi dekorativní rostlinu, která se uplatňuje hlavně na skalkách. O obsahových látkách ani léčebném využití nejsou v dostupné literatuře žádné informace.

V experimentální práci jsme se zaměřili na analýzu obsahových látek v jednotlivých rostlinných částech, porovnání v rámci obou druhů Inice a na orientační testování antiradikálové aktivity.

Rostlinný materiál byl po usušení rozdělen na jednotlivé části. Květy, stonky, listy a kořeny obou rostlin byly extrahovány methanolem v ultrazvukové lázni. Získané extrakty byly analyzovány pomocí HPLC na reverzní fázi. Na základě porovnání elektronových spekter a retenčních časů s údaji v dostupné knihovně spekter byly identifikovány zejména látky flavonoidní povahy. Byly zjištěny kvalitativní i kvantitativní rozdíly jak u jednotlivých rostlinných částí, tak při porovnání obou druhů. Nejvyšší obsah flavonoidních látek vykazovaly u obou rostlin extrakty květů a listů.

Následně bylo provedeno testování antiradikálové aktivity pomocí HPLC metodou postkolonové derivatizace. Tato metoda umožňuje selektivní on-line detekci antiradikálově účinných látek ze směsných vzorků³. Po rozdělení rostlinného extraktu na analytické koloně vstupují látky do reakce s radikálem ABTS⁺. Schopnost jednotlivých obsahových látek zhaset radikál byla sledována on-line pomocí UV-VIS detektoru (při 734 nm) a je vyjádřena jako úbytek absorbance ABTS⁺. U extraktů z obou druhů Inice byla zaznamenána přítomnost antiradikálově účinných látek.

LITERATURA

1. Valdés B.: *Phytochemistry* 9, 1253 (1970).
2. Ilieva E. I.: *Phytochemistry* 31, 1040 (1992).
3. Koleva I. I.: *Anal. Chem.* 73, 3373 (2001).

P14

PREPARATION AND HYDROPHOBIC PROPERTIES OF 5-CHLORO-N-[1-(3,4-DICHLOROPHENYL CARBAMOYL)ALKYL]-2-HYDROXYBENZAMIDES

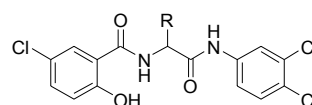
JIRI DOHNAL^{a,b}, JOSEF JAMPILEK^{a,b}, ALES IMRAMOVSKY^{c,d}, JUANA MONREAL-FERRIZ^c a JARMILA VINSOVA^c

^aZentiva a.s., U kabelovny 130, 10237 Prague 10, Czech Republic, ^bDepartment of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackeho 1/3, 61242 Brno, ^cDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralove, ^dDepartment of Chemistry, Faculty of Education, University of Hradec Kralove, Namesti Svobody 301, 500 03 Hradec Kralove jiri.dohnal@zentiva.cz

Salicylanilides display a potent antimicrobial activ-

ity¹. Their antimycobacterial activity against *M. tuberculosis* and also against atypical strains *M. avium*, *fortuitum* and *kansasii* was reported². The presence of hydrophobic substituent on anilide part and electron-withdrawing substituents on salicyl moiety as well as phenolic moiety seem to be necessary for the activity. Esterification of hydroxylic group can optimize physico-chemical properties (hydrophobicity) and bring new prodrugs of salicylanilides as new active compounds.

The most antimycobacterial active salicylanilides were chosen for esterification of *N*-protected amino acids. Lipophilicity of the prepared esters was determined using the RP-HPLC. During deprotection of *N*-protected esters of amino acids and salicylanilides, diamides were formed as unexpected major products; their structure was corroborated by 2D NMR³.



In the present study the correlation between RP-HPLC retention parameter $\log k$ and $\log P$ values calculated in various ways are shown, as well as the relationships between the lipophilicity and the chemical structure of the studied compounds are discussed. Fragment hydrophobic constants of various alkyl and phenylalkyl substituents based on experimental results were derived.

This study was supported by MSM 0021620822 and by Specific research grant of University of Hradec Kralove; investigator: Ales Imramovsky.

REFERENCES

1. Vinsova J., Imramovsky A.: *Ces. Slov. Farm.* 53, 294 (2004).
2. Vinsova J., Imramovsky A., Buchta V., Ceckova M., Dolezal M., Staud F., Jampilek J., Kaustova J.: *Molecules* 12, 1 (2007).
3. Imramovsky A., Vinsova J., Monreal-Ferriz J., Kunes J., Pour M., Dolezal M.: *Tetrahedron Lett.* 47, 5007 (2006).

P15

STANOVENIE SELÉNU METÓDOU VYSOKOÚČINNEJ KVAPALINOVEJ CHROMATOGRAFIE

SVETLANA DOKUPILOVÁ a EMIL HAVRÁNEK

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika dokupilova@fpharm.uniba.sk

Selén je stopový prvok nevyhnutný pre ľudský orga-

nizmus. Je to antioxidant preventívne pôsobiaci proti poškodeniu voľnými kyslíkovými radikálmi, podporuje imunitný systém, plodnosť, znižuje výskyt kardiovaskulárnych ochorení. Pravidelný prísun selénu do ľudského organizmu je preto dôležitý, buď vo forme potravín obohatených selénom, alebo vo forme výživových doplnkov. Zároveň nadmerný príjem selénu môže pôsobiť toxicky. Biologická dostupnosť selénu pre organizmus závisí od formy, v akej je viazaný, preto, okrem celkového množstva, je významné poznať zastúpenie jednotlivých zlúčenín obsahujúcich selén. Organické formy selénu sa vyskytujú v rastlinách a do ľudského organizmu sa dostávajú potravinami. Selén vo výživových doplnkoch sa nachádza buď vo forme anorganickej, alebo vo forme organickej, napr. viazaný v bielkovinách potravinárskych kvasníc.

Cieľom práce bolo nájsť vhodnú metódu na stanovenie organických a anorganických foriem selénu s využitím vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie. Analýza prebiehala na chromatografickej kolóne Zorbax SB C8, mobilné fázy obsahovali zmes: metanol, fosfátový tlmivý roztok a ión-párové skúmadlá – sodnú soľ kyseliny heptánsulfónovej a tetrabutylamónium hydroxid. Bola použitá spektrofotometrická detekcia. Separované boli organické formy selénu – aminokyseliny selenometionín a selenocystín a anorganický selén Se^{IV} . Analytická metóda bola overená pri analýze vzoriek výživových doplnkov Selén 50 mg Vitamax Selén 50 mg Nature's Bounty obsahujúcich anorganicky aj organicky viazaný selén.

Práca vznikla ako súčasť výskumného programu podporeného grantom č.: 1/4299/07 grantovej agentúry MŠ SR VEGA.

P16 STANOVENÍ THIORIDAZINU METODOU PRŮTOKOVÉ INJEKČNÍ ANALÝZY S CHEMILUMINISCENČNÍ DETEKČÍ

**JANA DOLEJŠOVÁ, MIROSLAV POLÁŠEK,
PETR SOLICH a ROLF KARLÍČEK**

*Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Katedra analytické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Jana.Dolejsova@faf.cuni.cz*

Thioridazin patřící mezi fenothiaziny s alifatickým postranním řetězcem a dusíkatým heterocyklem je významné neuroleptikum používané k léčbě především psychóz a některých neuróz. V předložené práci byl stanoven technikou průtokové injekční analýzy (FIA) s chemiluminiscenční detekcí. Chemiluminiscence vznikala při oxidaci analytu manganistanem v prostředí kyseliny sírové. Optimální koncentrace činidel v nosném proudu byla 0,30 mM KMnO_4 v 0,225 M H_2SO_4 ; podstatného zvýšení intenzity emitovaného záření bylo dosaženo přidávkem 80 mM hexametafosforečnanu sodného k roztoku vzorku.

FIA systém se skládal z peristaltického čerpadla Gil-

son-Minipuls 3, 4-cestného injektoru RHEODYNE (model 99T, Watrex Praha), fluorimetru Spectra Physics FS 970 (USA) obsahujícího chemiluminiscenční modul navržený na katedře analytické chemie a zhotovený v dílnách farmaceutické fakulty a byl řízen osobním počítačem (486-SX, 8 MB RAM) s využitím 10-bitového konvertoru ADC 1005 CCJ, National Semiconductor, převádějícího analogový výstup z fluorimetru na digitální. Řídící program byl sestaven na universitě v Athenách¹.

Kalibrační křivka (závislost intenzity chemiluminiscence na koncentraci thioridazinu) byla lineární pro 10–100 μM thioridazinu ($r=0,9989$) s přidávkem hexametafosforečnanu sodného jako desetinásobného zesilovače chemiluminiscence. Bylo dosaženo frekvence 109 analýz h^{-1} . Při stanovení roztoku thioridazinu o koncentraci 60 μM , připraveného z čisté substance byla RSD $\leq 0,23\%$ ($n=10$). Metoda byla použita ke stanovení thioridazinu v obalovaných tabletách THIORIDAZIN (25 mg), výrobce: LÉČIVA, Praha. Výsledky neukázaly významný statistický rozdíl od standardní potenciometrické titrační metody v nevodném prostředí podle validovaného pracovního postupu, uvedeného v lékopise ČL 2005.

Autoři děkují za podporu Výzkumnému záměru č. MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Polydorou C. K.: *Laboratoř analytické chemie*, Katedra chemie, Universita Atheny, Řecko.

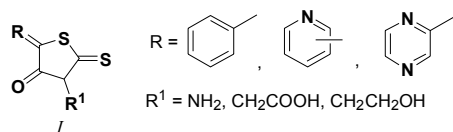
P17 SYNTÉZA A BIOLOGICKÉ HODNOCENÍ DERIVÁTŮ RHODANINU A N-SUBSTITUOVANÉHO RHODANINU

**JAN DOLEŽEL^a, PETRA HIRŠOVÁ^a, VERONIKA
OPLETALOVÁ^a, MARCELA VEJSOVÁ^a a JOSEF
JAMPÍLEK^b**

^a *Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové;*

^b *Zentiva a. s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
jan.dolezel@faf.cuni.cz*

Deriváty rhodaninu jsou hojně studovány již několik desetiletí na řadě výzkumných pracovišť po celém světě. Tyto deriváty vykazují širokou škálu biologických účinků, především v oblasti potenciálních antibakteriálních, antifungálních a antivirotických látek^{1–3}. V naší práci jsme se zaměřili na přípravu látek s potenciálními antimykotickými účinky. Kondenzací rhodaninu resp. N-substituovaného rhodaninu s aromatickými aldehydy byla připravena série, u které bylo provedeno hodnocení biologické aktivity na běžných patogenních kmenech hub. Kromě CHNS, NMR, IČ analýz byly u látek experimentálně stanoveny lipofilita pomocí HPLC. Strukturu připravených látek naznačuje vzorec **I**.



Tato práce vznikla za finanční podpory Výzkumného záměru MSM0021620822 a grantu FRVŠ 661/2007.

LITERATURA

1. Zervosen A.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 961 (2004).
2. Sortino M.: *Bioorg. Med. Chem.* 15, 484 (2007).
3. Sing W. T.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 91 (2001).

P18

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF COMPOUNDS FROM *Maclura pomifera* ROOT BARK

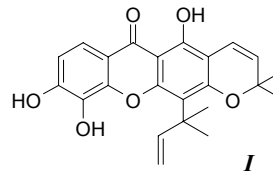
MARGITA DVORSKÁ^a, MILAN ŽEMLIČKA^a, JAN MUŠELÍK^b, KAREL ŠMEJKAL^a, TEREZA ŠLAPETOVÁ^a, STEFANO DALL'ACQUA^c, GABRIELLA INNOCENTI^c, and LENKA ELIÁŠOVÁ^a

^a Department of Natural Drugs, ^b Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackého 1-3, 612 42 Brno, Czech Republic, ^c Department of Pharmaceutical Sciences, University of Padova, Via F. Marzolo 5, 35131 Padova, Italy
dvorskam@vfu.cz

Maclura pomifera (Moraceae) is a small dioecious tree, native in the North America. Several types of compounds have been isolated from this plant, such as prenylated and non-prenylated flavonoids, isoflavonoids, xanthones, triterpenes and stilbenes^{1,2}. Extracts of various plant parts and also isolated compounds are interesting for their biological activities^{1,3}.

This work is a continuation of previous study, when we determined total content of phenoles and antiradical activity of extracts from various parts of *Maclura pomifera*. Because of interesting results, root bark was chosen for phytochemical analysis. 75 g of dry material was cut and extracted three times in methanol using ultrasonification, then evaporated and lyophilised. HPLC analysis was made and xanthones and flavonoids were identified as the main compounds. These substances are described as interesting, biological active agents, therefore we decided to proceed in their isolation. 5 g of dry methanolic extract was separated using column chromatography on silica gel (particle size 0,04–0,06 mm), in the mixture of benzene : ethylacetate 8 : 2. Yellow crystals (0,4 g) of compound with molecular weight 394 were isolated from

non-polar fractions and identified by UV, IR, MS and NMR as macluraxanthone (*I*), one of the main compounds of *Maclura pomifera* root bark¹. The antioxidant activity of this substance was determined.



This work was supported by grant IGA MZd 1A/8666.

REFERENCES

1. Delle Monache G.: *Phytochemistry* 37, 893 (1994).
2. Delle Monache G.: *Phytochemistry* 39, 575 (1995).
3. Veselá D.: *Fitoterapia* 75, 209 (2004).

P19

CONFORMERS OF THE CATIONIC SURFACTANT DOMIPHEN BROMIDE IN CONNECTION WITH ITS TWO CRITICAL MICELLE CONCENTRATIONS

TOMÁŠ FAZEKAŠ^a, BOŽENA KOPECKÁ^b, PAVOL KACLÍK^a a FRANTIŠEK KOPECKÝ^a

^a Department of physical Chemistry of Drugs, Faculty of Pharmacy, Comenius University, 83232 Bratislava, Slovakia, ^b Department of Pharmaceutical Analysis and Nuclear Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University, 832 32 Bratislava, Slovakia
fazekas@fpfarm.uniba.sk

Conformation analysis of the surfactant cation of the antimicrobial quaternary ammonium salt domiphen bromide (dodecyldimethyl-*N*-2-phenoxyethylammonium bromide) was carried out. Three conformers of the domiphen cation with the lowest and not too different energies were examined in more details. They are characterized by a mutually different angle between the C₁₂ alkyl tail and the shorter tail comprising the phenoxy group; it was the obtuse angle, right angle and acute angle, respectively. The right angle and acute angle conformers were considered as representative for the micelle formation. Calculations of the packing parameter of the two conformers of domiphen cation were carried out using a recently developed procedure and the respective results were 0.17 for the right angle conformer and 0.26 for the acute angle conformer. It means both the conformers are sterically suitable for the formation of globular micelles in aqueous solution. At the same time our UV spectroscopic study of aqueous solutions of domiphen bromide, eventually with added KBr, indicated aggregation of free domiphen cations into two types of micelles. The respective formation of two micellar

species of domiphen bromide starts at two different concentrations, interpreted as the first and second critical micelle concentration, cmc and cmc_2 . The observed spectral shifts in the near UV region suggest that the micelles of the first type are composed of the right angle conformers of the domiphen cation, while the acute angle conformers are responsible for the formation of micelles of the second type. Spectroscopically determined cmc was $0.0015 \text{ mol L}^{-1}$ (25°C , without KBr) and the ratio $cmc_2/cmc=1.8$, regardless of the added KBr. From the linear dependences of both $\log cmc$ and $\log cmc_2$ on $\log [\text{Br}^-]$ the respective degrees of counterion binding $\beta=0.662$ and $\beta_2=0.747$ were estimated. Thus the domiphen bromide micelles of the first type that start to be formed at cmc are conformationally transformed into somewhat less ionized and more compact micelles of the second type at cmc_2 and higher concentrations.

The study was supported by the grants No. 1/4297/07 and 4299/07 of the VEGA agency of the Slovak Ministry of Education.

P20 TURBIDIMETRICKÉ ŠTÚDIUM VPLYVU STEROLOV NA TEPLOTU FÁZOVÝCH PRECHODOV DIPALMITOYLFOSFATIDYLCHOLÍNU

JANA GALLOVÁ, DENISA JANKOVIČOVÁ
a PAVOL BALGAVÝ

Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave
gallova@fpharm.uniba.sk

Steroly tvoria významnú zložku biologických membrán. V membránach cicavcov je výhradne zastúpený cholesterol, kým v membránach rastlinných buniek sa nachádza zmes približne 60 sterolov. Rastlinné steroly sa dostali do pozornosti farmaceutického výskumu najmä vďaka ich schopnosti normalizovať zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi. Popri hypolipidemickom účinku bol popísaný aj antiflogistický, antifungálny, hepatoprotektívny, antioxidantný a antikancerogénny účinok. V tejto práci sme sa zamerali na porovnanie vplyvu cholesterolu a jedného z významne zastúpených rastlinných sterolov, β -sitosterolu na modelovú membránu. Unilamelárne lipozómy z dipalmitoylfosfatidylcholínu (DPPC) boli použité ako model lipidovej zložky biologickej membrány. Turbidimetricky sme sledovali vplyv oboch sterolov na teplotu hlavného fázového prechodu DPPC, pri ktorom sa mení gélový stav lipidu na tekutokryštalický. V súlade s literárnymi údajmi sme zistili, že do 13 mol.% cholesterolu v lipidovej dvojvrstve nastáva posun fázového prechodu k nižším teplotám, pričom charakter fázového prechodu sa výrazne nemení. Pri vyššom zastúpení cholesterolu sme pozorovali širší fázový prechod typický pre zmes

cholesterolu a DPPC v usporiadanej kvapalnej fáze. Teplota tohoto fázového prechodu bola vyššia v porovnaní so samotným DPPC. Vplyv β -sitosterolu bol kvalitatívne podobný, v miere účinku však boli pozorované rozdiely medzi študovanými sterolmi.

Táto práca vznikla za podpory grantu VEGA 1/0295/08 a grantu JINR 07-4-1031-99/2008 (Dubna, Rusko).

P21 SPOĽAHLIVOSŤ DOKOVANIA SULFÓNAMIDOVÝCH INHIBÍTOROV KARBOANHYDRÁZY PROGRAMOM DOCK 6

MARTIN ŠKYTA, MARTIN ŠRAMKO, JULIUS
ŠILLE a VLADIMÍR GARAJ

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, SR
garajv@fpharm.uniba.sk

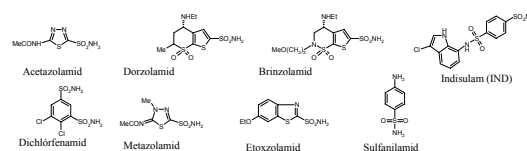
Karboanhydráza (CA) je ubikvitný enzým, kľúčový pre množstvo fyziologických a patofyziologických dejov. V ľudskom organizme bolo doposiaľ objavených 15 izoenzymových foriem s rôznou tkanivovou a subcelulárnou lokalizáciou. Inhibitory CA (CAI) sa uplatnili v oftalmológii, neurológii, nefrológii a ukazujú sa možnosť ich využitia v onkológii a gastroenterológii¹.

V práci sme sa venovali kotveniu klinicky používaných sulfónamidových CAI s použitím programu DOCK 6.0 (cit.²). Výstupy z programu DOCK 6.0 sme vizualizovali v programe UCSF Chimera. Študovali sme geometriu a medzimolekulové interakcie CAI s karboanhydrázou II.

Geometrie ukotvených CAI sme porovnali s geometriami získanými pomocou röntgenovej difrakcie kryštálov daných komplexov.

Pre všetky kotvené CAI sme programom DOCK 6.0 vypočítali aj skóre interakcie CAI s CA II. Vypočítané skóre sme porovnali so známymi hodnotami inhibičných konštánt jednotlivých CAI.

Zhodnotil som spoľahlivosť programu DOCK 6.0 z hľadiska predikcie geometrie kotvených štruktúr v CA II a tiež korelatívnosť medzi dosiahnutým skóre jednotlivých



CAI a hodnotami ich inhibičných konštánt.

Táto práca bola podporená grantom VEGA 1/4301/07.

LITERATÚRA

1. Carbonic anhydrase – Its inhibitors and activators. (Supuran C. T., Scozzafava A., Conway J., ed.) CRC

Press, 2004.

- Moustakas D. T., Lang P. T., Pegg S., Pettersen E. T., Kuntz I. D., Broojmans N., Rizzo R. C.: *J. Comput. Aided Mol. Design.* 20, 601 (2006).

P22

VYUŽITÍ MICELÁRNÍ KAPILÁRNÍ ELEKTROKINETICKÉ CHROMATOGRAFIE PŘI STUDIU POTENCIÁLNÍCH LÉČIV

MICHAELA HAASOVÁ

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
f07163@vfu.cz

Micelární kapilární elektrokinetická chromatografie (MEKC) je jednou z modifikací kapilární elektroforézy. Její princip spočívá v přítomnosti tenzidu v základním elektrolytu, která způsobuje tvorbu micel. Metoda je vhodná pro separaci neutrálních, ale také nabitých látek. Nedílnou součástí této práce je optimalizace podmínek analýzy, např. výběr vhodné koncentrace základního elektrolytu, koncentrace tenzidu (Sodium dodecylsulfát), pH a přidavku organického modifikátoru (methanol, acetonitril, cyklohexantriny).

Tato metoda je použita pro studium vlastností potenciálních léčiv. Přesněji jde o antagonisty beta adrenergických receptorů (například propranolol). Jsou to deriváty ze skupiny heteroarylaminoethanolu. Dalšími studovanými látkami jsou synteticky připravované deriváty 2-[4-(4-aryl)piperazin-1-yl]-1-(3-alkylbenzofuran-2-yl)ethan-1-olu. Tyto látky tvoří dvě homologické řady (ethylovou a methylovou). Metoda MEKC je vhodná pro separaci právě těchto homologů.

P23

PŘÍPRAVA SÉRIÍ DERIVÁTŮ PYRIDIN-2-KARBOHYDRAZIDU, PYRIDIN-2-KARBOXAMIDU A POROVNÁNÍ JEJICH ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITY

PETRA HERZIGOVÁ^a, VĚRA KLIMEŠOVÁ^a, JOSEF MATYK^a, KAREL PALÁT^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^a UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^b Národní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
jarmila.kaustova@zuova.cz, herzigovap@faf.cuni.cz

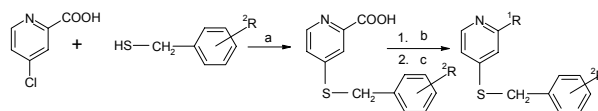
Přestože stojíme na prahu třetího tisíciletí, stále se potýkáme s celosvětovým problémem zvaným tuberkulóza. Tento neutěšený stav nás motivuje k syntéze nových antimykobakteriálních sloučenin. Zaměřili jsme se na ob-

měnu struktury látek, již dříve připravených na našem pracovišti, u kterých byla prokázána antimykobakteriální aktivita^{1,2}. V rámci vývoje látek typu sulfidů byly připraveny série substitučních derivátů 4-benzylsulfanylpyridin-2-karbohydrazidu a pyridinkarboxamidu.

Benzylsulfanylová skupina, která se podílí na antimykobakteriálním účinku², byla zavedena do polohy 4 pyridinu reakcí 4-chlorpyridin-2-karboxylové kyseliny a příslušného fenylmethanthiolu palladiem katalyzovaným couplingem³. Karboxylová skupina příslušných sulfidů byla převedena na esterovou a následně na hydrazidovou resp. amidovou skupinu.

U připravených látek byla testována jejich antimykobakteriální aktivita proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*. Hodnoty MIC nově připravených sérií látek jsou v rozmezí 4–250 mmol l⁻¹.

V příspěvku budou diskutovány vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou funkčních derivátů



4-benzyl-sulfanylpyridin-2-karboxylové kyseliny.

¹R = CONHNH₂, CONH₂

²R = H, Cl, F, Br, CH₃, CF₃, OCH₃, CN, NO₂

a) Dioxan; 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthen, *N,N*-diisopropylethylamine; Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium, reflux 8-12 h,

b) Ethanol; SOCl₂;

c) Ethanol; N₂H₄ (resp. NH₃)

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822 a grantu GA UK 56807/B/2007.

LITERATURA

- Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 417 (1999).
- Klimešová V., Palát K., Waisser K., Klimeš J.: *Int. J. Pharm.* 207, 1 (2000).
- Itoh T., Mase T.: *Org. Lett.* 6, 4587 (2004).

P24

ŠTÚDIUM LIPOXYGENÁZY MAKU SIATEHO (*Papaver somniferum* L.) V PROCESÉ BIOTICKEJ A ABIOTICKEJ ELICITÁCIE

IVANA HOLKOVÁ, LÝDIA BEZÁKOVÁ, ANDREA BALÁŽOVÁ, VÍTAZOSLAVA BLANÁRIKOVÁ, MARIÁN VANKO, FRANTIŠEK BILKA

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
holkova@fpharm.uniba.sk

Elicitácia je proces vedúci k aktivácii obranných me-

chanizmov rastlín a rastlinných bunkových kultúr. Exogénny signál – elicitor indukuje intracelulárnu signálnu cestu vedúcu k aktivácii obranných génov a k akumulácii sekundárnych metabolitov¹. Funkcia lipoxigenázy (LOX) v obranných reakciách rastlín je spojená s jej ústredným postavením v tzv. oktadekánovej (lipoxigenázovej) metabolickej ceste biosyntézy viacerých významných zlúčenín ako sú signálne molekuly – jasmonáty, antimikrobiálne a antifungálne pôsobiace látky².

V práci bola sledovaná úloha lipoxigenázy (LOX) v procese biotickej a abiotickej elicitácie. Vplyv elicitorov na aktivitu LOX sme sledovali na modeli suspenzných bunkových kultúr maku siateho (*Papaver somniferum* L.). Zo skupiny biotických elicitorov sme sledovali vplyv fytopatogénnej huby *Botrytis cinerea* a z abiotických stresorov sme použili metyljasmonát (MeJA). Súčasne sme stanovovali obsah sekundárneho metabolitu benzofenantridínového alkaloidu – sanguinarínu.

Použitie fytopatogénnej huby *B. cinerea* viedlo k aktivácii LOX medzi 10 až 24 hod. po aplikácii elicitora, pričom maximálne zvýšenie špecifickej aktivity LOX (o 80 %) sme stanovili po 24 hodinách. Pridanie MeJA k suspenzným bunkovým kultúram *P. somniferum* viedlo tiež k indukciu LOX. Testovali sme účinky rôznej koncentrácie (10 µM, 100 µM a 1000 µM) a rôznu dĺžku pôsobenia MeJA (2, 4, 6, 8, 24 a 48 hodín). Pri nižších sledovaných časových intervaloch nedochádzalo k aktivácii LOX. Mierne zvýšenie špecifickej aktivity LOX sme pozorovali v 8 h po aplikácii 10 µM koncentrácie MeJA. Výrazné zvýšenie špecifickej aktivity LOX v porovnaní s kontrolnou kultúrou o 75 % však nastalo po 24 hodinovom pôsobení najnižšej použitej koncentrácie elicitora (10 µM). Vyššia koncentrácia MeJA (100 µM) viedla po 24 hodinovej elicitácii tiež k indukciu LOX avšak iba o 10 %. V nasledujúcich hodinách po aplikácii MeJA sa už aktivita LOX znižovala. Obe použité elicitory tiež významne stimulovali biosyntézu sanguinarínu v suspenzných bunkových kultúrach *P. somniferum*. Získané výsledky potvrdzujú, že jasmonátová signálna cesta, na ktorej počiatku stojí LOX, sa v suspenzných bunkových kultúrach maku siateho zúčastňuje v *B. cinerea* a MeJA indukovanvej produkcii sanguinarínu.

Úloha bola riešená za podpory grantu UK/53/2007, VEGA 1/4294/07, KEGA 3/4213/06.

LITERATÚRA

- Zhao J., Sakai K.: J. Exp. Bot. 54, 647 (2003).
- Feussner I., Wasternack C.: Annu. Rev. Plant Biol. 52, 275 (2002).

P25

SCREENING KVANTITATIVNÍCH ZMĚN OBSAHU POLYFENOLICKÝCH LÁTEK PLODŮ *Paulownia tomentosa*

PAVLA HOLUBOVÁ a KAREL ŠMEJKAL

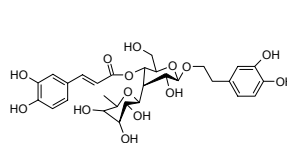
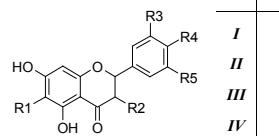
Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
holubovap@vfu.cz

Paulownia tomentosa (Scrophulariaceae) je listnatý strom, pocházející z východní Asie. Zejména v Číně byla *Paulownia* odpradávná hojně využívána v lidovém léčitelství. V současnosti se stává středem zájmu v důsledku přítomnosti antioxidantně a antibakteriálně působících polyfenolických látek, jmenovitě flavonoidů a fenylypropanových glykosidů. Schopnosti obou těchto skupin látek vychytávat reaktivní radikály kyslíku a dusíku významně ovlivňují lidské zdraví a jsou úzce spojeny s neméně významnými potenciály antikancerogenního, antiflogistického, antidiabetického, antimikrobiálního, vazo- a kardio-protektivního působení^{1,2}.

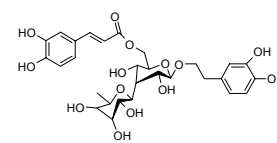
Cílem práce bylo vytvořit vhodnou chromatografickou metodu pro kvalitativní a kvantitativní stanovení šesti flavonoidů (I-VI) a dvou fenylypropanových glykosidů (VII-VIII) extraktů plodů *P. tomentosa*, sestavit pro jednotlivé látky kalibrační křivky a monitorovat tak jejich změny v průběhu 6-měsíčního vegetačního období.

Extrakty byly připraveny macerací v denaturovaném ethanolu čerstvých (frakce F1-F3), popř. předem lyofilizovaných (frakce LYOF) plodů po dobu tří dnů. Frakce F4 byla pro porovnání účinnosti extrakce extrahována 1,5 hod. v ultrazvukové lázni. Získané extrakty byly analyzovány na RP-HPLC s DAD detektorem. Separace bylo dosaženo gradientovou elucí 0,2% kyseliny mravenčí, acetonitrilu a methanolu na koloně Supelcosil ABZ + PLUS, 15 cm × 4,6 mm, 3 µm, SUPELCO. Látky byly detekovány při 280 nm.

	R1	R2	R3	R4	R5
I	Geranyl	H	OH	OH	OMe
II	Geranyl	H	OMe	OH	OMe
III	Geranyl	OH	H	OH	OMe
IV	Geranyl	H	H	OH	OMe
V	Geranyl	H	H	OH	H
VI	Geranyl	H	H	OH	OH



VII



VIII

LITERATURA

1. Šmejkal K., Holubová P., Zima A., Muselík J., Dvorská M.: *Molecules* 12, 1210 (2007).
2. Šmejkal K., Grycová L., Marek R., Lemie`re F., Jan-kovská D., Forejtníková H., Vančo J., Suchý V.: *J. Nat. Prod.* 70, 1244 (2007).

P26

ENATIOSEPARÁCIA SYNEFRÍNU
CHROMATOGRAFIOU NA TENKEJ VRSTVE

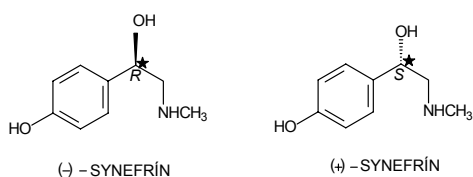
**RENÁTA HORÁKOVÁ, TATIANA PAPIKOVÁ,
IVETA PECHOVÁ, JINDRA VALENTOVÁ
a FERDINAND DEVÍNSKY**

*Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta
UK, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
horakova@fpharm.uniba.sk*

Citrus aurantium je ovocie známe z tradičnej čínskej medicíny pod názvom *zhi shi*. Obsahuje viacero účinných látok. Najznámejšou je synefrín, známy tiež ako symphatol alebo oxedrin, ďalej tyramín, oktopamín a v menších množstvách i ďalšie amíny a flavonoidy¹.

Synefrín radíme medzi psychostimulanciá. Jeho hlavnou úlohou je stimulácia lipolýzy. Je vysoko selektívny voči β_3 -adrenergným receptorom. Pri strácaní tuku pomáha udržiavať aktívnu telesnú hmotu, najmä svaly, čím zvyšuje ich podiel na telesnej hmotnosti.

Molekula synefrínu obsahuje jedno chirálne centrum, látka je teda opticky aktívna a má dva stereoizoméry (–)-synefrín a (+)-synefrín. Účinky jednotlivých enantiomérov boli porovnané na β_1 - aj β_2 -receptoroch. (+)-synefrín má silnejší účinok ako (–)-synefrín pri β_1 receptoroch, je to však o niekoľko poriadkov slabší účinok ako účinok noradrenalínu. Účinok (+)-synefrínu na β_2 -receptory nebol detegovateľný².



Enantioseparácia synefrínu sa uskutočnila na chirálnych platničkách impregnovaných chirálnym selektorom kyselinou L-asparágovou. Pri vyvíjaní TLC platničiek došlo k zreteľnému oddeleniu enantiomérov v mobilnej fáze acetonitril : metanol : amoniak v pomere 12:5:0,5 v/v/v, pri teplote 22 ± 1 °C a hodnote pH v rozmedzí 5,2–5,5.

*Problematika bola riešená za podpory grantov VEGA
č. 1/1198/04 a 1/3416/06.*

LITERATÚRA

1. Viera S. M., Theodoro K. H., Glória M. B. A.: *Food Chem.* 100, 895 (2007).
2. Jordan R., Midgley J. M., Thonoor C. M., Williams C. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 39, 752 (1987).

P27

VYUŽITÍ PLAZMOVÉ TUŽKY V ORGANICKEJ
SYNTÉZE

**PETRA HŘIBOVÁ^a, TOMÁŠ BARTL^b, TOMÁŠ
SVOBODA^c a MILOŠ KLÍMA^c**

*^a Ústav prírodných liečiv, Farmaceutická fakulta, VFU
Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno, ^b Ústav chemických
liečiv, Farmaceutická fakulta, VFU Brno, Palackého 1-3,
612 42 Brno, ^c Ústav fyzikálnej elektroniky, Přírodovědec-
ká fakulta, Masarykova Univerzita, Kotlářská 2, 611 37
Brno
cerfpatolog@seznam.cz*

Plazmová tryska, ktorá bola použitá v experimentálnej práci, generuje vysokotlaké neizotermné plazma a konštrukce do tvaru tužky umožňuje snadnú a presnú manipuláciu v ruce. Zařízení se skládá z duté elektrody připojené k vysokofrekvenčnímu generátoru, dielektrické trysky (kapilára z křemenného skla), kterou protéká argon a rukojeti¹. Dosud nebylo popsáno mnoho syntetických postupů využívajících plazmatu, a proto jsme se v této práci zabývali vlivem plazmatu na průběh jednoduchých reakcí a bližší popis dějů, odehrávající se v prostředí plazmového výboje.

Byla vybrána sada modelových reakcí jednoduchých molekul (benzen, fenol, kyselina benzoová, kyselina 4-hydroxybenzoová) v různých rozpouštědlech (methanol, ethanol, voda, chloroform, kyselina octová) za aplikace plazmového výboje, které byly provedeny v malém množství. Na základě výsledků těchto reakcí monitorovaných metodami HPLC, byly vybrány ty reakce, při kterých vznikaly produkty ve významnějším výtěžku a byly zopakovány ve větším množství ve speciálně upravené aparatuře (trojhrdlá 50 ml varná baňka opatřená chladičem, teploměrem a kapilárou plazmové tužky).

Modelová reakce plazmatu s kyselinou 4-hydroxybenzoovou ve vodě proběhla za těchto podmínek: 20,0 mg kyseliny bylo rozpuštěno v 15,0 ml vody, aplikován plazmový výboj po dobu 10 min při výkonu 86 W a průtoku argonu 1 litr za minutu.

Kyselina 4-hydroxybenzoová ve vodě za působení plazmatu reagovala podle HPLC analýzy za vzniku jednoho polárnějšího produktu ve významném množství. Tento produkt byl dále analyzován na LC-MS a zjištěna jeho molekulová hmotnost, která odpovídala kyselině dihydroxybenzoové (bez jednoznačného určení poloh hydroxylových skupin). Sloučenina byla izolována na HPLC s použitím semipreparativní kolony a struktura jednoznačně identifikována NMR spektroskopií. Dle těchto výsledků

bylo zjištěno, že se jedná o kyselinu 3,4-dihydroxybenzoovou. Byl proveden srovnávací experiment v konvenční aparatuře, tj. zahřívání kyseliny 4-hydroxybenzoové ve vodě při refluxu v baňce po dobu dvou hodin, přičemž tato reakce neposkytla žádný produkt. Bylo tedy prokázáno, že reakce kyseliny 4-hydroxybenzoové s vodou za vzniku kyseliny 3,4-dihydroxybenzoové probíhá pouze v přítomnosti plazmového výboje. Výtěžek reakce po 3 hodinách aplikace plazmového výboje na roztok byl cca 20 %.

Práce vznikla za finanční podpory MŠMT – projektu MSM 0021622411.

P28

HODNOCENÍ HYDROFOBNIHO KRÉMU S VČELÍM VOSKEM

ZUZANA CHALUPOVÁ^a, RUTA MASTEIKOVÁ^a, KRISTINA RAMANAUSKIENĚ^b, ZENONA KALVĚNIENĚ^b, KATEŘINA HOUZAROVÁ^a a MAGDALENA JURSOVÁ^a

^a Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42, Brno, ^b Katedra technologie léků a sociální farmacie, Farmaceutická fakulta, Kaunasská univerzita medicíny, Micevičiaus 9, Litva
chalupovaz@yfu.cz

Konstitutivní pomocné látky (vosky a oleje) a stabilizující (cholesterol) jsou častými složkami topic- kých polotuhých přípravků, např. krémů. Přírodní charakter těchto látek předurčuje jejich použití do různých extern, kde se spolu s účinnými látkami medu a propolisu mohou stát součástí přípravků bez použití syntetických látek. Úvodní fáze naší preformulační studie se skládala z přípravy stabilního krémového základu. Sestavily jsme jednotlivé řady hydrofobních krémů s různým obsahem bílého, žlutého vosku, olivového oleje, vody a hydrofobního emulgátoru cholesterolu. Vzorky jsme hodnotily organolepticky po přípravě a dále po 4 týdnech uchování při pokojové teplotě, v chladu a termostatu. Zajímala nás konzistence, povrch, barva a homogenita přípravků. Důležitým kritériem bylo zhodnocení stupně disperzity vnitřní vodné fáze emulzí v/o, mezi které patří námi připravené krémy.

Mezi významné pomocné látky používané ve farmaceutické technologii patří lipidní látky – vosky, oleje a cholesterol. Vosky jako estery vyšších mastných kyselin a primárních nebo sekundárních alifatických alkoholů se používají v topic- kých přípravcích především jako emulgátory, případně jako kvaziemulgátory a ke zvýšení viskozity. Oleje spolu s tuky jsou estery vyšších mastných kyselin s glycerolem, které slouží jako vehikula, emolienty a solubilizátory. Ke steroidům náležící cholesterol vykazuje v 1–5% koncentraci velmi dobré emulgační schopnosti, často se kombinuje s vosky.

Výsledky práce byly získány za finančního přispění MŠMT v rámci účelové podpory řešení programového projektu výzkumu a vývoje E!3694 s identifikačním kódem OE236.

P29

VLIV ISOCHINOLINOVÝCH ALKALOIDŮ Z FRAKCE A (CI NEROZPUSTNÉ V CHCl₃/FENOLICKÉ) Z *Corydalis cava* (FUMARIACEAE) NA CHOLINESTERASY

JAKUB CHLEBEK^{a*}, LUCIE MUSILOVÁ^b, DANIEL JUN^c, LUBOMÍR OPLETAL^a, MILAN KURFÜRST^d, JAN SCHRAML^d, VLASTIMIL DOHNAL^e a LUDEK JAHODÁŘ^a

^a Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Praze Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Katedra biochemických věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Třebešská 1575, 500 03 Hradec Králové, ^d Ústav chemických procesů AV ČR, v.v.i., Rozvojová 135, 165 0 Praha 6, ^e Ústav technologie potravin, Mendlova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno
chlej2aa@faf.cuni.cz

Sumární ethanolový extrakt byl připraven z 12 kg suché drogy (hlíz) *Corydalis cava*, z tohoto sumárního extraktu byly získány čisté alkaloidní koncentráty (alkaloidy slabě bazické, terciární baze střední bazicity - pH~9, silně bazické alkaloidy - pH>12 vytřepatelné diethyletherem a chloroformem, jodidy kvartérních bazí ze slabě kyselého prostředí, jodidy kvartérních bazí ze slabě alkalického prostředí).

Terciární baze střední bazicity (výtřepek A, 200 g) byly rozpuštěny ve zředěné kys. chlorovodíkové a separovány na frakci hydrochloridů extrahovatelnou chloroformem a na frakci neextrahovatelnou chloroformem. Obě frakce byly dále separovány na nefenolické báze a fenolické báze. Fenolické báze, jejichž chloridy jsou nerozp. v chloroformu (frakce *Corydalis*/A/CI nR v CHCl₃/F, 9,35 g), byly rozděleny klasickou sloupcovou chromatografií (adsorbent silikagel, gradientová eluce - stoupající podíl EtOH v CHCl₃). Jímané frakce byly hodnoceny pomocí TLC - detekce UV, Dragendorff. činidlo. Celkově bylo eluováno 7 frakcí obsahující alkaloidy, z kterých byly získány jednotlivé, čisté alkaloidy přečištěním na sloupci s Al₂O₃, krystalizací, případně preparativní TLC a HPLC. Ověření struktury izolovaných látek za použití údajů uvedených v literatuře bylo provedeno pomocí MS, NMR.

Účinnost získaných látek byla měřena *in vitro*, resp. byla stanovena IC₅₀ standardním inhibičním testem. Jako zdroj AChE byla použita lidská erytrocytární AChE a sérová BuChE. Aktivita byla měřena spektrofotometricky za použití standardní Elmanovy metody. Výsledky byly porovnány s hodnotami IC₅₀ referenčních látek

terapeuticky používaných inhibitorů (donepezil, rivastigmin, galanthamin, huperzin A).

Tato práce vznikla za finanční podpory GA ČR 203/06/0738 a GA AV ČR IAA400720706.

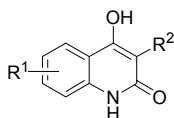
P30

PREPARATION AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF RING-SUBSTITUTED 4-HYDROXY-1H-QUINOLIN-2-ONES

JOSEF JAMPILEK^{a,b}, ROBERT MUSIOL^c, VLADIMIR BUCHTA^d, JIRI DOHNAL^{a,c}, JACEK FINSTER^c, DOMINIK TABAK^c, HALINA NIEDBALA^c, and JAROSLAW POLANSKI^c

^a Zentiva a.s., U kabelovny 130, 10237 Prague 10, Czech Republic; ^b Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackeho 1/3, 61242 Brno, Czech Republic; ^c Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9, 40007 Katowice, Poland; ^d Department of Clinical Microbiology, University Hospital in Hradec Kralove, Sokolska 581, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic
josef.jampilek@zentiva.cz; rmusiol@us.edu.pl

A dramatic increase in the incidence of fungal infections due to a rapid growth of the immuno-compromised patient population and growth of resistant fungal strains has been observed. Research efforts are required to develop new compounds as potential antimycotic agents. Quinoline moiety is present in many classes of biologically active compounds. A number of them showed antifungal, antineoplastic and herbicidal activity¹⁻³.



This paper deals with synthesis and antifungal activity of ring-substituted 4-hydroxy-1H-quinolin-2-one derivatives. Primary *in vitro* screening was evaluated against eight fungal strains by means of the broth microdilution test in RPMI 1640 medium. Lipophilicity (log *k*) of the compounds was determined using RP-HPLC. In the present study the structure-activity relationships of the studied compounds are discussed as well.

This study was supported by Polish Ministry of Science Grant No. 3T09A 01127 and by the Ministry of Education of the Czech Republic MSM 6215712403.

REFERENCES

- Musiol R., Jampilek J., Buchta V., Niedbala H., Podeszwa B., Palka A., Majerz-Maniecka K., Oleksyn B., Polanski J.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3592 (2006).
- Musiol R., Jampilek J., Kralova K., Richardson D. R.,

Kalinowski D., Podeszwa B., Finster J., Niedbala H., Palka A., Polanski J.: *Bioorg. Med. Chem.* 15, 1280 (2007).

- Podeszwa B., Niedbala H., Polanski J., Musiol R., Tabak D., Finster J., Serafin K., Milczarek M., Wietrzyk J., Boryczka S., Mol W., Jampilek J., Dohnal J., Kalinowski D. S., Richardson D. R.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 6138 (2007).

P31

STANOVENIE PRVKOV RRFA VO VZORKÁCH LIEKOV PO ZAKONCENTROVANÍ S 8-HYDROXYCHINOLÍNOM

VERONIKA JÁNOŠOVÁ, MIROSLAVA SÝKOROVÁ, OĽGA ŠTROFFEKOVÁ a EMIL HAVRÁNEK

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
janosova@fpharm.uniba.sk

Ťažké kovy patria medzi základné skupiny znečisťujúcich látok a môžu spôsobovať chronické zdravotné ťažkosti ľuďom pri dlhodobej expozícii. Preto sa ich obsah sleduje v zložkách životného prostredia a produktoch každodennej spotreby medzi ktoré patria aj lieky. Lieky a liečivá musia vyhovovať limitným skúškam definovaným v SL1. Medzi analytické inštrumentálne metódy SL1 je zaradená röntgenfluorescenčná spektrometria. RRFA je nukleárna analytická metóda, výhodná pre možnosť polykomponentného stanovenia obsahu prvkov. Vyznačuje sa rýchlosťou, presnosťou, jednoduchosťou a dostupnosťou.

V praxi je nutné kvapalnú vzorku liečiv pred vlastnou analýzou upraviť. Spôsobom prípravy vzorky v spojení so zakoncentrovaním sa dá dosiahnuť zníženie medze detekcie. Medzi efektívne metódy zakoncentrovania zaraďujeme komplexotvorné reakcie a medzi dôležité časti prípravy vzorky na analýzu patrí voľba vhodného skúmadla.

Práca bola zameraná na vypracovanie metodiky stanovenia prvkov Fe, Cu, Ni, Zn a Hg v liečivách používaných na tvorbu infúzných roztokov: glukóza a chlorid sodný využitím tvorby komplexov iónov prvkov a 8-hydroxychinolínu. Vyhodnotenie pomocou RRFA bolo realizované po filtrácii vzniknutých komplexov cez membránový nitrocelulózyový filter Pragopor 4. Bola sledovaná závislosť tvorby komplexu od pH prostredia (3,5–11,5). V optimálnom pH zrážania prvkov boli zhotovené kalibračné krivky – pre Ni pri pH 10,5, pre Fe, Cu, Zn a Hg pri pH 11,5. Korelačné koeficienty potvrdili lineárnu závislosť nameňovaných početností od obsahu prvku v rozsahu obsahov 0–50 µg. Boli vypočítané detekčné limity: Fe – 0,56 µg/filter, Cu – 0,53 µg/filter, Ni – 0,54 µg/filter, Zn – 0,65 µg/filter a Hg – 0,48 µg/filter. Stanovenie obsahu vybraných prvkov vo vzorkách bolo realizované pri určenom pH s maximálnou tvorbou komplexu. Obsahy vybraných prv-

kov vo vzorke NaCl: Fe – 0,94 µg/g, Cu – 0,25 µg/g, Zn – 1,72 µg/g, obsah prvkov Ni a Hg bol pod detekčným limitom. Obsahy prvkov vo vzorke glukóza: Fe – 0,72 µg/g, Cu – 0,54 µg/g, Zn – 4,59 µg/g. Obsah prvkov Ni a Hg bol pod detekčným limitom.

Z experimentu vyplynulo, že 8-hydroxychinolín je vhodný na zakoncentrovanie ako komplexačné skúmadlo pri stanovení nízkych obsahov vybraných prvkov v liečivách a spojenie filtrácie cez membránový filter a RRFA je vhodnou voľbou na analýzu kvapalných vzoriek.

Tato práca vznikla za podpory grantu agentúry VEGA MŠ SR, č.1/4299/07, č. 1/0003/08 a grantu UK/97/2008.

P32

PSEUDOCERAMIDY MODULUJÍCÍ BARIÉROVÉ FUNKCE KŮŽE

**BARBORA JANUŠOVÁ, KATEŘINA VÁVROVÁ
a ALEXANDR HRABÁLEK**

*Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Barbora.Janusova@faf.cuni.cz*

Mezi nejdůležitější funkce kůže patří ochrana před působením vnějších vlivů prostředí, ale i omezení ztrát vody a endogenních látek z organismu. Podstatu kožní bariéry představuje stratum corneum, nejsvrchnější vrstva pokožky. Stratum corneum je tvořeno několika vrstvami korneocytů a intercelulární lipidovou matrix. Nejdůležitější z této směsi lipidů jsou ceramidy, jelikož zodpovídají za bariérové vlastnosti.

U některých kožních onemocnění jako je atopická dermatitida či psoriáza, i u suché či stárnoucí kůže je obsah ceramidů snížen a funkce kožní bariéry je nedostatečná¹. Jedním z terapeutických přístupů je suplementace kožních lipidů, a to především ceramidů.

Syntéza ceramidů a jejich analog je však velice obtížná a nákladná. Na základě našich znalostí o vztahu mezi strukturou a aktivitou ceramidů jsme navrhli nový analog 14S24, derivát L-serinu se stejnou délkou hydrofobních řetězců jako fyziologické ceramidy a esterovou vazbou nahrazující hydroxyl. Tento námi připravený pseudoceramid byl schopen selektivně regenerovat permeabilitu, transepidermální ztrátu vody i hydrataci lidské kůže^{2,3}.

Naším cílem bylo syntetizovat další analogy pseudoceramidu 14S24 s různou délkou hydrofobních řetězců (C16–C30) a zhodnotit zdali mohou působit jako látky schopné regenerovat poškozenou kožní bariéru nebo omezovat dermální absorpci nežádoucích látek a získat tak nové poznatky o vztahu mezi jejich strukturou a aktivitou.

*Práce vznikla s podporou grantu GA UK 92007/2008/
B-CH/FaF a grantu Ministerstva školství MSM
0021620822.*

LITERATURA

1. Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A.: J. Invest. Dermatol. 96, 523 (1991).
2. Vávrová K., Zbytovská J., Palát K., Holas T., Klimentová J., Hrabálek A., Doležal P.: Eur. J. Pharm. Sci. 21, 581 (2004).
3. Vávrová K., Hrabálek A., Mac-Mary S., Humbert P., Muret P.: Br. J. Dermatol. 157, 704 (2007).

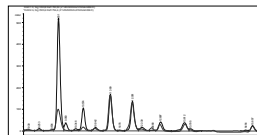
P33

TESTOVÁNÍ ANTIOXIDAČNÍ AKTIVITY EXTRAKTU Z *Nigella* POMOCÍ HPLC

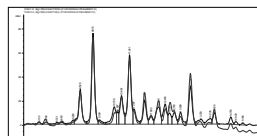
**VĚRA JAVORKOVÁ*, JIŘÍ VÁCLAVÍK
a MICHAELA BANDASOVÁ**

*VFU Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
javorkova@email.cz*

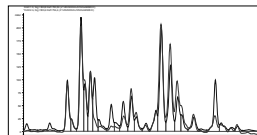
Nigella sativa (Ranunculaceae) je využívána převážně na středním a dálném východě v terapii diabetes mellitus, bronchiálního astmatu, bronchitid, revmatismu a dalších zánětlivých onemocnění, při jaterních a trávicích potížích, dále jako stimulans a ke zvyšování aktivity imunitního systému. Mimo to je používána jako potravina a koření. Výzkum byl dosud zaměřen hlavně na olej a silici ze semen¹. *Nigella damascena* je v Evropě často vysazována jako dekorativní rostlina. Její semena nejsou příliš terapeuticky využívána a jsou považována za méně kvalitní. Zatím bylo publikováno pouze několik prací týkajících se semen². *Nigella orientalis* je taktéž dekorativní rostlina. K léčebným účelům nebyla používána. Výzkumem byla doposud opomíjena.



N.orientalis (9.–16. min)



N.sativa (9.–17. min)



N.damascena (8.–16. min)

Měření AO aktivity pomocí HPLC umožňuje rozpoznat látky s vysokou schopností zhaset radikály bez nutnosti je nejprve izolovat. Pomocí HPLC chromatografie jsou látky rozděleny na kolony a poté jsou smíchány

s roztokem ABTS radikálu. Jeho zhášení se projeví následně v poklesu odezvy roztoku ABTS na UV-VIS detektoru.

Analyzovány byly extrakty z natí. Droga byla rozdrčena, nejprve extrahována chloroformem a následně methanolem. AO aktivita byla sledována u methanolicých extraktů. Pro methanolický extrakt všech druhů *Nigella* je typická skupina nerozlišených polárních látek v 1.–3. min, které vykazovaly nižší antioxidační aktivitu, a dále v 10.–18. min vychází směs látek typu flavonoidních glykosidů, u kterých byla zaznamenána vyšší aktivita.

LITERATURA

1. Taskin M. K., Özgen A. C., Hüseyin A., Hassan A., Ikhlas A. K., Erdal B.: Turk. J. Chem. 25, 561 (2005).
2. Fico G., Panizzi L., Flamini G., Braca A., Morelli I., Tomè F., Cioni P. L.: Phytother. Res. 18, 468 (2004).

P34

INOVATIVNÍ PŘÍSTUP K ANALÝZE IBUPROFENU

PĚTER KALAFUT, RADIM KUČERA
a **JIRÍ KLIMĚŠ**

*Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
peter.kalafut@faf.cuni.cz*

Konvenční silikagelové chromatografické kolony s chemicky modifikovanými stacionárními fázemi jsou z praktických důvodů nejčastěji využívanými materiály ve farmaceutické analýze. Jejich hlavní nevýhodou je omezená chemická a teplotní stabilita. Studium alternativních materiálů odvozených od oxidů kovů odhalilo nesporný potenciál především stacionárních fází na bázi oxidu zirkoničitého pro analytické použití. Kromě toho, že kolony disponují neporovnatelně vyšší mechanickou, chemickou a teplotní stabilitou, jsou jedinečné díky odlišnému způsobu retence analytů a z toho plynoucí odlišné selektivitě. Současně s reverzně-fázovým mechanismem se do celkové retence významně promítá i iontově-výměnný příspěvek, přičemž atomy zirkonia se v závislosti na pH mobilní fáze chovají jako anxy (kyslé a neutrální pH) nebo katexy (zásadité pH).

Cílem naší práce bylo HPLC hodnocení léčiva ibuprofenu a jeho lékopisné nečistoty F: kyselina 3-[4-(2-methylpropyl)fenyl]propanová. Sledování obsahu nečistoty F bylo zavedeno v Ph. Eur. 4, Suppl. 4.2. Samotné hodnocení se provádí metodou plynové chromatografie, kterou předchází nutná derivatizace vzorku. Jelikož všechny zůstávající nečistoty jsou hodnoceny popsanou HPLC metodou, tak jsme se pokusili uplatněním zirkoniových sorbentů docílit úspěšnou separací a analýzou nečistoty F.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Nawrocki J., Dunlap C., McCormick A., Carr P. W.: J. Chromatogr., A 1028, 1 (2004).
2. Nawrocki J., Dunlap C., Li J., Zhao J., McNeff C. J., McCormick A., Carr P. W.: J. Chromatogr., A 1028, 31 (2004).

P35

STABILITA BROMHEXINU HYDROCHLORIDU V TEKUTÉM PŘÍPRAVKU

PETR KASTNER, PAVLA PILAŘOVÁ, IVANA PASÁKOVÁ, LUCIE MINAŘÍKOVÁ, JIRÍ KLIMĚŠ

UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové petr.kastner@faf.cuni.cz

Bromhexin je účinné mukolytikum a sekretomotorikum, usnadňuje expektoraci a zlepšuje evakuaci sekretu z dýchacích cest. Je to poměrně stabilní léčivo i ve vodných roztocích. Aby byl získán přehled o degradaci, roztok bromhexinu byl zahříván po několik dní na teplotu 90 °C. Byla sestrojena závislost procentuálního zastoupení jednotlivých nečistot vzhledem k bromhexinu na době zahřívání. Vystal problém, že nebylo možno jednoznačně identifikovat jednotlivé nečistoty, protože nebyly k dispozici jejich standardy. Pro hodnocení stability bromhexinu byl totiž původně používán chromatografický systém s UV detekcí 248 nm, kolona C18, mobilní fáze acetonitril – voda- triethylamin, pH upraveno kyselinou fosforečnou na 5,5. Tento systém je navíc ještě neslučitelný s detekcí MS. Práce se tedy dále zabývá vývojem metody HPLC ve spojení s MS, která by umožnila identifikovat nečistoty bromhexinu. Bylo tedy nutné nahradit fosforečnanový pufr v mobilní fázi a velmi výrazně snížit průtok MF. Nalezené podmínky byly: kolona LiChrospher 100 RP-18, 5 µm, 125-4 firmy Merck s mobilní fází acetonitril – roztok octanu amonného (0,278 g/100 ml, pH upraveno kyselinou octovou na 5,5) 85:15, průtok 0,3 ml min⁻¹. Za těchto podmínek byla umožněna detekce a identifikace některých píků nečistot, nicméně chromatogramy byly velmi odlišné od chromatogramů za původních podmínek. Nyní se pracuje na tom, aby bylo možno jednotlivým píkům nečistot v podmínkách pro MS přiřadit píky v původních podmínkách a konečně identifikovat jednotlivé nečistoty nalezené při stabilitní studii.

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

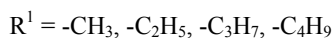
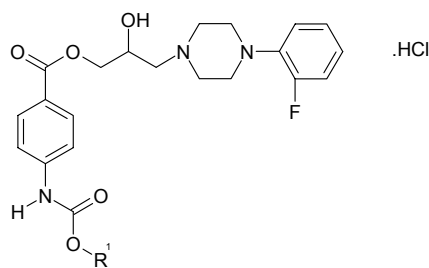
P36

STUDY OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF POTENTIAL ULTRASHORT ACTING BETA-BLOCKERS

SIMONA KEČKÉŠOVÁ^a, EVA SEDLÁROVÁ^a, JOZEF CSÖLLEI^b, and PETR MOKRÝ^b

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovakia, ^b Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackého 1-3, 612 42 Brno, Czech Republic
skeckesova@fpharm.uniba.sk

The paper is devoted to the study of physicochemical properties of some aryloxyaminopropanol derivatives, the compounds of 2-hydroxy-3-[4-(2-fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-propyl-4-[(alkoxycarbonyl)amino]benzoates, their salts with hydrochloric acid, with one to four carbon atoms in the alkoxy group of carbamoyl group. The structure of studied substances was confirmed by elemental analysis, IR, UV and mass spectra. The melting point, solubility, surface activity, dissociation constant and some lipophilicity parameters i.e. $-R_M$ values from reversed phase thin-layer chromatography, capacity factor obtained from HPLC and partition coefficient of studied substances were determined. The partition coefficient was determined in the oil-water system, where the oil phase was represented by octan-1-ol, heptane or cyclohexane.



This study was supported by the Comenius University grant No. UK/2/2008.

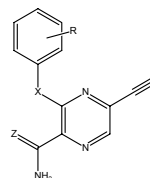
P37

SYNTÉZA A ANTIFUNGÁLNÍ ÚČINNOST ANALOGŮ PYRAZINAMIDU

DIANA KEŠETOVICOVÁ^a, MARTIN DOLEŽAL^a, PETRA PLASOVÁ^a a MARCELA VEJSOVÁ^b

^a Katedra Farmaceutické chemie a kontroly léčiv, ^b Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
diana.kesetovicova@faf.cuni.cz

Vysoká prevalence invazivních mykotických infekcí v posledních desetiletích je jedním z následků stoupajícího počtu imunodeficientních pacientů. Podle studie vypracované v USA patří systémové mykózy vyvolané *Candidou* mezi nejzávažnější nozokomiální infekce cévního systému s mortalitou dosahující až 40 % (cit.¹). Dramatický vývoj lékové rezistence mezi fungálními kmeny je vážnou výzvou pro intenzivnější výzkum nových antimykotik². Některé analogy pyrazinamidu, konkrétně 3-arylamino-2,5-dikarbonitrily, již prokázaly vysokou antimykobakteriální a/nebo antifungální účinnost v předcházející studii³. V souladu se zjištěnými závislostmi mezi strukturou a aktivitou sloučenin byla tato studie zaměřena na syntézu nových *N*-substituovaných 3-amino-5-kyanopyrazin-2-karbox-amidů a odpovídajících karbothionamidů. Obecná struktura připravených sloučenin je znázorněna níže uvedeným vzorcem. Antifungální účinnost byla hodnocena *in vitro* na následujících kmenech hub: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon asahii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* a *Absidia corymbifera*. Aktivita sloučenin byla porovnávána s účinností flukonazolu, který byl použit jako standard.



Výzkumný záměr byl podpořen z grantu MSM002160822.

LITERATURA

1. Edmond M. B., Wallace S. E., McClish D. K., Pfaller M. A., Jones R. N., Wenzel R. P.: *Clinical Infectious Diseases* 29, 239 (1999).
2. Neely M. N., Ghannoum M. A.: *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 19, 897 (2000).
3. Palek L., Dvořák J., Svobodová M., Buchta V., Jampílek J., Doležal M.: *Arch. Pharm.* 341, 61 (2008).

P38
CHARAKTERIZÁCIA NOVOIZOLOVANÝCH
POTENCIÁLNE PROBIOTICKÝCH KMEŇOV
Lactobacillus reuteri

HANA KIŇOVÁ SEPOVÁ, ANDREA BILKOVÁ
a LÝDIA BEZÁKOVÁ

Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
kinovasepova@fpharm.uniba.sk

Lactobacillus reuteri je G⁺, nesporulujúca, kataláza negatívna, paličkovitá, fakultatívne anaeróbná, obligátne heterofermentatívna baktéria. Kmene *L. reuteri* vykazujú pozitívne účinky na ľudský a zvierací organizmus, používajú sa probiotických prípravkoch. Pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne je potrebné novoizolované baktérie identifikovať a charakterizovať na kmeňovej úrovni.

Tri novoizolované baktérie získané zo žalúdočnej sliznice jahňat'a (E) a kozľaťa (KO4m a KO5) chovaných na mliečnej strave boli pomocou sekvenovania častí ich 16S rDNA, amplifikovaných metódou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR), a porovnaním získaných sekvencií so známymi sekvenciami v GenBank identifikované ako *L. reuteri*. Pre overenie týchto výsledkov bola použitá kombinácia druhovo- a rodovo-špecifických PCR primerov¹, ktoré umožnili vznik charakteristického produktu (1100 bp) v *L. reuteri*. Vznik tohto produktu sme zaznamenali u všetkých troch baktérií, vrátane zbierkového kmeňa *L. reuteri* CCM 3625. U baktérií iných druhov a rodov vznikali nešpecifické PCR produkty. Na kmeňové rozlíšenie nových izolátov *L. reuteri* bola použitá metóda PCR s primermi zasahujúcimi do medzigénovej oblasti medzi génmi pre 16S a 23S rDNA, „internal transcribed spacer“ (ITS)². Tieto medzigénové oblasti vykazujú väčšiu variabilitu v dĺžke a sekvencii nukleotidov ako gény pre 16S rDNA. Po elektroforetickej separácii v agarózovom géli sa profily PCR produktov 3 nových izolátov *L. reuteri* líšili počtom a veľkosťou pásov. Na základe získaných výsledkov usudzujeme, že sa nám podarilo izolovať tri rozličné kmene druhu *L. reuteri*. Rovnakým testom sme podrobili aj izolát KO4b (z kozľaťa), ktorý nebolo možné jednoznačne identifikovať na úrovni druhu.

Práca bola podporená grantami VEGA MŠ SR 1/4290/07 a UK/42/2008.

LITERATÚRA

1. Kwon H. S., Yang E. H., Yeon S. W., Kang B. H., Kim T. Y.: FEMS Microbiol. Lett. 239, 267 (2004).
2. Drahovská H., Kocíncová D., Seman N., Turňa J.: Folia Microbiol. 47, 649 (2002).

P39
STANOVENIE ANTIOXIDAČNEJ AKTIVITY
A OBSAHOVÝCH LÁTKOV RÔZNYM SPÔSOBOM
PRIPRAVENÝCH VODNÝCH EXTRAKTŮV
Z KONÁROV A LISTOV *Ligustrum vulgare* L.

ZUZANA KONTŠEKOVÁ, PAVEL MUČAJI
a MILAN NAGY

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovensko
kontsekova@fpharm.uniba.sk

Antioxidačná aktivita¹, resp. scavengerová aktivita, má dôležitý podiel na niektorých biologických účinkoch druhov rodu *Ligustrum*, napr.: účinok na kardiovaskulárny systém², imunomodulačný³ a iné účinky. Antioxidačná účinnosť je podmienená širokým spektrom obsahových látok, z ktorých najúčinnnejšie sú zlúčeniny fenolického a terpenového typu.

Pripravili sa 3 typy vodných extraktov z konárov a listov *Ligustrum vulgare* L. (1 – droga zaliata vriacou vodou a extrahovaná 15 minút pri laboratórnej teplote, 2 – droga zaliata vriacou vodou, extrahovaná 15 minút pri laboratórnej teplote a následne 5 minút na vriacom vodnom kúpeli, 3 – droga zaliata vriacou vodou, extrahovaná 15 minút pri laboratórnej teplote, následne 5 minút na vriacom vodnom kúpeli a 45 minút pri laboratórnej teplote), v ktorých sa stanovili obsahové látky typu flavonoidov, fenolových glykozidov, hydroxyškoricových derivátov a trieslovín. V jednotlivých extraktoch sa pomocou FRAP metódy stanovovala antioxidačná aktivita jednotlivých vzoriek. Aktivita extraktov z listov je vyššia ako aktivita extraktov z konárov, pričom pri oboch drogách boli najaktívnejšie extrakty pripravené podľa postupu č. 2., najmenej aktívne boli extrakty pripravené 1. postupom. V extraktoch sa zistil niekoľkonásobne vyšší obsah všetkých vyššie uvedených obsahových látok v listoch *Ligustrum vulgare* L. ako v konároch. V oboch prípadoch je najvyšší podiel fenolových glykozidov a hydroxyškoricových derivátov v extraktoch pripravených podľa postupu č. 2, čo koreluje so zistenou antioxidačnou aktivitou.

Práca bola podporená grantmi VEGA 2/0083/08 a 1/3411/06.

LITERATÚRA

1. Nagy M., Spilková J., Vrchovska V., Kontšeková Z., Šeršeň F., Mučaji P., Grančai D.: Fitoterapia 77, 395 (2006).
2. Stankovičová T., Frýdl M., Kubicová M., Baróniková S., Nagy M., Grančai D., Švec P.: Exp. Clin. Card. 6, 132 (2001).
3. Jantová S., Nagy M., Ružeková E., Grančai D.: Phytother. Res. 15, 22 (2001).

P40

TESTOVÁNÍ NOVĚ SYNTETIZOVANÝCH LÁTEK ZE SKUPINY ARYLOXYPROPANOLAMINŮ

HANA KOTOLOVÁ^a, MICHAL KARPÍŠEK^a,
PETER KOLLÁR^a, JOSEF KRČMÁŘ^a, GABRIELA
PRAŽANOVÁ^b, ZUZANA PIEKUTOWSKÁ^a,
TOMÁŠ GONĚC^b a PAVEL SUCHÝ^a

^a Ústav humánní farmakologie a toxikologie, ^b Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a Farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
kotolovah@vfu.cz

Testovali jsme nově syntetizované látky ze skupiny aryloxypropanolaminů s potenciálním agonistickým účinkem na β -adrenergických receptorech, vyvinuté na Ústavu chemických léčiv FaF VFU Brno. Soubor zahrnoval 50 laboratorních inbredních myši C57Bl/6J SPF, samčího pohlaví, stáří (5 týdnů) a hmotnosti (19 ± 1 g). Po týdenní aklimatizaci byl soubor rozdělen metodou náhodného výběru do pěti skupin $n=10$. Skupina kontrolní/intaktní (N) byla krmena standardní dietou (SPF M1), další 4 skupiny byly krmeny speciální hypertučnou/hypercukernou dietou. Z těchto skupin byla jedna skupina kontrolní/tučná (T). Dalším skupinám byly do vysoce energetické diety přimíchány tři nově syntetizované látky (A=C23H31CIN2O7, B=C24H33CIN2O7, C=C22H29CIN2O7) v množství 10 mg/l kg diety. Po sedmi týdnech byla zvířata usmrcena cervikální dislokací a následně dekapitací, z každého zvířete byly odebrány vzorky jaterní tkáně a krev. Sledované morfologické změny v řezech jaterní tkáně barvené hematoxylin – eosinem byly hodnoceny semikvantitativně. Hodnota steatotických změn byla stanovena z kryožezů, barvených olejovou červení. Histologický obraz skupin N a T byl označen jako referenční. Obraz skupiny N – odpovídal předpokladu nevýrazných změn histologie jaterní tkáně, jaterní struktura byla zachována. Skupina T – se vyznačovala zvýšenou aktivitou Kupferových buněk, výskytem granulocytárních agregátů, steatóza byla pozorována ve všech hepatocytech. Výskyt polyjaderných hepatocytů svědčil o reparačním procesu. Skupina A vykazovala ojedinělé reaktivní změny jaterní tkáně, steatóza byla redukována oproti referenční skupině T o 25 %. Skupina B vykazovala silné reaktivní změny jaterní tkáně, byla zaznamenána degenerace hepatocytů, polyjaderné a megajaderné hepatocyty, nekrotická ložiska a granulomy. Steatóza byla redukována oproti referenční skupině T o 5 %. Skupina C – vykazovala minimální hodnoty reaktivních změn jaterní tkáně, steatóza byla redukována oproti referenční skupině T o 2 %.

P41

COMPARISON OF METAL BIOACCUMULATING CAPACITY OF SOME MEDICINAL PLANTS

KATARÍNA KRÁĚOVÁ, and ELENA
MASAROVÍČOVÁ

Institute of Chemistry, Faculty of Natural Sciences,
Comenius University, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava,
Slovak Republic
kralova@fns.uniba.sk

Some medicinal plants are able to accumulate considerable amounts of toxic metals in their plant organs^{1,2}. For the study of Cd, Zn, Cu and Se accumulation three model medicinal plants: *Hypericum perforatum* L., *Matricaria recutita* L. and *Salvia officinalis* L. we used. The plants were cultivated in hydroponics under controlled conditions. The metal compounds were applied in the concentration range 12–60 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ (Cd, Cu) or 12–120 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ (Zn). Bioaccumulation factors (BAF) were calculated and evaluated. Effectiveness of metal translocation from roots into the shoots was expressed by translocation factors (TF).

H. perforatum plants treated with 12 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ Cd (NO_3)₂ accumulated 1792 $\mu\text{g Cd g}^{-1}$ d.m. in roots, 220 $\mu\text{g Cd g}^{-1}$ d.m. in shoots and 290 $\mu\text{g Cd g}^{-1}$ d.m. in leaves.

M. recutita plants treated with metal compounds (12–60 $\mu\text{mol dm}^{-3}$) accumulated more Cd, Zn and Cu in the roots than in the shoots. The accumulated metal amount increased with the increasing compound concentration in hydroponic solution. The highest TF was observed for Zn, the lowest one for Cu (Table I).

Table I
Values of TF related to tested metals

C [$\mu\text{mol dm}^{-3}$]	Cd	Zn	Cu
12	0,204	0,788	0,116
24	0,309	0,839	0,055
60	0,447	0,715	0,051

In *S. officinalis* plants oxidation state of Se in the studied Cd and Zn compounds (MSeO_4 or MSeO_3) affected not only the toxic effect of these compounds, but also the uptake and translocation of Cd and Zn into the shoots. TF determined for

CdSeO_4 was higher than that for CdSeO_3 but ZnSeO_3 application caused more effective Zn translocation into the shoots than ZnSeO_4 .

This study was financially supported by the Scientific Grant Agency VEGA of Ministry of Education of Slovak Republic and Slovak Academy of Sciences, grant No. 1/3489/06.

REFERENCES

1. Pavlovič A., Masarovičová E., Kráľová K., Kubová J.: Bull. Environ. Contam. Toxicol. 77, 763 (2006).
2. Kráľová K., Masarovičová E., Ondrejkošová I., Bujdoš M.: Chem. Pap. 61, 171 (2007).

P42

Polygonum lapathifolium – PERSPEKTIVNÍ ZDROJ PŘÍRODNÍCH LÁTEK S CHEMOPROTEKTIVNÍ AKTIVITOU**RENATA KUBÍNOVÁ^a, KAREL ŠMEJKAL^a, TOMAŠ BARTL^b a ANDREA VALÁŠKOVÁ^a**^a Ústav přírodních léčiv, FaF, VFU, Palackého 1-3, 612 42 Brno, ^b Ústav chemických léčiv, FaF, VFU, Palackého 1-3, 612 42 Brno
kubinovar@vfu.cz

Polygonum lapathifolium (Polygonaceae) je bylina s lodyhou přímou, plazivou až vystoupavou, větvenou, zelenou až načervenalou, často s roztroušenými černými tečkami nebo skvrnami. Listy má vejčité, kopinaté, vzácněji čárkovité. Květy bělavě zelené nebo růžové v lichoklasech. V České republice je rozšířen hojně po celém území i v horských oblastech. Obsahuje třísloviny, flavonoidy, hořčiny, organické kyseliny, silice, vosky, vitamin C a minerální látky. V lidovém léčitelství se sbírá nať a suší se v temnu teplotou do 45 °C. Droga je adstringens, pomáhá rozpouštět močové kaménky a působí desinfekčně na močové cesty. Z rostliny byly získány fenypropanoidní estery sukrozy: lapathosidy, hydropiperosidy, vanicosidy (protinádorová aktivita *in vitro* i *in vivo*), rostlinné kyseliny: kyselina kávová, kyselina galová (antioxidační aktivita), chalkony: cardamonin (cytotoxická aktivita), flavanony: pinostrobin (indukce apoptózy), taxifolin (chemoprotektivní aktivita), isoflavanony: lapathinol a flavonoidní glykosidy: rutin, hyperosid, kvercitrin, isokvercitrin (antioxidační aktivita)¹⁻³.

Vzhledem k rozmanitému spektru obsahových látek a zajímavé biologické aktivitě byla droga podrobena fytochemické analýze. V droze byly pomocí HPLC/DAD a HPLC/MS indentifikovány kyselina galová, kyselina skořicová, kyselina *p*-hydroxybenzoová, kyselina *p*-kumarová, taxifolin, rutin, kvercitrin, isokvercitrin, hyperosid a astragalin. Pomocí sloupcové chromatografie a preparativní HPLC bylo vyizolováno 40 mg substituovaného 5,7-methoxyflavanonu, 30 mg substituovaného 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalkonu (pravděpodobně prekurzor flavanonu), 1 mg pinostrobinu, 5 mg flavonoidního glykosidu, 1 mg isoflavonoidu a 10 mg derivátu kyseliny skořicové. Na identifikaci neznámých struktur se pracuje, některé pravděpodobně budou poprvé vyizolovány z druhu *Polygonum lapathifolium*.

LITERATURA

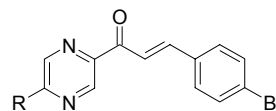
1. Takasaki M., Kuroki S., Kozuka M., Konoshima T.: J. Nat. Prod. 64, 1305 (2001).

2. Ahmed M., Khaleduzzaman M., Saiful Islam M.: Phytochemistry 29, 2009 (1990).
3. Smolarz H. D., Mendyk E., Bogucka-Kocka A., Kocki J.: Z. Naturforsch. 61, 64 (2006).

P43

SYNTEZA A BIOLOGICKÉ HODNOCENÍ PYRAZINOVÝCH ANALOGŮ HALOGENCHALKONŮ**MARTA KUČEROVÁ-CHLUPÁČOVÁ^a, VERONIKA TYLLOVÁ^a, VERONIKA OPLETALOVÁ^a, MARCELA VEJSOVÁ^b a JIŘÍ KUNEŠ^c**^a Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Universita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Universita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Universita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Marta.Kucerova@faf.cuni.cz

V rámci výzkumu na našem pracovišti jsou dlouhodobě syntetizovány deriváty a analogy chalkonů, přírodních prekurzorů flavonoidů. Na základě předchozích výsledků s chlorovanými deriváty¹, byly připraveny Claisen-Schmidtovou kondenzací pyrazinové analogy bromovaných chalkonů *I*. Látky byly získány výhradně jako *E*-isomery v relativně malém výtěžku a byly popsány teplotou tání, IR a NMR spektry. Následně bylo provedeno hodnocení antifungální aktivity a antimykobakteriální testování probíhá.

*I* R = alkyl

Tato práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Chlupáčová M., Opletalová V., Kuneš J., Silva L., Buchta V., Dušková L., Kráľová K.: Folia Pharm. Univ. Carol. 33, 31 (2005).

P44

CHAMOMILE SENSITIVITY TO Cd AND Zn APPLICATION

**MARIE KUMMEROVÁ^a, DANIELA BARÁKOVÁ^a,
KATARÍNA KRÁĽOVÁ^b a ELENA
MASAROVICOVÁ^b**

^aDepartment of Plant Physiology and Anatomy, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, ^bInstitute of Chemistry, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovak Republic
kumerova@sci.muni.cz, kralova@fns.uniba.sk

It was found that Zn application to the soil can decrease Cd accumulation in chamomile plants^{1,2}. This study was focused on the investigation of increasing concentration of Zn (12, 60, 120, 180 $\mu\text{mol dm}^{-3}$), 12 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ Cd and of their combinations on growth and development of chamomile (*Matricaria recutita* L.) plants cultivated in hydroponics. Phytotoxic effect of simultaneously applied metals was very low confirming high tolerance of chamomile to Cd and Zn. The application of 12 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ Cd significantly reduced the content of photosynthetic pigments (chlorophyll *a*, chlorophyll *b*, carotenoids), but an addition of Zn did not affect significantly these photosynthetic parameters. The results also confirmed significant reduction of root respiration rate and reduction of maximal fluorescence quantum yield by higher concentration of zinc as well as by 12 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ Cd.

The content of Cd and Zn in plant organs increased with increasing metal concentration in the external solution. Higher amount of Cd was accumulated in root, whereas the content of Zn in root and shoot was approximately identical. The presence of 12 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ Cd increased accumulated Zn in chamomile roots and caused considerable decrease of Zn translocation into the shoots (Table I), high Zn concentrations increased Cd shoot concentration in chamomile plants.

Table I
Zn content in chamomile shoots

C [$\mu\text{mol dm}^{-3}$]	Zn content [mg kg^{-1}]	
	Zn	Zn + Cd
0	99	47
12	246	132
60	478	317
120	720	469
180	823	293

This study was financially supported by the Grant Agency VEGA of Ministry of Education of Slovak Republic and Slovak Academy of Sciences, grant No. 1/3489/06.

REFERENCES

1. Chizzola R., Mitteregger U. S.: J. Plant Nutr. 28, 1383 (2005).
2. Grejtovský A., Markušová K., Eliašová A.: Plant Soil Environ. 52, 1 (2006).

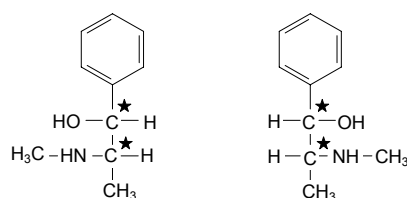
P45

POLARIMETRICKÉ SLEDOVANIE STABILITY EFEDRÍNU

**RENÁTA HORÁKOVÁ, ZUZANA KYSELOVÁ,
IVETA PECHOVÁ a EVA HALGOŠOVÁ**

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
horakova@fpharm.uniba.sk

Chirálné liečivo efedrín – (1*R*,2*S*)-1-fenyl-2-(metyl-amino)propán-1-ol je alkaloid rastlinnej drogy druhov rodu *Ephedra*. Je súčasťou liekov indikovaných v terapii ochorení dýchacích ciest, astmy, alergických ochorení a narkolepsie. Vzhľadom k riziku vzniku závislosti sa v súčasnosti jeho používanie obmedzuje. Efedrín patrí medzi stimulantia fenylaminopropanolového typu a vo svojej štruktúre obsahuje dva asymetrické atómy uhlíka. Vytvára 4 optické izoméry, z ktorých *erythro* usporiadanie substituentov na asymetrických centrách sa nazýva efedrín a *treo* usporiadanie pseudoefedrín. Efedríny a pseudoefedríny sa vyskytujú v enantiomérnych formách ako (–) a (+) efedrín a (–) a (+) pseudoefedrín.

1*R*,2*S*(–)-efedrín1*S*,2*R*(+)-efedrín

V práci bola sledovaná stabilita efedrínu polarimetricky meraním špecifickej optickej otáčavosti. Pre stanovenie boli vybrané dve formy efedrínu, efedrín – báza (EPH) v 1M kyseline chlorovodíkovej a efedríniumchlorid (EPH.HCl) v destilovanej vode. Roztoky boli uchovávané pri teplotách 6, 22, 40 a 80 °C. Vplyv teploty na stabilitu roztokov efedrínu bol graficky vyhodnotený ako závislosť špecifickej optickej otáčavosti od času. V hodnotených časoch sa roztoky efedrínu ukázali ako stabilné a hodnota zmeny špecifickej optickej otáčavosti sa menila v rozsahu len 1–3 °.

Problematika bola riešená za podpory grantov VEGA č. 1/1198/04 a 1/3416/06.

LITERATÚRA

1. Hynie S.: *Speciální farmakologie III*. 1. vyd., s. 225. Karolinum, Praha 2000.
2. Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A.: *Farmakologie a toxikologie*. 1. vyd., s. 694. Grada Publishing, Praha 2002.

P46

HODNOTENIE LIPOFILITY POTENCIÁLNYCH NOOTROPÍK**ANNA LIŠKOVÁ, ZUZANA SLIVOVÁ a TOMÁŠ BARTL**

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
liskovaa@vfu.cz

Cieľom predloženej práce bolo hodnotenie lipofily u 7-substituovaných derivátov teofylínu obsahujúcich laktámový fragment, ktoré boli nasyntetizované na ÚCHL ako zlúčeniny s potenciálnou schopnosťou zlepšovať kognitívne funkcie. Lipofilita liečiv ovplyvňuje rýchlosť transportu a permeácie liečiv cez membrány, je v priamom vzťahu k rozpustnosti látky vo vode a jej entropickým príspevkom k tvorbe väzieb. Jej hodnotenie je významnou súčasťou predformulačných štúdií nových potenciálnych liečiv¹.

Distribučný koeficient bol stanovený metódou „shake-flask“, pričom vodnou fázou bol tlmivý roztok s pH 7 a organickou fázou 1-oktanol. Tri látky zo študovaných 16 zlúčenín neboli rozpustné vo vode a preto bol v tomto prípade za hydrofílnu fázu zvolený systém voda/metanol. Hodnoty log P boli odvodené z rozdielov absorbičností nameraných u jednotlivých vzoriek pred a po vytrepaní do oktanolu.

Lipofilita látok stúpala jednak s počtom uhlíkov v spojovacom reťazci, jednak so zväčšovaním postranného heterocyklického kruhu. Osobitnú skupinu látok tvorili zlúčeniny obsahujúce ako spojovací reťazec izopropionyl a táto skupina zlúčenín sa javila v porovnaní s látkami, kde bol spojovacím reťazcom propionyl, ako lipofilnejšia. Hodnoty log P všetkých študovaných látok boli nižšie ako 2, preto sa dá predpokladať ich pomerne nízka toxicita.

LITERATÚRA

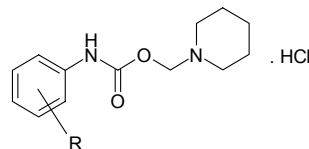
1. Procházka I.: Čes. a Slov. Farm. 52, 99 (2002).

P47

ŠTÚDIUM FYZIKÁLNO-CHEMICKÝCH VLASTNOSTÍ FENYLKARBAMÁTOV S VYUŽITÍM SOFTVÉROVÝCH PREDIKTOROVÝCH NÁSTROJOV**IVAN MALÍK, JOZEF ČIŽMÁRIK, VERONIKA MURÍNOVÁ a FILS ANDRIAMAINTY**

Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovensko
malik@fpharm.uniba.sk

V rámci komplexného štúdia vzťahov medzi chemickou štruktúrou, fyzikálno-chemickými vlastnosťami a lokálne anestetickou aktivitou fenylylkarbamátových zlúčenín boli v rámci série piperidínometylesterov kyseliny 2-, 3-alkoxyfenylylkarbamovej (Schéma 1) výpočtovými procedúrami predikované hodnoty rozdeľovacích koeficientov (resp. log P) pre sústavu oktán-1-ol/voda použitím atómaditívnych (XLOGP 2.0) a fragmentových metód (AB/LogP, COSMOfrag, miLogP 2.2, KowWin, CLOGP 4.0, ACD/LogP, Marvin LogP, Virtual LogP, SPARC LogP), resp. aplikácií založených na báze neurónových sietí (ALOGPs 2.1, AC LogP); povrchových aktivít (ChemSketch 10.02) a disociačných konštánt (Marvin, SPARC 4.1). Získané výstupy boli korelované s experimentálne stanovenými údajmi s určením akceptovateľných výpočtových postupov.



R = OC₅H₁₁ až OC₇H₁₅ v *o*- alebo v *m*-polohe

Schéma 1. Chemická štruktúra študovaných zlúčenín

Uvedená práca vznikla s grantovou podporou VEGA 1/4291/07.

P48

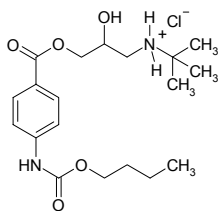
SLEDOVÁNÍ KINETIKY ODBOURÁVÁNÍ LÉČIV IN VITRO**MARTINA MANOVÁ^a, RADKA OPATŘILOVÁ^a a LADISLAVA BARTOŠOVÁ^b**

^a Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ^b Ústav humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
coufa@volny.cz

V rámci analytické sekce na ústavu chemických léčiv probíhá hodnocení analytických vlastností nově připravované

ných sloučenin – potenciálních léčiv, příp. hodnocení biologických vlastností *in vitro* separačními analytickými metodami a to HPLC (high performance liquid chromatography) a kapilární elektroforézou (CE – capillary electrophoresis).

Látky, které jsme testovali, jsou *N*-isopropyl-(2*RS*)-[2-hydroxy-3-(1-naftyloxy)propyl]amoniumchlorid (*R,S*-propranolol, *S*-propranolol) a isomery nově syntetizované látky označené pracovním názvem 444. Látka je ze skupiny potenciálních léčiv využívaných v kardiologii pro zvládnutí akutních stavů.



Chemická struktura látky 444

Byla vypracována a optimalizována metoda pro stanovení propranololu kapilární elektroforézou. Byly sestaveny kalibrační křivky propranololu a látky s pracovním názvem 444 pro HPLC a CE a stanoven detekční limit obou látek pro CE.

Pokusné skupině potkanů kmene Wistar samčího pohlaví bylo aplikováno léčivo (*R,S*-propranolol, *S*-propranolol, optické izomery 444) a v časových intervalech 1,2,3,5,10 a 15 minut jim byla odebrána krev. Vzorky byly dále upraveny: vytřepány do dichlormethanu, odpařeny a následně rozpuštěny v jiném rozpouštědle (methanol, voda). Byla změřena koncentrace léčiva (*R,S*-propranolol, *S*-propranolol, 444) pomocí HPLC i CE. Výsledky byly zpracovány a byla sestrojena závislost množství léčiva v krevním séru na době od podání léčiva.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA VFU č.140/2008/FaF a grantu GA ČR č. 305/06/0863.

LITERATURA

1. Malovana S.: J. Chromatogr., B 760, 37 (2001).
2. Pak C.: J. Chromatogr., A 793, 357 (1998).

P49

DIRECT DETERMINATION OF CELIPROLOL IN HUMAN URINE BY ON-LINE COUPLING OF ELECTROPHORETIC METHODS WITH DIODE ARRAY DETECTION

KATARÍNA MARÁKOVÁ^a, PETER MIKUŠ^a, JOZEF MARÁK^b, IVA VALÁŠKOVÁ^a a EMIL HAVRÁNEK^a

^a Katedra analytickej chémie a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, ^b Katedra analytickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská Dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovenská Republika
marakova@fpharm.uniba.sk

The present work illustrates possibilities of on-line column coupling of capillary isotachopheresis with capillary zone electrophoresis combined with diode array detection (ITP-CZE-DAD) for the direct determination of trace drug (celiprolol) in clinical human urine samples. In this combination of electrophoretic methods, ITP served as an ideal injection technique (high sample load capacity, narrow and sharp drug zone) for CZE. Moreover, the ITP provided an effective on-line sample pretreatment (preseparation, purification and preconcentration of the drug) producing analyte zone suitable for its direct detection and quantitation in CZE stage. Spectrometric detection (DAD) in comparison with single wavelength UV detection enhanced value of analytical information by (i) verifying purity of drug zone (according to spectrum profile) and (ii) indicating zones/peaks with spectra similar to the drug spectrum (potential metabolites). Distinguishing the trace analytes signals superposed on the baseline noise was provided with sufficient reliability (for this purpose the background correction and smoothing procedure had to be applied to the raw DAD spectra). The proposed ITP-CZE-DAD method was characterized by favorable performance parameters (sensitivity, linearity, precision, recovery, accuracy, robustness, selectivity) and successfully applied in pharmacokinetic study of celiprolol.

Táto práca vznikla za podpory grantov Slovenskej grantovej agentúry pre vedu ako granty VEGA číslo 1/0003/08, 1/4299/07, FaF UK/19/2007, a Slovenskej grantovej agentúry 1/3558/06.

P50**FORMULACE, PŘÍPRAVA A HODNOCENÍ
TOPICKÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH
VČELÍ PRODUKTY****RUTA MASTEIKOVÁ^a, ZUZANA CHALUPOVÁ^a,
KRISTINA RAMANAUSKIENĚ^b, ZENONA
KALVĚNIENĚ^b a JURGA BERNATONIENĚ^b**

^a Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno, Česká republika, ^b Katedra technologie léků a sociální farmacie, Farmaceutická fakulta, Kaunasská univerzita medicíny, Mickevičiaus 9, Kaunas, Litva
masteikovar@vfu.cz

Včelí produkty jsou již po staletí používány k preventivním a léčebným účelům. Jsou charakteristické širokým spektrem účinků a hodí se pro různé aplikační cesty. Pozitivní vliv včelího vosku na lidskou kůži je znám již od pradávna a byl potvrzen i řadou současných vědeckých prací. Jako pomocná látka má včelí vosk nesmírnou výhodu z hlediska stálosti, proto byl zvolen jako jedna z konstitutivních látek pro plánovanou řadu topických polotuhých přípravků. Další součástí základů byly rostlinné oleje, a to oleje olivový, mandlový a kakaový. Řada zahrnuje přípravky určené k aplikaci na rty, kůži rukou či nohou, popř. kůži nějakým způsobem narušenou.

Hlavní účinnou složkou přípravků je propolis, což je pryskyřice obsahující řadu biologicky aktivních látek, které jsou zodpovědné za široký spektrum účinku. Další zkoumanou biologicky aktivní sloučeninou je včelí med. Vytvořené přípravky se hodnotily organolepticky (vzhled, barva, vůně, roztíratelnost, chuť) a mikroskopicky v závislosti na podmínkách uchovávání. Mikroskopicky se hodnotila jak vnitřní struktura samotných základů, tak i velikost částic vnitřní fáze přípravků, tj. velikost částic vody (u krémů), hustého propolisového extraktu použitého při formulaci a medu. V propolisovém extraktu a vybraných přípravcích se rovněž zjišťovalo celkové množství polyfenolů, obsah flavonů a flavonolů.

Výsledky práce byly získány za finančního přispění MŠMT v rámci účelové podpory řešení programového projektu výzkumu a vývoje E13694 s identifikačním kódem OE236.

P51**ENANTIOSELECTIVE PHARMACOKINETIC
STUDY OF AMLODIPINE IN URINE USING
ON-LINE COUPLED CAPILLARY ELECTRO-
PHORESIS SEPARATION AND DIODE ARRAY
DETECTION****PETER MIKUŠ, KATARÍNA MARÁKOVÁ, IVA
VALÁŠKOVÁ, and EMIL HAVRÁNEK**

Department of Pharmaceutical Analysis and Nuclear Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovak Republic
mikus@fpharm.uniba.sk

The present work illustrates possibilities of column coupling capillary electrophoresis (CE-CE) combined with chiral selector (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD) and fiber-based diode array detection (DAD) for the direct quantitative enantioselective determination of trace drug (amlodipine, AML) in biological multicomponent ionic matrices (human urine). Capillary isotachopheresis (ITP) served as an ideal injection technique in CE-CE. Moreover, ITP provided an effective on-line sample pretreatment before a capillary zone electrophoresis (CZE) separation. Enhanced separation selectivity due to the combination of different separation mechanisms (ITP vs. CZE – HP- β -CD) enabled to obtain pure analytes zones, suitable for their detection and quantitation. The DAD, unlike single wavelength UV detection, enabled to characterize purity of analytes zones. A processing of the raw DAD spectra (the background correction and smoothing procedure) was essential when a trace analyte signal evaluated. Obtained results indicated pure zones of interest confirming effective ITP-CZE separation process. The proposed ITP-CZE-DAD method was characterized by favorable performance parameters (sensitivity, linearity, precision, recovery, accuracy, robustness, selectivity) and successfully applied to an enantioselective pharmacokinetic study of AML.

This work was supported by grants from the Slovak Grant Agency for Science under the projects VEGA No. 1/0003/08, and 1/4299/07. The authors would like to thank Dr. Eva Kuropková from Zentiva (Hlohovec, Slovakia) for kind supplying the standard of Amlodipine.

P52
SOLUBILIZAČNÍ SYSTÉMY
PRO FOTODYNAMICKY AKTIVNÍ
AZAFTALOCYANINY

MIROSLAV MILETÍN, PETR ZIMČÍK, KAMIL
KOPECKÝ, VERONIKA NOVÁKOVÁ a MILADA
GRANDOVÁ

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
 miletin@faf.cuni.cz

Fotodynamická terapie (PDT) je jedna z moderních metod diagnostiky a terapie nádorových onemocnění. Kombinuje využití tří složek – fotosensitizeru (PS), světla a kyslíku. PS se po absorpci světelného záření dostává do excitované formy, která může předávat energii kyslíku, nacházejícímu se v základním energetickém stavu. Excitací poté kyslík vytváří volné radikály a silně reaktivní singletový kyslík, působící poté jako vlastní cytotoxická agens. Účinnost PDT závisí nejen na míře produkce singletového kyslíku, ale také mj. na distribuci a lokalizaci PS, která se liší v závislosti na jeho lipofilních, resp. hydrofilních vlastnostech. Zprozatím vypořádaných závislostí vyplývá, že kationické PS jsou lokalizovány zejména v mitochondriích, lipofilní PS zůstávají lokalizovány v buněčné membráně. Vyšší lipofilita může být výhodou při průniku přes zevní lipofilní ochrannou bariéru kůže, stratum corneum, což může být cenné při aplikaci v dermatologii. V této souvislosti by potom bylo výhodné využití PS s absorpčními maximy nad cca 730 nm, které umožňují PDT pigmentovaných prekancerózních lézí a nádorů, které jsou dosud používanými PS nezasazitelné.

Lipofilní PS lze převést do aplikační formy několika způsoby. Dosud nejčastěji využívané jsou liposomy, dále pak micelární disperze. Lze využít i nanoemulzních nebo mikroemulzních systémů. Jejich výhodou je především možnost inkorporace PS v podstatně vyšší koncentraci. Před vlastní přípravou těchto systémů je ale třeba PS rozpustit ve vhodném biokompatibilním lipofilním rozpouštědle.

PS typu ftalocyaninů a jejich azaanalogů, dříve připravené na našem pracovišti¹, byly rozpuštěny v polárních lipidech. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s roztoky v triglyceridech s obsahem nasycených mastných kyselin se střední délkou řetězce (triglycerida saturata media, Ph.Eur.6). Tyto roztoky byly poté převedeny na nanoemulzní a mikroemulzní systémy pomocí neinogenních emulgátorů, resp. surfaktantů. Jako nejvhodnější se ukázaly mikroemulze na bázi ethoxylovaného hydrogenovaného i nehydrogenovaného ricinového oleje. U těchto mikroemulzí byla změřena absorpční spektra, která prokázala, že PS se v nich nacházejí v neagregované formě, což je důležité pro fotodynamickou aktivitu.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM0021620822.

LITERATURA

1. Kostka M., Zimcik P., Miletin M., Klemra P., Kopecky K., Musil Z.: J. Photochem. Photobiol., A 178, 16 (2006).

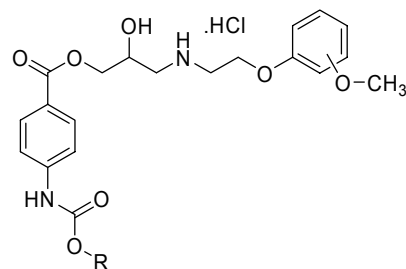
P53
SYNTÉZA POTENCIÁLNÍCH DUÁLNÍCH
ANTAGONISTŮ ALFA- A BETA-
ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ

PETR MOKRÝ, JITKA HEŘMANSKÁ, JAN
TENGLER a JOZEF CSÖLLEI

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta VFU Brno, Palackého 1-3, 612 43 Brno
 mokryp@vfu.cz

Antagonisté beta-adrenergních receptorů s duální aktivitou (označované též jako beta-blokátory třetí generace) se ukázaly být výhodné z hlediska klinického použití díky redukci některých vedlejších účinků jako je zvýšení periferního odporu po nasazení klasických beta-blokátorů a výhodného spojení vazodilatace s antagonistickým účinkem na sympatikus.

Cílem této experimentální práce bylo doplnit v rámci studia vztahu struktury a účinku série polohových isomerů derivátů aryloxyaminopropanolu, u nichž lze očekávat jednak účinek β -antiadrenergní (arylkarbonyloxyaminopropanolový fragment) a také účinek α_1 -antiadrenergní (methoxyfenoxyethylaminový substituent) – jež jsou prokázány u analogických sloučenin (např. karvedilol, amosulalol, eugenodilol, ferulidilol aj.). Finální sloučeniny hydrochloridy 2-hydroxy-3-[2-(2-methoxy- resp. 2,6-dimethoxyfenoxy)ethylamino]propylesterů 4-alkyloxy-karbonylaminobenzoových kyselin byly připraveny vícestupňovou syntézou, jejich struktura a čistota byla ověřena ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR spektroskopii a TLC. Výsledné látky budou podrobeny farmakologickému testování. Dalším cílem naší práce je stereoselektivní syntéza jednotlivých



R = -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉
 2-OCH₃, 2,6-OCH₃

enantiomerů s využitím chirálních syntonů *R*(+)- a *S*(-)-2,3-epoxypropanolu.

Tato práce byla realizována za podpory grantu IGA VFU č. 164/2008/FaF.

P54

VPLYV OPAKOVANÝCH ZBEROV LISTOV *Melissa officinalis* L. NA OBSAH CELKOVÝCH HYDROXYŠKORICOVÝCH DERIVÁTŮ A SILICE V ZÍSKANEJ DROGE MELISSAE FOLIUM

MÁRIA MRLIANOVÁ, JAROSLAV TÓTH, SZILVIA CZIGLE a DANIEL GRANČAI

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
Mrlianova@fpharm.uniba.sk

Medovka lekárska, *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), patrí medzi rastliny, ktoré je možné zbierať niekoľkokrát v priebehu roka. V našich klimatických podmienkach poskytuje medovka len dva zbery, ak sa prvý zber urobí v odporúčanej vývinovej fáze tesne pred kvetom, resp. pri nástupe kvitnutia.

V práci sa overuje možnosť urobiť prvý zber predčasne a tým zvýšiť počet zberov počas roka. Súčasne sa sledujú dôležité biologické parametre získaného rastlinného materiálu a kvalita získanej listovej drogy (*Melissae folium*) na základe obsahu celkových hydroxyškoricových derivátov vyjadrených ako kyselina rozmarínová (THD) a obsahu silice. THD sa stanovili metódou podľa Slovenského liekopisu (SL 1), ktorý uvádza obsah THD ako kritérium kvality drogy *Melissae folium* (požaduje min. 4,0 %). Silica sa stanovila destiláciou s vodou podľa Slovenského farmaceutického kódexu (SFK 1, požaduje min. 0,1 % (V/m)).

Predčasný zber vo fáze rastu stonky umožnil počas roka tri zbery listov. V takto získanej listovej droge bol obsah THD približne rovnaký ako pri zbere v optimálnom termíne I. zberu a droga vyhovovala požiadavkám SL 1 na obsah THD. Aj z hľadiska obsahu silice listová droga zo všetkých zberov vyhovovala požiadavke SFK 1.

Práca sa realizovala v rámci grantu MŠ SR VEGA 1/4289/07.

LITERATÚRA

1. *Slovenský liekopis*, 1. vydanie. HERBA, Bratislava 2000.
2. *Slovenský farmaceutický kódex*, 1. vydanie. HERBA, Bratislava 1996.
3. Mrlianová M., Tekel'ová D., Felklová M., Reinöhl V., Tóth J.: *Planta Medica* 68, 178 (2002).

P55

STUDIUM OBSAHOVÝCH LÁTEK RODU *Morus*

EVA MÜNSTROVÁ, BLANKA PRUDKÁ, RADKA PORÍZKOVÁ a KATEŘINA ČAPSKÁ

Ústav prírodných liečiv, Farmaceutická fakulta, Veterinárni a farmaceutická univerzita v Brně, Palackého 1-3, 612 42 Brno
evadok@seznam.cz

Cílem práce bylo studium obsahových látek z ethylacetátových a vodných extraktů z listů *Morus alba* L. a *Morus nigra* L.. *Morus alba* L. je rozložitý strom pocházející z Číny a Koreje, domovinou *Morus nigra* L. je západní Asie¹. Listy z obou druhů moruše mají hojně uplatnění v tradiční čínské medicíně, kde se používají k ochraně jater, zlepšení zraku a snížení krevního tlaku². V současnosti se zkoumá a využívá jejich výrazný antihyperglykemický a antioxidační účinek při léčbě aterosklerózy, hypercholesterolemie, hypertenze a diabetu mellitu II. typu².

Extrakt získaný extrakcí lyofilizovaných listů *Morus alba* L. a *Morus nigra* L. v 96% ethanolu byl dále rozdělen mezi vzájemně nemísitelná rozpouštědla. Ethylacetátový, methanolický a vodný podíl byly analyzovány pomocí HPLC. Ethylacetátové podíly *Morus alba* L. i *Morus nigra* L. byly děleny pomocí flash chromatografie. U obou druhů moruše byla zjištěna přítomnost flavonoidního glykosidu odvozeného od kvercetinu – kvercetin-β-D-glukosidu. Z ethylacetátového podílu *Morus alba* L. jsme dále izolovali glykosid odvozený od kempferolu – astragalin. Izolovaný astragalin byl podroben stanovení antioxidační aktivity pomocí metody postkolonové derivatizace v testu s ABTS⁺, v tomto testu nevykazoval žádnou antioxidační aktivitu. Vodné podíly obou druhů moruše byly rovněž podrobeny stanovení antioxidační aktivity pomocí metody postkolonové derivatizace v testu s ABTS⁺. Oba byly výrazně antioxidačně aktivní, největší aktivitu vykazovala látka se spektrem odpovídajícím kyselině chlorogenové. Vodné podíly *Morus alba* L. a *Morus nigra* L. byly také zkoumány na přítomnost antidiabeticky účinného 1-deoxynojirimycinu, jeho přítomnost nebyla potvrzena.

LITERATURA

1. Martinovský J., v knize: *Klíč k určování stromů a keřů*, s. 207. SPN, Praha 1983
2. Katsube T., Imawaka N., Kawano Y., Yamazaki Y., Shiwaku K., Yamane Y.: *Food Chem.* 97, 25 (2006).

P56
HODNOCENÍ FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÝCH
VLASTNOSTÍ OXIDOVANÉ CELULOSY

JAN MUSELÍK^a, MARTINA BAJEROVÁ^a, JAN GAJZIOK^a, RUTA MASTEIKOVÁ^a, ZUZANA CHALUPOVÁ^a, PAVEL HAVELKA^b a TOMÁŠ SOPUCH^c

^a Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, ^b Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Pardubice, ^c Synthesia, a.s., Pardubice – Semtín
 muselikj@vfu.cz

Oxidovaná celuloza (OC, 6-karboxyceluloza) je biokompatibilní, bioesorbovatelný a biodegradovatelný materiál. Díky vysoké biosolubilitě a biodegradabilitě, antioxidačním a rány hojícím vlastnostem představuje OC vhodný prostředek při terapii krvácivých stavů v různých oblastech medicíny¹. Výzkum OC a jejich solí pokračuje nejen v aplikacích hemostaticky působícího absorbovatelného krytí ran, ale i jako nosiče léčiva nebo technologicky přínosné pomocné látky při formulaci léků (tablety, mikročástice, gely). Možnosti aplikace OC závisí na mnoha faktorech, např. stupni polymerizace, obsahu karboxylových skupin nebo na struktuře celulosy použité pro oxidaci.

Cílem této práce bylo zavést metody pro stanovení molekulových hmotností s využitím gelové chromatografie, stanovení viskozity a následně kritické koncentrace gelovatění a stanovení antioxidační aktivity. Tyto cíle byly vytyčeny s ohledem na navazující úkoly v rámci řešeného projektu (studium hemostatických účinků, vývoj hydrofilních gelových systémů, příprava matricových a mukoadhezivních tablet, příprava mikročástic).

Pro studium fyzikálně-chemických vlastností byla použita sodná sůl OC. U tohoto vzorku byla zjištěna antioxidační aktivita při reakci s ABTS radikálem ($EC_{50}^{hm. \%} = 0,086 \pm 0,004$), dále byla stanovena kritická koncentrace gelovatění ($c_k^{hm. \%} = 11,51 \pm 0,06$) a hodnoty $M_w = 108,6 \times 10^3 \text{ g mol}^{-1}$ a $M_n = 46,6 \times 10^3 \text{ g mol}^{-1}$. Polydisperzita vzorku vypočítaná jako M_w/M_n byla 2,3. Tyto metody budou využívány při hodnocení vlastností různých vzorků OC. Znalost těchto a dalších vlastností jsou nutné předpoklady pro další farmaceutické využití oxidované celulosy.

Tato práce vznikla za podpory projektu 2A-ITP1/073 a grantů IGA VFU Brno 21/2007/FaF a IGA VFU Brno 65/2007/FaF.

LITERATURA

1. Kollár P., Suchý P., Muselík J., Bajerová M., Havelka P., Sopuch T.: Čes. Slov. Farm. 57, 11 (2008).

P57
ANTIULCERÓZNÍ ÚČINEK DERIVÁTU
HETEROARYLAMINOETANOLU V EXPERIMENTU

JIŘÍ NEČAS^a, LENKA BARTOŠÍKOVÁ^a, JOZEF CSÖLLEI^b, TOMÁŠ BARTOŠÍK^c a MARTIN PAVLÍK^c

^a Ústav fyziologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, ^b Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno, ^c ARK, FN U sv. Anny v Brně
 bartosil@tunw.upol.cz

Cílem studie bylo, v rámci preklinického experimentu na laboratorních potkanech, zjistit protektivní efekt derivátů heteroarylaminoethanolů v podmínkách poškození žaludeční sliznice NSAIDs.

V experimentu bylo použito 21 laboratorních potkanů kmene Wistar SPF, samčího pohlaví, stejného stáří a srovnatelné tělesné hmotnosti ($250 \pm 15 \text{ g}$). Zvířata byla krmena standardní dietou a napájena vodou ad libitum. Po 7 denní aklimatizaci byla zvířata rozdělena metodou náhodného výběru do 3 skupin ($n=7$) a byl navozen patologický stav. Akutní gastrická leze byla vyvolána u všech skupin jednorázovým podáním fenylbutazonu v dávce 200 mg kg^{-1} perorálně. Půl hodiny před aplikací fenylbutazonu byla 2. skupině aplikována perorálně testovaná látka a 3. skupině trapeknain, látka s prokázaným protektivním účinkem na sliznici žaludku, 1. skupině (placebo), byl aplikován pouze roztok Avicelu. Všechna zvířata byla usmrcena v celkové anestezii 8 hodin po podání fenylbutazonu, poté byl proveden odběr žaludků.

Výsledky studie ukazují na významný protektivní efekt testované látky, což je dokumentováno histopatologickým vyšetřením. U skupiny léčené testovanou látkou, je poškození žaludeční sliznice ve srovnání se skupinou placebo nižší, bez prokazatelného vývinu ulcerace. Srovnání skupiny 2. a 3. neukázalo významnější rozdíly, ani v jedné ze skupin se nevyskytla ulcerace, pouze ve druhé skupině se v jednom vzorku vyskytla počínající eroze a v jednom případě slizniční haemorrhagie, která však mohla vzniknout při odběru vzorku.

Zatímco mechanismus účinku trapeknainu je z části známý, mechanismus účinku derivátu heteroarylaminoethanolu bude předmětem našich dalších experimentálních prací.

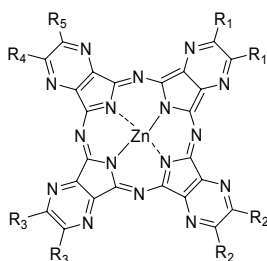
P58
VLIV PERIFERNÍ SUBSTITUCE
NA FLUORESCENCI A PRODUKCI
SINGLETOVÉHO KYSLÍKU U DERIVÁTŮ
AZAFTALOCYANINŮ

VERONIKA NOVÁKOVÁ, PETR ZIMČÍK a KAMIL KOPECKÝ

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
 loukv2aa@faf.cuni.cz*

Azaftalocyaniny (AzaPc) jsou pro své zajímavé foto-fyzikální a fotochemické vlastnosti nadějnými sloučeninami pro využití v mnoha oblastech, především v fotodynamické terapii a při přípravě fluorescenčních sond. AzaPc s periferními substituenty vázanými přes síru, popř. kyslík, mají vysoké kvantové výtěžky fluorescence (Φ_F) i singletového kyslíku (Φ_Δ), zatímco u látek, kde jsou periferní substituenty vázány přes dusíkové atomy, klesají kvantové výtěžky téměř k nule. Cílem této práce bylo prozkoumat tuto závislost a především odhalit její příčinu. Byla připravena série zinečnatých AzaPc lišících se na periférii počtem terciárních dusíkových atomů (viz schéma). Tyto látky se připravují cyklizací příslušných prekurzorů metodou statistické kondenzace. Zjistili jsme, že optimální postup přípravy je cyklizace v prostředí butanolátu hořečnatého, následně odkovení pomocí slabé kyseliny, separace jednotlivých kongenerů chromatografickými metodami a chelatace zinečnatých kationtů jednotlivými kongenery.

Po excitaci světlem, dochází k přenosu elektronů (tzv. „photo-induced electron transfer“, PET), čímž se molekula vrací do svého základního stavu. Snižuje se tak pravděpodobnost výskytu molekuly v excitovaném stavu. Z toho plyne výrazný pokles Φ_F a Φ_Δ , protože oba tyto děje vycházejí právě z excitovaných stavů. Donorem elektronů pro PET je periferní dusíkový atom, akceptorem makrocyclické jádro AzaPc. PET se výrazně uplatňuje už při jednom donorovém atomu na periférii makrocycly, dva způsobí pokles Φ_F a Φ_Δ takřka k nulovým hodnotám. Předpoklad, že za popsané chování je zodpovědný právě PET, byla podpořena několika dalšími experimenty. Nepolární prostředí obecně snižuje účinnost PETu, čemuž odpovídá i naměřená závislost Φ_F a Φ_Δ sloučeniny **2** na polaritě roz-



- 1 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=$ S-tBu
- 2 $R_1=R_2=R_3=R_4=$ S-tBu, $R_5=$ N(CH₂CH₃)₂
- 3 $R_1=R_2=R_3=$ S-tBu, $R_4=R_5=$ N(CH₂CH₃)₂
- 4 $R_1=R_2=$ S-tBu, $R_3=R_4=R_5=$ N(CH₂CH₃)₂
- 5 $R_1=R_3=$ S-tBu, $R_2=R_4=R_5=$ N(CH₂CH₃)₂
- 6 $R_1=$ S-tBu, $R_2=R_3=R_4=R_5=$ N(CH₂CH₃)₂
- 7 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=$ N(CH₂CH₃)₂

pouštědla. Protonizací periferního dusíku sloučeniny **2**, kdy tento dusík ztrácí schopnost donoru elektronu, došlo k výraznému zvýšení Φ_F a Φ_Δ , PET v tomto případě neprobíhá.

Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru č. MSM0021620822.

P59
DERIVÁTY TRANSKARBAMU: VLIV
STRUKTURY NA AKCELERAČNÍ AKTIVITU

MICHALNOVOTNÝ, KATEŘINAVÁVROVÁ
a ALEXANDRHRABÁLEK

*Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
 Michal.Novotny@faf.cuni.cz*

Transdermální podání léčiv je systémové podání léčiv přes kůži do krevního či lymfatického oběhu. Jen omezené množství léčiv je schopno projít přes kůži v dostatečném množství k dosažení terapeutické koncentrace. Příčinou je omezeně propustná kožní bariéra, nacházející se v nejsvrchnější vrstvě kůže – ve stratum corneum. Jedna z možností překonání této kožní bariéry je použití akceleračních transdermálních penetračních strukturou pro chemické obměny byl transkarbam (T12). Byla studována akcelerační aktivita dvou sérií látek – hydrochloridů a karbamátů, přičemž celková délka řetězce – 20 uhlíků – zůstala zachována, jen se měnila poloha esterové vazby uprostřed molekuly. Tyto dvě série látek mají stejnou kationickou část, liší se pouze strukturou části anionické. U hydrochloridů je to chloridový anion, u karbamátů je to organický anion odvozený od kyseliny karbámové. Předpokládá se, že právě tento karbamátový anion je z velké části zodpovědný za výjimečnou akcelerační aktivitu těchto látek. Přímé porovnání aktivit hydrochloridů a odpovídajících karbamátů by mělo pomoci tuto myšlenku potvrdit či vyvrátit. Celkem bylo připraveno 11 látek.

Výchozí modelovou strukturou pro chemické obměny byl transkarbam (T12). Byla studována akcelerační aktivita dvou sérií látek – hydrochloridů a karbamátů, přičemž celková délka řetězce – 20 uhlíků – zůstala zachována, jen se měnila poloha esterové vazby uprostřed molekuly. Tyto dvě série látek mají stejnou kationickou část, liší se pouze strukturou části anionické. U hydrochloridů je to chloridový anion, u karbamátů je to organický anion odvozený od kyseliny karbámové. Předpokládá se, že právě tento karbamátový anion je z velké části zodpovědný za výjimečnou akcelerační aktivitu těchto látek. Přímé porovnání aktivit hydrochloridů a odpovídajících karbamátů by mělo pomoci tuto myšlenku potvrdit či vyvrátit. Celkem bylo připraveno 11 látek.

U připravených sloučenin jsme studovali jejich schopnost urychlit vstup modelového léčiva theofylinu přes prasečí kůži plně tloušťky. Pokusy byly prováděny *in vitro* pomocí Franzovy difúzní cely. Jako vehikulum jsme zvolili 60% propylenglykol.

Výsledky permeačních pokusů potvrzují hypotézu, že karbamátový anion je pro akcelerační účinek důležitý. V hodnocení schopnosti urychlit permeaci modelového léčiva theofylinu přes kůži byly karbamáty výrazně účinnější. Hydrochloridy ω -aminokyselin vykázaly také určitou schopnost urychlit vstup látky přes kůži avšak pozorovaná aktivita hydrochloridů zřejmě souvisí s jejich povrchově-aktivními vlastnostmi, které mohou vyvolat i efekt zvýšeného průchodu léčiv přes zdravou kůži.

Práce vznikla s podporou grantu GA UK 79607/2007/B-CH/FaF a grantu ministerstva školství MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Doležal P., Hrabálek A., Semecký V.: *Pharm Res.* 10, 1015 (1993).
2. Hrabálek A., Doležal P., Roman M., Macháček M., Šklubalová Z.: *Pharmazie* 49, 325 (1994).

P60

ANTILIPOXYGENÁZOVÁ AKTIVITA FENAMÁTOV NA BÁZE KOMPLEXOV MEDI(II)

MAREK OBLOŽINSKÝ^a, LÝDIA BEZÁKOVÁ^a, DANIELA HUDECOVÁ^b a MILAN MELNÍK^c

^a Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, ^b Ústav biochémie, výživy a ochrany zdravia, ^c Ústav anorganickej chémie, technológie a materiálov, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita v Bratislave, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika
oblozinsky@fpharm.uniba.sk

Lipoxygenázy [LOX, EC 1.13.11.12, *linoleate: oxygen oxidoreductase* (rastlinný enzým), *arachidonate: oxygen oxidoreductase* (živočíšny enzým)] patria do triedy dioxygenáz obsahujúcich v katalytickom centre nehémové železo. Katalyzujú stereospecifickú hydroperoxidáciu polyenasýtených mastných kyselín (s *cis,cis*-1,4-pentadiénovým zoskupením) za vzniku konjugovaných opticky aktívnych (*S*)/(*R*)-hydroperoxidov. Lipoxygenázy sú zapojené nielen do katabolických dráh metabolizmu lipidov, ale i do signálnych procesov ako enzýmy vytvárajúce intermediáty v biosyntéze biologicky aktívnych látok. Nadmerná expresia a aktivita LOX je asociovaná s rôznymi ochoreniami ako ateroskleróza, reumatoidná artritída a psoriáza. Jednou z ciest eliminácie tvorby reaktívnych foriem kyslíka a voľných radikálov v organizme je inhibícia LOX, a preto sú inhibitory LOX považované za potenciálne antioxidanty a skavengery voľných radikálov.

Zdrojom LOX bola cytozolová frakcia pľúc kráľika. Purifikovaný enzým bol získaný vysolením síranom amónnym do 60% nasýtenia, dialýzou, gélovou filtráciou na molekulových sitách (Sephadex G-150) a hydrofóbnou chromatografiou (Phenyl-Sepharose CL-4B). Mnohotné formy LOX boli charakterizované prostredníctvom natívnej PAGE. Na testovanie antilipoxygenázovej aktivity boli použité novosyntetizované zlúčeniny zo skupiny nesteroidných antiflogistík (*fenamáty: kyselina meklofenamová, tolfenamová, niflumová, flufenamová, mefenamová*) štruktúrne modifikovaných na báze komplexov s Cu(II) atómom v prítomnosti vody alebo ronikolu (3-pyridylmetanolu), pričom ich inhibičný efekt bol porovnaný s látkami bez komplexácie. Doposiaľ je známych len málo

informácií o modifikácii aktivity látok, pri ktorých sa využije ich ligačný potenciál. To je dôvod, prečo sme sa venovali štúdiu interakcie Cu²⁺ iónu s terapeuticky využívanými látkami, nakoľko tento ión zohráva dôležitú úlohu v rozličných biologických procesoch. Skrining syntetických zlúčenín s inhibičnou aktivitou voči LOX je prínosom z hľadiska ich perspektívneho uplatnenia v terapii ako potenciálnych antioxidantov a antiflogistík. Inhibičný potenciál testovaných látok bol vyjadrený formou IC₅₀.

Práca vznikla s podporou grantu agentúry KEGA č. 3/5154/07 a grantu agentúry APVV č. 20-005504.

P61

GLUTATHION AS MARKER CONTAMINATION OF ENVIROMENT BY HEAVY METALS

RADKA OPATRILOVÁ^a, MARIE BORKOVÁ^b, KRISTYNA URBANKOVÁ^b, and PETR BABULA^c

^a Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, ^b The Institute of Chemistry and Technology of Environmental Protection, Faculty of Chemistry, Brno University of Technology, ^c Department of Natural Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno
opatrilovar@vfu.cz

An increasing amount of pollutants such as heavy metals in the environment causes organisms to activate their detoxifying mechanisms. In plants these consist in thiol compounds synthesis such as glutathion and phytochelatins.

The aim of this paper was to monitor glutathion amount produced by the roots and leaves of *Zea mays* corn in relation to Thallium intoxication.

New cultivation method was developed and tested. The plant has been exposed Thallium induced stress since germination. Two methods of extraction were used. Plant parts were extracted to phosphate buffer of pH 7,2 and absorbic acid solution.

Glutathion level evaluation was done using capillary electrophoresis; 3DCE, borate buffer pH 9,3; 20 kV; and high performance liquid chromatography; HPLC HP 1100; colum for HPLC ABZ+[®], 250 mm × 4.6 mm; 5 μm (SUPELCO); in diode array detection (DAD). For glutathion peak identification the standard addition method was used. Exact Thallium level evaluation inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES) was used.

From the measured glutathion concentration it can be inferred that the plant contains a certain amount of glutathion at any time. It is used up when a stressing agent – Thallium in our case – is in effect. With Thallium solution with concentration over 1 μmol l⁻¹ the production of glutathion increases significantly. A greater amount of Thal-

limum was found in the roots of the plant. Up to the Thallium concentration of $5 \mu\text{mol l}^{-1}$ in cultivating solution the concentration in leaves did not change. With greater concentration, increase of Thallium in the leaves was observed.

Thallium causes growth depression and decrease of chlorophyll in leaves which can be sensorically observed. These negative influences can have an impact on agricultural production and can be used as an indicator of environmental pollution.

P62

SCREENINGOVÁ STUDIE Vlivu NĚKTERÝCH ALKALOIDŮ Z *Eschscholtzia californica* CHAM. (PAPAVERACEAE) NA LIDSKOU ERYTHROCYTÁRNÍ ACETYLCHOLINESTERASU

LUBOMÍR OPLETAL^{a*}, LUCIE CAHLÍKOVÁ^a, VLASTIMIL DOHNAL^b, MILAN KUFÜRST^c, JAN SCHRAML^c, DANIEL JUN^d, LUCIE MUSILOVÁ^c, JAKUB DOLEŽAL^a a LUDEK JAHODÁŘ^a

^a Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Ústav technologie potravin, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno, ^c Ústav chemických procesů AVČR, v.v.i., Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^d Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, ^e Katedra biochemických věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Lubomir.Opletal@faf.cuni.cz

Byl proveden screening suchých nadzemních částí a kořenů některých taxonů rodu *Eschscholtzia* (Papaveraceae) (*Eschscholtzia pulchella*, *E. californica*, *E. oregana*, *E. glauca*, *E. lobbii*), z hlediska vlivu na lidskou erythrocytární acetylcholinesterasu (AChE) za použití auto-biografické metody využívající TLC (acetylcholinesterasa z elektrického úhoře, barevná reakce 1-naftolu a Fast Blue B). Na základě tohoto testu se jako inhibičně výrazně účinný jevil taxon *E. californica* CHAM. (nadzemní část i s kořeny). Primární extrakt byl připraven rostliny 95% EtOH a z něj byly připraveny výtřepky s jednotlivými typy alkaloidů. Z etherového výtřepku (pH~9–10) byly odděleny alkaloidy benzofenantridinové, ostatní terc. baze byly rozděleny na baze, jejichž chloridy jsou rozpustné a nerozpustné v chloroformu a z každé frakce byly získány alkaloidy fenolické a nefenolické. Na základě TLC byly v etherovém výtřepku bází z chloridů nerozpustných v chloroformu (nefenolických) nalezeny 3 látky. Po izolaci na silikagelu, podle t. tání, MS a NMR byly látky identifikovány jako protopin (CAS 130-86-9), allokryptopin (CAS 24240-04-8) a eschscholtzin (CAS 4040-75-9).

Při sledování vlivu na AChE byla pro látky jak protopinového typu, tak typu pavinanového stanovena hodnota

IC₅₀ v rozmezí $1,1 \cdot 10^{-3}$ – $4,8 \cdot 10^{-3}$ M. Protože hodnoty IC₅₀ jsou pro chelerythrin (CAS 34316-15-9) v hodnotách řádově 10^{-6} M, galanthamin (CAS 1953-04-4) a huperzin A (CAS 102518-79-6) ještě o několik řádů nižší lze konstatovat, že izolované alkaloidy nejsou z hlediska inhibice AChE významně účinné.

Tato práce vznikla za finanční podpory GA ČR 203/06/0738 a GA AVCR IAA400720706.

P63

ŠTÚDIUM MICELIZÁCIE TENZIDOV VYBRANÝMI FYZIKÁLNOCHEMICKÝMI METÓDAMI

JARMILA OREMUSOVÁ a OLGA GREKSÁKOVÁ

Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
oremusova@fpharm.uniba.sk

Mechanizmus účinku celej rady liečiv je aspoň v určitom štádiu podmienený tvorbou prechodného asociátu s príslušným receptorom. Rôzne typy asociácií ovplyvňujú rýchlosť nástupu a dobu trvania účinku liečiva.

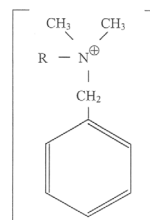
Jednou z foriem vznikajúcich asociátov môžu byť micely. Keďže micely vznikajú v roztokoch, je vhodné poznať ich vlastnosti, ku ktorým patrí kritická micelová koncentrácia (CMC), veľkosť a tvar miciel.

CMC je užitočným parametrom v kvantitatívnych vzťahoch štruktúra-vlastnosti-aktivita (QSAR), ktorý je vhodným nástrojom pri hľadaní nových efektívnejších liečiv.

Pre experimentálne štúdium boli vybrané tenzidy – kvartérne amóniové soli (QAS) zo skupiny benzyldimetylalkylamóniumchloridov (kde alkyl predstavuje decyl-, dodecyl-, tetradecyl- a hexadecyl-, obr. 1), vyznačujúce sa antimikrobiálnou aktivitou.

Z fyzikálnochemických metód boli na sledovanie asocičných vlastností študovaných tenzidov vybrané konduktometria, spektrofotometria v UV oblasti, meranie povrchového napätia, potenciometria a NMR.

Jedna z najdôležitejších vlastností tenzidov – kritická



Obr. 1. Štruktúra študovaných tenzidov

micelová koncentrácia bola sledovaná z hľadiska:

1. vplyvu zmeny teploty na asociáciu tenzidov,
2. vplyvu štruktúry – zmeny dĺžky hydrofóbnej časti micely (alkylového reťazca),
3. druhu použitej metódy stanovenia.

Z experimentálnych meraní možno konštatovať nasledovné:

- zmena teploty aj zmena štruktúry majú významný vplyv na micelizáciu študovaných tenzidov;
- všetky použité experimentálne metódy sú vhodné pre štúdium micelárnych vlastností vybranej skupiny tenzidov;
- namerané hodnoty CMC vybranými experimentálnymi metódami sú v dobrej zhode navzájom i s CMC stanovenými v prácach iných vedeckých kolektívov.

Práca bola realizovaná v rámci grantovej úlohy 1/4295/07 VEGA MŠ SR.

P64

DETERMINATION OF 5-METHYL-TETRAHYDROFOLATE IN HUMAN SERUM BY CAPILLARY ISOTACHOPHORESIS

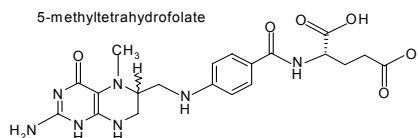
PAVLA PANTŮČKOVÁ and **LUDMILA KRIVÁNKOVÁ***

*Institute of Analytical Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, 602 00, Czech Republic
krivankova@iach.cz*

Folate deficiency has been associated with many physical disorders. It affects rapidly dividing cells, particularly those of the bone marrow, which can lead to megaloblastic erythropoiesis and anemia. Women are advised to take supplements of folic acid prior to conception and for the first 12 weeks of pregnancy to prevent neural tube defects such as spina bifida. Low folate levels can lead to increased homocysteine levels, which has been identified as a risk factor for cardiovascular disease, and deficiencies of folate have been associated with certain cancers (notably colon and colorectal) and, more recently, with Alzheimer's disease in the elderly. The quantitative determination of folate in general is complicated by its naturally low level (pg ml^{-1} to ng ml^{-1}), instability, and tendency to interconvert. The natural circulating folate form in human plasma/serum is 5-methyltetrahydrofolate. This metabolite has been directly utilized, e. g. in patients with coronary artery disease, in cancer therapy or in patients with end-stage renal disease.

We elaborated a fast, simple and robust capillary isotachophoretic method for the determination of 5-methyltetrahydrofolate in anionic mode with commercially available apparatus. With the aim to couple capillary isotachopheresis with mass spectrometry detection, leading and terminating electrolytes were chosen not only to ensure correct isotachopheretic conditions but also to meet the

demands of optimum ionization process for mass spectrometry. The tested electrolyte system was composed of 10 mM NH_4Cl + NH_4OH of varying pH values (leading electrolyte) and 10 mM HEPES (terminating electrolyte), the separation proceeded in a capillary made of fluorinated ethylene-propylene copolymer of 0.8 mm inner diameter and 90 mm total length equipped with conductivity detection. Prior to method validation, optimum conditions were also searched for to eliminate oxidation and decomposition of the analyte. The concentration limit obtained under optimized conditions was 1 mM.



This work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic, grant No 203/08/1536, by the Grant Agency of the Academy of Science of the Czech Republic, grants No IAA 400310609 and IAA 400310703, and by the Institutional Research Plan AV0Z40310501 of the Academy of Sciences of the Czech Republic.

P65

VÝVOJ LC/MS METODY PRO HODNOCENÍ AKCELERANTU TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE TRANSKARBAMU 12 A JEHO TŘÍ MOŽNÝCH NEČISTOT

IVANA PASÁKOVÁ, **JAROSLAV SOCHOR** a **JIŘÍ KLIMEŠ**

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
pasai9aa@faf.cuni.cz*

V současné době je většina klinicky užívaných akceleračních transdermálních penetračních látek použitelná pouze pro úzkou skupinu léčiv, což limituje jejich širší užití. Transdermální podání léčiv přitom nabízí výhodnou alternativu oproti běžně užívaným cestám podání léčiv. Stálé terapeutické koncentrace léčiv v plazmě, nízký first pass efekt v játrech, nižší výskyt vedlejších účinků, a vysoká compliance pacientů, jsou hlavními výhodami transdermálního podání léčiv.

Transkarbam 12 (T12) je novým, nadějným akceleračním transdermálním penetračním činidlem, který vykazuje vysokou akcelerační aktivitu a možné využití pro široké spektrum léčiv, která tak mohou penetrovat kožní bariérou.

Cílem této práce bylo nalézt vhodnou LC/MS metodu, pomocí které by bylo možné hodnotit T12 a jeho tři možné nečistoty (kyselinu 6-aminohexanovou, dodecyl 6-(6-aminohexan-amido) hexanoat a ϵ -kapolaktam).

Během vývoje a optimalizace metody byly testovány

chromatografické kolony s různými stacionárními fázemi, aby bylo možné použít izokratickou eluci. Optimální separace všech pěti hodnocených látek bylo nakonec dosaženo na chromatografické koloně Zorbax Sb-Aq (150 × 4,6; 3,5 μm). Mobilní fáze obsahovala acetonitril, vodu a kyselinu mravenčí, při průtoku 300 μl min⁻¹. Jako vnitřní standard byla zvolena kyselina 2-aminodekanová. Pro MS detekci byla použita iontová past s ionizací elektrospřejem v módu snímání kladných iontů.

Výsledkem této práce je LC/MS metoda vhodná pro hodnocení čistoty i obsahu substance T12.

Práce vznikla za finanční podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

P66 MOŽNOSTI RYCHLÉ ORIENTAČNÍ KLASIFIKACE FLAVONOIDŮ V EXTRAKTECH NA MODULÁRNÍM HPLC-SYSTÉMU S POSTKOLONOVOU REAKCÍ

JIŘÍ PAZOUREK^a a JAN MUSELÍK^b

^a Ústav přírodních léčiv, ^b Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
pazourekj@vfu.cz

Ze směsného kapalného vzorku (např. methanolického extraktu) lze rychle vytipovat látky patřící mezi chelataující flavonoidy: po separačním kroku v RPHPLC systému (kolona C18, acetonitril/voda) jsou separované látky podrobeny on-line postkolonové reakci s vybraným činidlem (chlorid hlinitý, chlorid hlinitý s octanem draselným, tetraboritan sodný apod.) a detekovány na druhém detektoru s diodovým polem. Podle charakteristických změn spekter separovaných píků před a po postkolonové reakci lze odhadnout uspořádání některých funkčních skupin (=O, -OH) a následně klasifikovat typ flavonoidu¹.

Modulární HPLC systém Agilent 1100 umožňuje adaptovat již vyvinuté separační metody, tzn. rozšířit je o postkolonový reakční krok. Práce ukazuje princip aparatury a možnosti její aplikace na vybraných příkladech.

LITERATURA

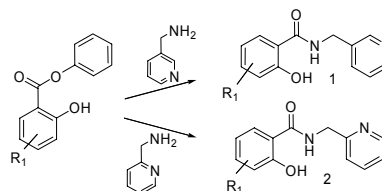
1. Mabry T. J., Markram K. R., Thomas M. B.: *The Systematic Identification of Flavonoids*. Springer-Verlag, New York 1970.

P67 HLEDÁNÍ ANTITUBERKULOTIK O NOVÉM MECHANISMU ÚČINKU

EVA PETRLÍKOVÁ, KAREL WAISSER a JARMILA KAUSTOVÁ

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Eva.Petrlikova@faf.cuni.cz

Tuberkulóza patří mezi závažná infekční onemocnění. Hrozbu představují zejména multirezistentní kmeny, na něž účinkují soudobá léčiva málo nebo vůbec. Hledají se proto látky s odlišným mechanismem účinku od používaných léčiv. Mezi ně patří salicylanilidy¹. Naše pracoviště se zabývalo syntézou těchto látek jako potenciálních antituberkulotik s odlišným mechanismem účinku. Později bylo zjištěno, že výměnou fenylu za benzyl dochází ke zvýšení antimykobakteriální aktivity těchto sloučenin^{2,3}. Cílem bylo připravit *N*-(pyridin-3-yl-methyl)-2-hydroxybenzamidy **1** a *N*-(pyridin-2-yl-methyl)-2-hydroxybenzamidy **2** a stanovit jejich biologickou aktivitu.



U série připravených derivátů byla testována *in vitro* antimykobakteriální aktivita proti *Mycobacterium tuberculosis* My 331/88, *Mycobacterium avium* My 330/88, *Mycobacterium kansasii* My 235/80, *Mycobacterium kansasii* 6 509/96. Biologická aktivita těchto sloučenin byla porovnána s biologickou aktivitou již dříve syntetizovaných *N*-benzylsalicylamidů. Bylo ale bohužel zjištěno, že záměna benzylu za picolyl vede ke snížení biologické aktivity.

Projekt je částí výzkumného projektu Ministerstva školství a mládeže ČR, No. MSM0021620822.

LITERATURA

1. Macielag M. J.: *J. Med. Chem.* 41, 2939 (1998).
2. Waisser K., Peřina M., Holý P., Klimešová V., Kausťová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1275 (2003).
3. Doležal R., Damme Van S., Bultinck P., Waisser K.: *Eur. J. Med. Chem.*, v tisku.

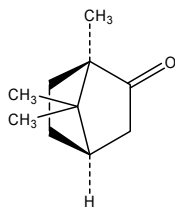
P68

VÝVOJ METODY STANOVENÍ KAFRU V MASTI

PAVLA PILAŘOVÁ, PETR KASTNER, MICHAELA VOŘÍŠKOVÁ a JIŘÍ KLIMEŠ

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
pavla.pilarova@faf.cuni.cz*

Práce se zabývá optimalizací metody HPLC pro stanovení kafru a jeho izolací z přípravků typu mastí a emulzí. Kafr se používá jako derivans s hyperemizujícím účinkem, způsobuje prokrvení a dráždění kůže a tím tlumí vnímání bolesti. Má rovněž mírné antiseptické vlastnosti.



Analýza bola prováděna na koloně LiChrospher 100 RP-8, 5 µm, 125-4 firmy Merck, mobilní fáze byla směs objemových dílů methanolu a vody. Byly zkoumány různé poměry a rychlosti průtoku mobilní fáze. Detekce probíhala pomocí spektrofotometrického detektoru při 289 nm.

Pozornost byla hlavně věnována izolačnímu postupu, byl různě modifikován, aby se dosáhlo co největší výtěžnosti a zároveň v co nejkratším čase. Dále byly testovány validační parametry; byla ověřena linearita, přesnost, správnost, robustnost a selektivita metody pro testované léčivo.

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

P69

STANOVENIE VYBRANÝCH ŤAŽKÝCH KOVŮ A SELÉNU VO VNĚTI ČESNAČKY LEKÁRSKEJ A LASTOVIČNÍKA VĀČŠIEHO ELEKTROCHEMICKOU ANALYTICKOU METÓDOU

ALEXANDRA PLANKOVÁ a EMIL HAVRÁNEK

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika sasaplank@pobox.sk

Negatívny trend výskytu civilizačných ochorení (kardiovaskulárne, onkologické a iné ochorenia) a súčasne poznatky vplyvu životného prostredia, životného štýlu, stravovacích návykov a stresu na tieto choroby, sú stimu-

lom pre mnohých ľudí chrániť si a zaujímať sa o svoje zdravie. Azda preto mnohí z nás siahnu práve po fytofarmakách a výživových doplnkoch. Fytoterapia je už stáročia známa a jej význam, napriek súčasnej prevahe chemických liečiv, je nesporný najmä v podpornej liečbe.

Industrializácia a chemizácia poľnohospodárstva ovplyvňuje kvalitu pôdy, vody a ovzdušia, čím sa zvyšuje riziko kontaminácie rastlín toxickými látkami, najmä ťažkými kovmi (Pb, Cd,...) a ich zlúčenín, ktoré sú pre zdravie človeka nebezpečné už vo veľmi nízkych koncentráciách.

Existujú však aj kovy, ktoré sú v určitých množstvách pre človeka esenciálne (Se, Zn, Cu,...) a sú súčasťou mnohých enzýmových komplexov, slúžia ako ich kofaktory a majú antioxidantné účinky. Práve ich obsah v pôde, rastlinách a živočíšnych organizmoch je dôležitý a nevyhnutný.

Význam poznania obsahu kovov v rastlinách, ako aj ich stanovenie v liekoch je nesporný z hľadiska zdravotného, ekologického a v konečnom dôsledku aj ekonomického.

Na stanovenie stopových koncentrácií kovov sa používajú rôzne analytické metódy, z ktorých elektrochemické patria medzi najrozšírenejšie. Medzi vhodné elektrochemické metódy patrí galvanostatická rozpúšťacia chronopotenciometria. Metóda spĺňa požiadavky na metódy používané v stopovej analýze, ako sú: vysoká citlivosť metódy sprevádzaná dostatočnou selektivitou, presnosťou a správnosťou, jednoduchá predúprava vzorky, rýchlosť analýzy, ako i nízke investičné náklady.

Práca bola podporená grantovou úlohou č. 1/4299/07 grantovou agentúrou MŠ SR VEGA.

P70

VPLYV KONCENTRÁCIE EXCIPIENTOV NA LIBERÁCIU ANTIFLOGISTICKÉHO LIEČIVA Z GÉLOV

MIROSLAVA POTÚČKOVÁ, EDUARD, TICHÝ
VERONIKA ŠIMUNKOVÁ, ZUZANA VITKOVÁ,
ANDREA HALENÁROVÁ a MARGARÉTA ŠUBOVÁ

Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika, vercimakova@fpharm.uniba.com

Gély sú dermálne polotuhé lieky a tvoria významnú súčasť liekov s lokálnym alebo systémovým účinkom. Vhodným výberom pomocných látok pri formulácii lieku sa dá ovplyvniť dostupnosť liečiva z lieku.

V súčasnosti sa gély používajú hlavne pri výrobe liekových foriem na aplikáciu nosovú, očnú, parenterálnu, rektálnu, vaginálnu, orálnu, perorálnu, dermálnu či transdermálnu.

Ako gélotvorné pomocné látky sa používajú na prí-

pravu gélov prírodné, polosyntetické a syntetické polyméry. K ďalším pomocným látkam pri formulácii gélov sa zaraďujú humektanty, konzervanty alebo enhancery.

Predmetom príspevku je vplyv vybraných pomocných látok a ich koncentrácie na liberáciu indometacínu z gélotvorného základu Sepigel 305 (polyakrylamid, C₁₃₋₁₄ isoparafín a Laureth-7), ktorý sa používa pri príprave gélov, emulzií a krémov.

Hodnotili sa gély tvorené 2 % Sepigelu 305, 1 % indometacínu, 10 % etanolu a 5–10 % propylénglykolu alebo glycerolu s prídavkom konzervačných látok. Najvyššie percento uvoľneného liečiva bolo pri vzorke s obsahom 2 % Sepigelu 305, 1 % liečiva, 10 % etanolu a 10 % propylénglykolu.

Hodnotené boli aj reologické parametre, všetky sledované gély vykazovali pseudoplastický tok s náznakom tixotropie alebo reopexie.

Projekt bol vypracovaný za podpory grantov FaF UK/11/2008, UK/104/2008, VEGA 1/0320/08, UK/95/2008.

P71

LIPOPLEXES DNA - DOPC - GEMINI SURFACTANTS: EFFECT OF IONIC STRENGTH

PETRA PULLMANOVÁ^a, DANIELA UHRÍKOVÁ^a, SERGIO S. FUNARI^c, IVAN LACKO^b, FERDINAND DEVÍNSKY^b, and PAVOL BALGAVÝ^a

^a Department of Physical Chemistry of Drugs,

^b Department of Chemical Theory of Drugs, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava, ^c HASYLAB DESY, Hamburg

pullmannova@fpharm.uniba.sk

Lipoplexes formed due to DNA interaction with cationic liposomes are potential gene delivery vectors. Essential requisites to get effective transfection vectors are the following: they must bind DNA sufficiently strongly to reach rapidly target cells and release DNA inside them. Surface and colloidal properties of DNA – cationic liposomes determine the transfection efficiency. DNA – neutral phospholipid – gemini surfactant lipoplexes have shown good transfection activity *in vivo*¹. Gemini surfactants CsGS_m contain two alkyl chains (m is the number of carbons in the alkyl chain) and two quaternary ammonium groups connected by a polymethylene chain referred to as a spacer (s is the number of carbons in the spacer). They are efficient as antimicrobial and plasmid curing agents too

We have examined the process of DNA condensation by unilamellar liposomes prepared from the mixture of dioleoylphosphatidylcholine (DOPC) and alkane-1,2-diylbis(dodecyldimethylammonium bromide) (CsGS₁₂, s=2 and 12) (CsGS₁₂:DOPC = 0.15 mol mol⁻¹) as a function of the ionic strength of solution in the concentration range

0.0015–0.25 M NaCl. The interaction was monitored by following changes of fluorescence intensity of emission spectra of the ethidium bromide intercalated between DNA bases. The microstructure of lipoplexes prepared at isoelectric point of the mixture was studied using small-angle (SAXD) and wide-angle (WAXD) synchrotron X-ray diffraction at the soft condensed matter beamline A2 at HASYLAB, DESY, Hamburg. The lipoplexes have shown a condensed lamellar phase with DNA monolayers intercalated between lipids bilayers. We have found a repeat distance of lipid bilayer stacking $d \sim 7$ nm, and the DNA – DNA distance $d_{\text{DNA}} \sim 5.8$ nm at low ionic strength of solution. The lipoplexes prepared at 0.1 M NaCl have not shown any regular DNA packing.

This work was supported by the European Community - Research Infrastructure Action under the FP6 "Structuring the European Research Area" Programme Contract RII3-CT-2004-506008 (HASYLAB project II-20052037 EC), by the JINR project 07-4-1031-99/2008 and by the VEGA grant 1/3029/06 to DU.

REFERENCES

1. Badaea I., Verrall R., Baca-Estrada M., Tikoo S., Rosenberg A., Kumar P., Foldvari M.: J. Gene Med. 7, 1200 (2005).

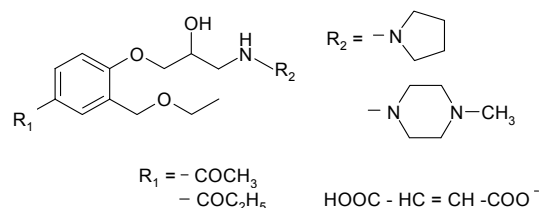
P72

HETEROCYKlickÉ DERIVÁTY 4-HYDROXYFENYLETÓNOV A ICH VPLYV NA KARDIOVAKULÁRNE FUNKCIE

EVA RAČANSKÁ^a, SIMONA SEDLÁKOVÁ^b, MATEJ BALÁŽ^a, JANA PLÁVKOVÁ^a a RUŽENA ČÍŽMÁRIKOVÁ^b

^a Katedra farmakológie a toxikológie, ^b Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, SR racanska@fpharm.uniba.sk

V snahe o prípravu liečiv priaznivo ovplyvňujúcich patologicky zmenené kardiovaskulárne funkcie boli pripravené dve série originálnych heterocyklických derivátov (4-hydroxyfenyl)etanónu-, resp. popán-1-ónu s predpokladaným β -adrenolytickým (aryloxyaminopropanolové zoskupenie) a α_1 -adrenolytickým, resp. vazodilatačným účinkom (objemnejší heterocyklus). Štrukturálne príbuzné látky s fluórfenyl-piperazínovým substituentom typu flu-



narizínu už skoršie potvrdili významnú antihypertenzívnu účinnosť. K farmakologickému hodnoteniu boli vybrané štyri látky vo forme solí s kys. fumárovou s odlišnou substitúciou na benzénovom jadre v polohe 4 vzhľadom na aminopropanolový reťazec a na aminoskupine postranného reťazca, ktorá sa stala súčasťou pyrrolidínu, resp. 4-metylpiperazínu (obr.).

Hodnotený bol vplyv látok na izolovanú a fenylefrínom prekontrahovanú aortu a antiizoprenalínový účinok látok na tepovú frekvenciu izolovaných predsiení rovnakých zvierat. Výsledky boli porovnávané s účinkami súčasne hodnoteného β -blokátora karvedilolu. Z výsledkov experimentov vyplýva, že všetky látky v použitej koncentrácii 10^{-5} mol l^{-1} na izolovaných aortách inhibovali vazokonstrikčný účinok fenylefrínu (–8,2 až –21,2 %), pričom inhibičný účinok bol nekompetitívny a participujú sa na ňom zrejme viaceré mechanizmy. Pri hodnotení látok v konc. 10^{-7} mol l^{-1} na izolovaných spontánne tepajúcich predsienach potkanov bola zistená ich schopnosť inhibovať pozitívne chronotropný účinok β -sympatomimetika izoprenalínu a vypočítané hodnoty kompetitívneho antagonistického účinku pA_2 sa pohybujú v rozmedzí 7,53–8,00 a pre karvedilol $8,15 \pm 0,22$. Zaznamenaný bol aj negatívne chronotropný účinok látok. Inhibičný účinok látok na prekontrahované aorty podporuje tvrdenie o aditívnom vazodilatačnom a tým aj potenciálne antihypertenzívnom pôsobení hodnotených štruktúr.

Táto práca vznikla za podpory grantu UK 302/2007 a agentúry VEGA MŠ SR 1/4300/07 a 1/15/6.

P73

NOVEL THIOSEMICARBAZONES THAT ARE POTENT ANTI-TUMOUR AGENTS AND POSSESS MARKED IRON CHELATION EFFICACY: THE APT SERIES

VERA RICHARDSON, DANUTA KALINOWSKI, PAUL V. BERNHARDT^b, and DES R. RICHARDSON

^a Department of Pathology and Bosch Institute, Iron Metabolism and Chelation Program, University of Sydney, Sydney, New South Wales, 2006, Australia; ^b Department of Chemistry, University of Queensland, Brisbane 4072, Australia
d.richardson@med.usyd.edu.au

Iron (Fe) chelation therapy involves the use of ligating drugs that avidly bind Fe from biological systems. Traditionally, specifically designed Fe chelators were developed for the treatment of Fe overload disease e.g., β -thalassaemia. However, the increased requirement for Fe in rapidly proliferating cancer cells, compared with normal cells, makes Fe a novel target for cancer chemotherapy¹ Iron chelators can inhibit incorporation of the metal into Fe-containing proteins, including ribonucleotide reductase,

a key enzyme involved in the rate-limiting step of DNA synthesis. Hence, some of these ligands can markedly inhibit proliferation. Our previous studies have shown that chelators can be specifically designed for the treatment of Fe overload disease or cancer². Generally, ligands for the treatment of Fe overload disease are designed not to be redox active. In contrast, chelators with potent anti-proliferative activity must possess the ability to bind Fe and form complexes which redox cycle to generate cytotoxic free radicals³. The latter species induce cellular injury, including DNA oxidation and mitochondrial damage.

In the current study we have designed a new class of thiosemicarbazone chelators known as the ApT series that show marked anti-tumour activity. We demonstrate that these compounds are highly effective at permeating cellular membranes and binding Fe from intracellular pools. Prelabelling SK-N-MC neuroepithelioma cell cultures with ⁵⁹Fe-transferrin (0.75 μ M) for 3 h at 37 °C followed by reincubation for 3 h at 37°C with ApT series chelators (50 μ M) led to marked ⁵⁹Fe efflux from the cells. In addition, incubation of cells with these chelators (50 μ M) also markedly inhibited ⁵⁹Fe uptake of ⁵⁹Fe-transferrin. Dialysis experiments demonstrated that in contrast to deferiprone (L1) that directly removes Fe from transferrin, the ApT ligands do not directly chelate ⁵⁹Fe from the Fe-binding sites of this protein. Hence, these chelators intercept Fe only after its release from transferrin that occurs intracellularly.

In conclusion, the marked anti-tumour activity of the ApT series is due, at least in part, to their ability to act as efficient Fe chelators.

REFERENCES

1. Whitnall M.: PNAS USA 103, 7670 (2006).
2. Richardson D. R.: Blood 86, 4295 (1995).
3. Kalinowski D., Richardson D. R.: Chem. Res. Toxicol. 20, 715 (2007).

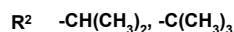
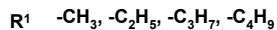
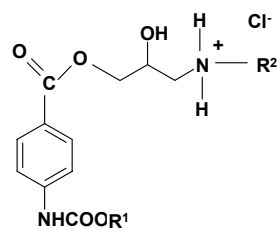
P74

ŠTÚDIUM FYZIKÁLNO-CHEMICKÝCH VLASTNOSTÍ NOVÝCH POTENCIÁLNYCH BETA-BLOKÁTOROV ZO SKUPINY DERIVÁTOV KYSELINY FENYLKARBÁMOVEJ

EVA SEDLÁROVÁ^a, SIMONA KEČKÉŠOVÁ^a, JOZEF CSÖLLEI^b, PETR MOKRÝ^b, IVAN MALÍK^a, FILS ANDRIAMAINTY^a a MATEJ MARUNIAK^a

^a Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, ^b Ústav chemických liečiv, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
sedlarova@fpharm.uniba.sk

Práca sa zoberá štúdiom fyzikálno chemických vlastností hydrochloridov kyselín 2-hydroxy-3-(alkylamino)propyl-esterov-4-[(alkoxykarbonyl)amino]benzoových. Bázická časť bola tvorená izopropylaminom alebo terciár-



ným butylom. Študované látky boli zosyntetizované na Ústave chemických liečiv, Farmaceutickej fakulty VFU v Brne s predpokladaným betalytickým účinkom.

Z fyzikálno-chemických vlastností bol stanovený log P v sústave oktán-1-ol/fosforečnanový tlmivý roztok, log k bol stanovený pomocou HPLC, Rf a RM hodnoty pomocou TLC, disociačná konštanta pKa bola stanovená potenciometricky a povrchová aktivita σ stalagmometricky. Hodnoty rozdeľovacieho koeficienta experimentálne stanovené boli porovnané s výpočtami počítačových programov pre teoretické hodnoty log P a to: ALOGPs, AC log P, AB/log, miLogP, KowWIN, XLOGP v systéme QASR.

Zo získaných hodnôt vyplynulo, že predikciu hodnôt rozdeľovacích koeficientov pre uvedený súbor zlúčenín patriacich medzi substituované estery kyseliny fenylkarbamovej (príslušné hydrochloridy) v systéme oktán-1-ol/tlmivý fosforečnanový roztok sú najvhodnejšie AB/log na predpoveď log P príslušných hydrochloridov a miLOGP a KowWIN pre predpoveď log P príslušných báz.

Na základe korelácie hodnôt parametrov lipofility bola potvrdená platnosť Collanderovej rovnice.

Práca vznikla s podporou grantu agentúry VEGA MŠ SR č. 1/4291/07.

P75

VYHODNOTENIE ŠTÚDIA STABILITY DERIVÁTOV PYRIDOINDOLU

MÁRIA STANKOVIČOVÁ a ŽELMÍRA BEZÁKOVÁ

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
StankovicM@fpharm.uniba.sk

Derivát pyridoindolu stobadín, (-)-*cis*-2,8-dimetyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3b]indol, je látka s antiarytmickým a antihypoxickým účinkom, ako aj s výrazným účinkom na vychytávanie voľných kyslíkových radikálov¹. N₅-acylsubstitúciou boli pripravené deriváty, ktoré predstavujú prodrug formy účinnej látky – stobadínu². Predpokladá sa, že v organizme budú látky podliehať hydrolyze, aktívna látka sa bude uvoľňovať a transportovať do rôznych orgánov. V práci prezentujeme súhrn výsledkov štúdia stability a kinetiky kyslej, alkalickéj a neutrálnej hydrolyzy 13 acylderivátov stobadínu. Pri štúdiu kyslej hydrolyzy sme rozklad látok sledovali v prostredí kyseliny chlorovodíkovej 0,1 mol l⁻¹ pri 20 °C a 70 °C spektrofotometriou v UF oblasti a stanovili sme rýchlostné konštanty hydrolyzy. Chromatografiou na tenkej vrstve a plynovou chromatografiou sme preukázali, že hydrolyzou sa z prodrug formy uvoľnil stobadín. Alkalická hydrolyza 13 látok pri 70 °C prebiehala v prostredí hydroxidu sodného 0,1 mol l⁻¹. Stanovili sme rýchlostné konštanty. Rýchlosť alkalickéj hydrolyzy rástla so zvyšovaním počtu atómov uhlíka v acylovom reťazci. Pribeh hydrolyzy sme sledovali pomocou chromatografie na tenkej vrstve, pričom sme zistili okrem stobadínu aj prítomnosť ďalšieho rozkladného produktu. Ako neutrálne prostredie sme zvolili na sledovanie hydrolyzy acylderivátov stobadínu tlmivý roztok s hodnotou pH 7 pri teplote 70 °C a 75 °C. Rýchlostné konštanty hydrolyzy v tomto prostredí rovnako korelujú s počtom atómov uhlíka a s hodnotou pK_a, ktorá má význam pre adsorpciu, distribúciu do orgánov a elimináciu v organizme vzhľadom na rozdielne hodnoty pH telesných tekutín. Na vybraných látkach sme stanovili profil log k – pH na určenie tej oblasti, v ktorej má látka najvyššiu stabilitu. Na sledovanie priebehu interakcie hydrolyzou uvoľneného stobadínu so stabilným voľným radikálom, 2,2-difeny-1-pikryl-hydrazylom (DPPH), čo je modelová látka na testovanie kapacity vychytávania voľných radikálov³, sme študované látky podrobili hydrolyze v prostredí tlmivého roztoku s hodnotou pH 7 pri teplote 21 °C a 37 °C za prítomnosti radikálu DPPH v reakčnom prostredí. Rýchlosť vychytávania radikálu DPPH študovanými látkami rástla úmerne s rýchlosťou ich hydrolyzy a s dĺžkou acylového reťazca. Na základe dosiahnutých výsledkov môžeme konštatovať, že študované acylderiváty stobadínu sú najstabilnejšie v slabo kyslom prostredí, hydrolyzou uvoľňujú aktívne liečivo stobadín.

Práca bola realizovaná za podpory grantu č. 1/4293/07, Grantovej agentúry VEGA MŠ SR.

LITERATÚRA

1. Štolc S., Bauer V., Beneš L., Tichý M.: CZ Pat. 229067 (1983).
2. Beneš L., Pronayová N.: Pharmazie 49, 69 (1994).
3. Horáková L., Schaur R. J., Balgavý P., Egger G.: Redox. Rep. 1, 369 (1995).

P76
VÝVOJ METÓDY PRE ANALYTICKÉ
HODNOTENIE DEXRAZOXANU A JEHO
AKTÍVNYCH METABOLITOV

JÁN STARIAT, PETRA KOVAŘÍKOVÁ
a JIŘÍ KLIMEŠ

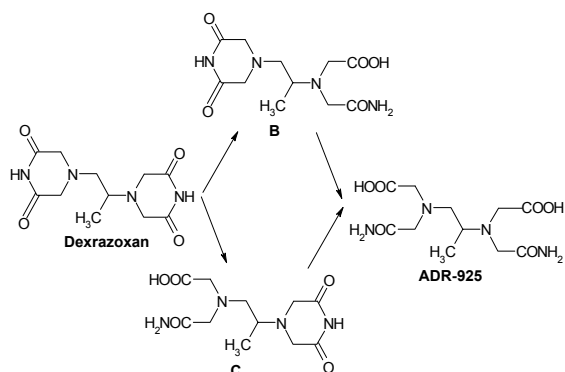
*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
 jan.stariat@faf.cuni.cz*

Dexrazoxan je doposiaľ jediným klinicky užívaným liečivom s významným kardioprotektívnym účinkom pri poškodení srdca protinádorovou liečbou. Mechanizmus jeho účinku však stále nebol dostatočne objasnený. Predpokladá sa, že je sprostredkovaný chelatačnými vlastnosťami aktívneho metabolitu dexrazoxanu (ADR-925, vid' obrázok), ktorý vzniká bioaktiviáciou dexrazoxanu vnútri kardiomyocytov. Štúdium mechanizmu kardioprotektívneho pôsobenia tejto látky je však výrazne obmedzené absenciou moderných analytických metód vhodných pre analýzu dexrazoxanu a jeho aktívnych metabolitov (predovšetkým ADR-925).

Cieľom tejto práce je vývoj analytickej metódy (HPLC-MS) pre hodnotenie dexrazoxanu a jeho aktívnych metabolitov.

Pri vývoji metódy HPLC separácie dexrazoxanu a jeho metabolitov bola hlavná pozornosť venovaná výberu vhodnej stacionárnej fázy. V prvej fáze boli testované bežné chromatografické kolóny (Phenomex C18, Luna Phenyl-Hexyl, Discovery HSF5), no analyzované látky mali vzhľadom na vysokú hydrofilitu neuspokojivú separáciu a pomerne krátke retenčné časy. Navyše bolo nutné použiť mobilné fázy s vysokým obsahom vody, ktoré nie sú kompatibilné s MS detekciou.

Preto bol ďalej testovaný nový typ HPLC kolón Sielc Obelisc, ktorý umožňuje dosiahnuť akceptovateľné retenčné hydrofilných látok za použitia mobilnej fázy s vysokým percentom organickej zložky. Konkrétne bola testovaná kolóna Sielc Obelisc N (150 mm × 3,2 mm; 5 μm) za použitia mobilných fáz s vyšším obsahom acetonitrilu



(55–75 %) s prietokom 0,4 ml min⁻¹, ktoré boli kompatibilné s MS detekciou. Vyvinuté chromatografické podmienky budú ďalej optimalizované pre analýzu dexrazoxanu a aktívneho metabolitu v biologickom materiáli.

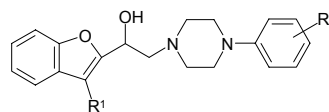
Tento projekt bol vypracovaný za podpory Výskumného zámeru MSM 0021620822.

P77
NOVÉ MOŽNOSTI SEPARACE LÁTEK POMOCÍ
KAPILÁRNÝCH METOD

PETRA STAŠKOVÁ, ANNA LIŠKOVÁ
a IVA KAPUSTÍKOVÁ

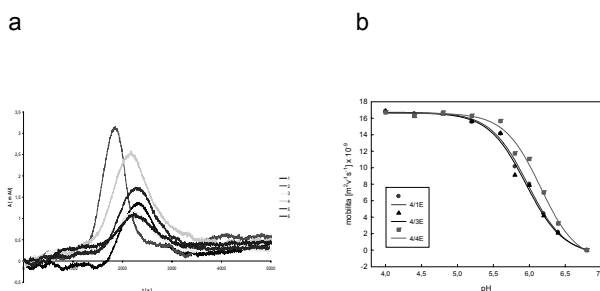
*Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, VFU Brno
 pstaskova@centrum.cz*

Snahou analytickej chemie během posledních let je vyvinout metody separací pro minimální množství vzorku a tím pádem dochází k rozvoji kapilárních analytických metod. Na Ústavu chemických léčiv byly optimalizovány metody kapilární chromatografie, elektroforetických metod, speciálně elektrochromatografie, pro látky ze skupiny heteroaralaminoethanolů (obr. 1)



Obr. 1. **Struktura studovaných látek** 2-[4-(4- aryl)piperazin-1-yl]-1-(alkylbenzofuran-2-yl)ethan-1-ol

U studovaných látek byly stanoveny retenční časy s využitím kapilární kapalinné chromatografie, elektroforetické vlastnosti charakterizované křivkou mobility (obr. 2). Znalost těchto základních analytických vlastností



Obr. 2. a) **Separace látek 4/x na polybutamethakrylátové kolóně** $l=18$ cm s mobilní fází 65% acetonitrilem při $t=25$ °C, $f=3$ μl min⁻¹; b) **Mobilitní křivky látek 4/1E, 4/3E a 4/4E s acetátovým a hydrogenuhličitanovým pufrem** o iontové síle 10 mmol l⁻¹

byla použita pri optimalizácii podmienok pro separaci pomoci elektrochromatografie. Zde byly zoptimalizovány podmínky pro separaci studovaných látek na stacionární fázi C₈ s mobilní fází složenou z 60 % acetonitrilu s pufrý trihydroxymethylaminomethanem (TRIS) a morfolinoethylsulfonovou kyselinou (MES) o koncentraci 10 mM.

Vypracováno za podpory grantu IGA 64/2007/FaF.

P78

STANOVENIE PRVKOV VO VZORKÁCH CYNOSBATI FRUCTUS

**MIROSLAVA ŠYKOROVÁ, OEGA
ŠTROFFEKOVÁ, VERONIKA JÁNOŠOVÁ
a EMIL HAVRÁNEK**

*Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie,
Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov
10, 832 32 Bratislava, SR
sykorova@fpharm.uniba.sk*

Fytofarmaká, podobne ako ostatné lieky, musia byť bezpečné, účinné a kvalitné. Na zaručenie bezpečnosti a účinnosti liekov rastlinného pôvodu je mimoriadne dôležité uskutočniť hodnotenie východiskového materiálu – drogy, ktoré je dané liekopisnými požiadavkami. Okrem stanovenia obsahových látok zodpovedných za účinok sa sleduje i prítomnosť ostatných zložiek rastlinných drog, ktoré môžu mať vplyv na hlavný účinok. Nežiaduce prímesi môžu spôsobiť poškodenie organizmu.

Analytické metódy, ktoré umožňujú hodnotenie východiskového rastlinného materiálu, extraktov, ako aj konečných produktov, teda liekov z hľadiska identifikácie obsahových látok aj ich stanovenia, by mali byť jednoduché, rýchle, polykomponentné a dostatočne citlivé. Uvedené požiadavky spĺňa rádionuklidová röntgenofluorescenčná analýza (RRFA), ktorá nachádza široké uplatnenie vo farmaceutickej praxi a je uvedená i v Slovenskom liekopise 1. RRFA je založená na interakcii žiarenia vysielaného vhodným zdrojom žiarenia s analyzovanou látkou. Umožňuje pracovať s rôznym typom vzoriek vrátane biologického materiálu.

Práca bola zameraná na stanovenie prvkov Fe, Cu, Zn, Pb vo vzorkách Cynosbati fructus (Kolárovo, Hlohovec, Nová Lubovňa). Analyzované boli plody ruže šípovej bez semien a semená. Merania boli uskutočnené polovodičovým detektorom Si/Li a mnohokanálovým analyzátorom ORTEC[®] so softvérovým vybavením MAESTRO[®]-32. Ako zdroj žiarenia bol použitý rádionuklidový zdroj ²³⁸Pu (*A*=1100 MBq, *E*=12–22 keV, *T*_{1/2}=86,4 rokov), pri mimosom geometrickom usporiadaní vzorky – zdroj žiarenia – detektor.

Obsah prvkov bol stanovený metódou štandardného prídavku. Vo vzorkách bol stanovený obsah Fe v rozmedzí 22,96–139,59 μg g⁻¹ vzorky. Obsah Cu sa pohyboval v rozmedzí 11,62–26,71 μg g⁻¹ vzorky. Obsah Zn bol

v rozmedzí 1,10–7,12 μg g⁻¹. Obsah Pb bol pod detekčným limitom metódy. Obsah prvkov bol odlišný v plodoch ruže šípovej bez semien a v semenách.

Vypracovaná metodika identifikácie a následného stanovenia prvkov vo vzorkách plodov ruže šípovej. RRFA potvrdila vhodnosť použitia tejto metódy na rýchlu, jednoduchú a presnú kontrolu obsahu prvkov v drogách. Jej výsledky sú porovnateľné s inými metódami, ktoré si vyžadujú chemickú úpravu vzorky (ako napr. AAS, ktorá je taktiež uvedená v SL1).

Tato práca vznikla za podpory grantu agentúry VEGA MŠ SR, č.1/4299/07, č. 1/0003/08 a grantu UK/97/2008.

P79

SLEDOVANIE UVOĽŇOVANIA KOMPLEXU ALKALOIDOV Z KOREŇA LASTOVIČNÍKA VÄČŠIEHO – *Chelidonii radix*

**ATTILA SZKUKÁLEK, PETER MOKRÁŇ a PETER
MOLČAN**

*Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov
10, Bratislava, Slovenská republika
szkukalek@fpharm.uniba.sk*

Lastovičník väčší je od nepamäti známa liečivá rastlina. V dermatológii sa využíva jeho keratolytická schopnosť v terapii bradavíc, kondylómov a karcinómov. Monografie lastovičníkovej vňate nachádzame v mnohých národných liekopisoch a v Európskom liekopise. Naša práca nadväzuje na sledovanie uvoľňovania alkaloidov z vňate lastovičníka väčšieho – *Chelidonii herba*. Prítomnosť alkaloidu chelerytrínu v koreni lastovičníka modifikuje uvoľňovanie alkaloidov. Sledovali sme liberáciu alkaloidov z 3 % hydrogélu metylcelulózy s 5% obsahom Polysorbátu 80 v liberačných komôrkach. V porovnaní s našimi pokusmi s vňatou lastovičníka sme pozorovali mierny nárast liberácie alkaloidov.

P80

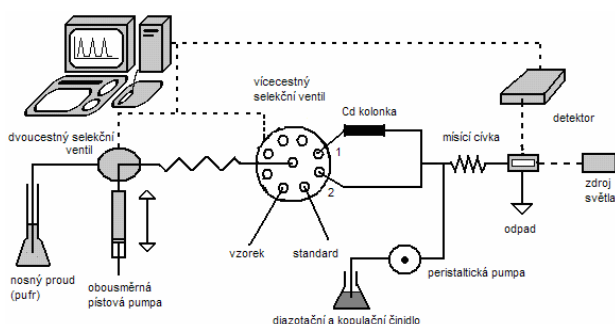
MOŽNOSTI TECHNIKY SEKVENČNÍ INJEKČNÍ ANALÝZY VE STANOVENÍ DUSIČNANŮ A DUSITANŮ V PITNÝCH VODÁCH

**DALIBOR ŠATÍNSKÝ, HELENA KYMLOVÁ,
HANA SKLENÁŘOVÁ a PETR SOLICH**

*Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta Hradec
Králové, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05
Hradec Králové
satinsky@faf.cuni.cz*

Dusičnany dávkované přes port 1 se v průtokovém systému SIA redukuji na Cd reduktoru na dusitany, které reagují v mísicí cílce se sulfonamidem a *N*-(1-naftyl)-

ethylendiaminem v kyselém prostredí za vzniku červeného azobarvíva. Intenzita zbarvení je přímo úměrná koncentraci dusičnanů. Dusitaný jsou dávkovány druhým portem selekčního ventilu přímo do mísící cívky, kde reagují za vzniku azobarvíva. Absorbance produktů je měřena v Z-průtokové cele spektrofotometrického detektoru. Odezva obou dvou aniontů je měřena během jednoho analytického cyklu. V případě, že neznámý vzorek obsahuje dusičnany i dusitaný současně, je nutné pro zjištění přesné koncentrace dusičnanů odečíst koncentraci dusitanů, jelikož signál získaný po průchodu Cd reduktorem odpovídá sumě dusičnanů a dusitanů původně přítomných ve vzorku.



Aspirace vzorků a standardů probíhá přes vícecestný selekční ventil a jejich následný tok v nosném proudu je umožněn díky obousměrné pístové pumpě. Selekční ventil umožňuje volbu směru toku do různých portů. Technika byla použita ke stanovení dusičnanů a dusitanů v balených pitných vodách.

Autoři děkují za finanční podporu práce Výzkumnému záměru MSM 0021620822.

P81 ANTIOXIDAČNÉ VLASTNOSTI LISTOV SVÍBU BIELEHO (*Swida alba*)

FRANTIŠEK ŠERŠEŇ^a a DANIEL GRANČAI^b

^a Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta, ^b Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, SR
sersen@fns.uniba.sk

Svíb biely je opadavý, až 3 m vysoký ker, patrí do čeľade drieňovitých (*Cornaceae*), ktorých je okolo 50 druhov. Pochádza zo Sibiry (od Uralu po Kamčatku) a Ďalekého východu (Japonsko, Kórea, severovýchod Číny, sever Mongolska). U nás sa pomerne hojne pestuje ako okrasný ker v parkoch¹. V ľudovom liečiteľstve sa využívali jeho emetické, adstringentné a antipyretické účinky. Z obsahových látok svíbu bieleho sú známe antokyaníny delfinidíny².

Cieľom práce bolo stanoviť antioxidačnú aktivitu

extraktov z listov kra, svíbu bieleho (*Swida alba*).

Z vysušených listov boli pripravené extrakty postupným extrahovaním v petroletere, etylacetáte, chloroforme, *n*-butanole a metanole. Naviac bol pripravený metanolvý extrakt z čerstvých listov svíbu bieleho, ktoré neboli podrobené postupnej extrakcii (v tabuľke I označený ako sumárny extrakt).

Antioxidačná aktivita týchto extraktov bola stanovená metódou vychytávania DPPH radikálov v metanolvom roztoku. Test sa robil v metanolvom roztoku DPPH (10^{-4} mol dm⁻³) meraním absorbancie pri 517 nm. Antioxidačná účinnosť bola vyhodnotená pomocou hodnôt SC₅₀, t.j. koncentrácie extraktu, ktorá spôsobí 50 % pokles absorbancie pri 517 nm. Účinnosť vychytávania DPPH radikálov študovanými látkami je prezentovaná v tabuľke I.

Tabuľka I
SC₅₀ hodnoty vychytávania DPPH radikálov

Extrakt	Petroleter	Etylacetát	Chloroform
SC ₅₀ [μg dm ⁻³]	437,25	328,89	626,90
Extrakt	<i>n</i> -Butanol	Metanol	Sum. ext.
SC ₅₀ [μg dm ⁻³]	177,03	16,57	7,63

Z tabuľky I je zrejmé, že najúčinnjším vychytávacím DPPH radikálov boli metanolvé extrakty z listov svíbu bieleho. Z literárnych údajov^{1,2} je známe, že svíb biely obsahuje viacero derivátov anthokyanínu a delfinidínu a práve tieto, ako aj iné flavonoidy a fenolové kyseliny, spôsobujú jeho antioxidačné účinky.

Práca bola podporovaná grantmi VEGA MŠ SR č. 1/3411/06 a 1/4289/07.

LITERATÚRA

- Andersen O. M., Jordheim M.: CRC Press, Boca Raton, p. 471 (2006).
- Bjoroy O., Fossen T., Andersen O. M.: *Phytochemistry* 68, 640 (2007).

P82**SLEDOVANIE VPLYVU VIACŠÝTNÝCH ALKOHOLOV NA LIBERÁCIU A pH HYDROGÉLOV S OBSAHOV ALAPTIDU****VERONIKA ŠIMUNKOVÁ, MIROSLAVA POTÚČKOVÁ, EDUARD TICHÝ, ZUZANA VITKOVÁ, MARGARÉTA ŠUBOVÁ a ANDREA HALENÁROVÁ***Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
simunkova@fpharm.uniba.sk*

Predmetom príspevku je sledovanie vplyvu viacsýtnych alkoholov (glycerolu a propylénglykolu) na liberáciu spirocyklického dipeptidu alaptidu z hydrogélou a na pH hydrogélou s obsahom alaptidu 1 % (w/w). Alaptid má pri lokálnej aplikácii na rany regeneračné a epitelizačné účinky a s úspechom je doposiaľ využívaný vo veterinárnej praxi. Ako hydrogélou základ bola vybraná hydroxyetylcelulóza o koncentrácii 3 % (w/w). Glycerol a propylénglykol boli v jednotlivých hydrogélou použité v koncentrácii 5 %, 10 % a 15 % (w/w). Hydrogély boli skladované v tme, pri laboratórnej teplote. Liberácia alaptidu z hydrogélou sa merala spektrofotometrickou metódou po 14 dňoch od prípravy jednotlivých hydrogélou.

Z nameraných výsledkov možno vyvodit' záver, že prítomnosť glycerolu a propylénglykolu mala vplyv na liberáciu alaptidu. Z terapeutického aj farmaceutického hľadiska bolo množstvo uvoľneného alaptidu veľmi uspokojivé. Najvyššie hodnoty uvoľneného alaptidu boli namerané z hydrogélou s obsahom 10 % propylénglykolu (w/w) a 10 % glycerolu (w/w). Vplyv propylénglykolu a glycerolu na hodnoty pH v príslušných hydrogélou s alaptidom sa nepotvrdil, resp. zistené rozdiely v hodnotách pH sa pohybovali len v nepatrnom rozmedzí (10^{-3} až 10^{-2}). Všetky skúmané hydrogély mali hodnoty pH v slabo kyslej oblasti.

Táto práca bola podporená grantovými projektmi UK/104/2008, UK/95/2008 a VEGA 1/0320/08.

P83**MOLEKULOVO-MODELOVACIA ŠTÚDIA KOMPLEXOV AKTÍVNEHO MIESTA ANGIOTENZÍN KONVERTUJÚCEHO ENZÝMU S VYBRANÝMI INHIBÍTORMI****MARTIN ŠRAMKO, JÚLIUS ŠILLE, VLADIMÍR GARAJ a MILAN REMKO***Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
sramko@fpharm.uniba.sk*

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) sa radia medzi významné terapeutiká závažných kardiovaskulárnych ochorení. Detailná znalosť mechanizmu účinku inhibítorov ACE ale i iných enzýmov na molekulovej úrovni je nevyhnutná pri dizajne nových a vylepšovaní farmakologického a farmakokinetického profilu už zaužívaných terapeutík¹.

V práci sa zaoberáme štúdiom štruktúrnych a termodynamických vlastností komplexov vybraných inhibítorov ACE s "receptorovým" miestom enzýmu ACE, charakterizovaným ako $[Zn^{2+}(imidazol)_2CH_3COO^-]^+$. Študované komplexy boli namodelované na základe štruktúrnych informácií dostupných v RCSB PDB databáze^{2,3}. Na štúdium bola použitá dvojúrovňová ONIOM metóda, pričom na popis dôležitejších častí (z hľadiska väzby inhibítora do aktívneho miesta) študovaných systémov bola použitá *ab initio* DFT metóda s funkcionálom Becke3LYP a zvyšné časti systému boli študované pomocou semiempirickej MNDO metódy. Veľkosť interakcie študovaných inhibítorov s modelom aktívneho miesta ACE sme vyjadrili pomocou termodynamických parametrov (entalpia, Gibbsova energia). Vypočítanú aciditu jednotlivých inhibítorov naviazaných do aktívneho miesta enzýmu v izolovanom stave sme vyjadrili ako entalpiu a Gibbsovu energiu deprotonácie. Štruktúrne a termodynamické parametre optimalizovaných komplexov sú porovnané s dostupnými experimentálnymi údajmi a diskutované z hľadiska ich biologickej dôležitosti.

Práca vznikla s podporou grantov VEGA 1/4301/07 a UK/32/2008.

LITERATÚRA

1. Remko M.: *Základy medicínskej a farmaceutickej chémie*, SAP (2005).
2. Berman H., Henrick K., Nakamura H.: *Nat. Struct. Biol.* 10, 980 (2003).
3. Natesh R., Schwager S. L. U., Evans H. R., Sturrock E. D., Acharya K. R.: *Biochemistry* 43, 8718 (2004).

P84
STANOVENIE PRVKOV RRFA V DROGÁCH
S DIURETICKÝM ÚČINKOM

OLGA ŠTROFFEKOVÁ, MIROSLAVA
SÝKOROVÁ, VERONIKA JÁNOŠOVÁ, LUCIA
VEIZEROVÁ a EMIL HAVRÁNEK

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie,
Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov
10, 832 32 Bratislava, SR
stroffekova@fpharm.uniba.sk

Z dôvodu nárastu znečistenia životného prostredia a zvýšeného používania liečivých rastlín pri terapii rôznych chorôb sa v poslednom období objavujú vedecké práce zamerané na stanovenie ťažkých kovov v liečivých rastlinách a v ich produktoch. Bola vypracovaná metodika polykomponentného stanovenia prvkov Mn, Fe, Cu, Zn a Pb metódou RRFA vo vzorkách drog s diuretickým účinkom (*Betulae folium*, *Equiseti herba*, *Liquiritiae radix*, *Solidaginis herba*, *Urticae folium*) a v čajovine *Diureticae species* (výrobca Leros s.r.o., Praha). Vzorky boli analyzované bez chemickej úpravy vo forme tabliet.

RRFA je nukleárna analytická metóda umožňujúca rýchlu identifikáciu a stanovenie viacerých prvkov počas jedného merania bez deštrukcie vzorky. Na analýzu vzoriek bol použitý rádionuklidový zdroj ^{238}Pu ($T_{1/2}=86,4$ rokov, $E=12\text{--}22$ keV), polovodičový detektor Si/Li, mnohokanálový analyzátor EG&G ORTEC, bola použitá bočná geometria.

Vo vzorkách drog a čajoviny boli identifikované prvky K, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn a Pb. Obsah prvkov Mn, Fe, Cu, Zn a Pb bol stanovený pomocou série desiatich štandardov, z ktorých sa zostrojili kalibračné krivky. Bol vypočítaný obsah prvkov Pb: *Equiseti herba* – $3,62 \mu\text{g g}^{-1}$, *Liquiritiae radix* – $2,33 \mu\text{g g}^{-1}$, *Solidaginis herba* – $2,64 \mu\text{g g}^{-1}$ a *Diureticae species* – $2,28 \mu\text{g g}^{-1}$. Vo vzorkách drog *Betulae folium* a *Urticae folium* bol obsah Pb nižší ako detekčný limit metódy – $0,98 \mu\text{g g}^{-1}$. Zvýšený obsah Mn 2360,09 $\mu\text{g g}^{-1}$ voči ostatným drogám bol vo vzorke *Betulae folium*. Vo vzorkách drog *Equiseti herba* a *Liquiritiae radix* bol stanovený obsah Fe 2676,00 $\mu\text{g g}^{-1}$ resp. 2033,34 $\mu\text{g g}^{-1}$, kým v ostatných sa obsah pohyboval v rozmedzí 92,77–212,48 $\mu\text{g g}^{-1}$. Obsah Cu medzi druhmi kolísal v rozmedzí 7,63–15,67 $\mu\text{g g}^{-1}$. Zvýšeným obsahom Zn voči ostatným drogám sa vyznačuje vzorka *Betulae folium*, ktorá obsahovala 208,97 $\mu\text{g g}^{-1}$ tohto prvku. V ostatných drogách sa obsah Zn pohyboval v rozmedzí 20,00–72,07 $\mu\text{g g}^{-1}$. Detekčné limity: Mn 2,92 μg , Fe 1,79 μg , Cu 1,15 μg , Zn 0,82 μg a Pb 0,98 μg .

Obsah popola stanovený podľa SL1 sa pri jednotlivých drogách pohyboval v rozmedzí 4,21–23,86 %. Povoľený zvyšok popola bol prekročený v droge *Equiseti herba*, *Solidaginis herba* a v čajovine *Diureticae species*.

Vypracovaná metodika stanovenia prvkov vo vzorkách rastlinných drog a čajoviny RRFA potvrdila vhod-

nosť použitia tejto metódy, ktorá umožňuje rýchlu kontrolu obsahu prvkov v drogách, bez chemickej úpravy vzorky.

Tato práca vznikla za podpory grantu agentúry VEGA MŠ SR, č.1/4299/07, č. 1/0003/08 a grantu UK/97/2008.

P85
FORMULÁCIA HYDROGÉLOV PRE
STOMATOLÓGIU

MARGARÉTA ŠUBOVÁ, ZUZANA VITKOVÁ,
EDUARD TICHÝ, VERONIKA ŠIMUNKOVÁ,
ATTILA SZKUKÁLEK, MIROSLAVA
POTÚČKOVÁ a ANDREA HALENÁROVÁ

Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, SR
subova@fpharm.uniba.sk

Jedným z najpoužívanejších antiseptík v stomatológii a dermatológii je chlórhexidín. Dostupný je vo forme vodných alebo alkoholových roztokov, ústnych vôd, krémov, zubných pást. Z dôvodu, že dosiaľ nie je registrovaný v SR vo forme hydrogélou, predmetom príspevku je formulácia uvedeného antiseptika do hydrogélou na báze chitosanu. Pripravili a hodnotili sa 2,5% (m/m) hydrogély chitosanu. Makromolekulovou látkou je prírodný polysacharid – biodegradovateľný, biokompatibilný a bioadhezívny, čo je z hľadiska aplikácie výhodné. Za účelom zlepšiť mechanické vlastnosti hydrogélou, disperzným prostredím bol roztok kyseliny mliečnej alebo citrónovej. Súčasťou hydrogélou bola močovina vo funkcii enhanceru. U pripravených hydrogélou sa sledovali reologické vlastnosti na rotačnom viskozimetri Viscotester VT 500 po 2 a 7 dňoch od ich prípravy. Ukázalo sa, že hydrogély majú charakter pseudoplastických sústav. Prítomnosť močoviny reologické vlastnosti hydrogélou štatisticky významne neovplyvnila.

Práca vznikla za podpory grantov: VEGA 1/0320/08, UK/95/2008 a UK/104/2008.

P86
OBSAH FENOLOVÝCH LÁTKOK VO VYBRANÝCH
DRUHOCH RODU *Mentha L.*

DANIELA TEKELOVÁ^a, SILVIA FIALOVÁ^a,
ATTILA SZKUKÁLEK^b a DANIEL GRANČAI^a

^a Katedra farmakognózie a botaniky, ^b Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
Tekeleva@fpharm.uniba.sk

Rod *Mentha L.* (mäta) sa zaraďuje do čeľade *Lamiaceae*, ktorá je významným zdrojom prírodných antioxidantov. V druhoch rodu *Mentha* majú takýto účinok prevažne fenolové látky, najmä hydroxyškoricové kyseliny a flavo-

noidy. Máty patria medzi silicové rastliny, štúdiu obsahu fenolových látok v nich sa začína väčšia pozornosť venovať až v posledných rokoch. V práci sa sledoval obsah celkových hydroxyškoricových derivátov a flavonoidov v suchých listoch troch druhov rodu *Mentha* L. získaných v roku 2007 z jednoročného porastu: *Mentha x piperita* L. cv. 'Perpeta', *Mentha spicata* L. a *Mentha x villosa* Huds. Sledované rastliny sa pestovali v Záhrade liečivých rastlín Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Celkové hydroxyškoricové deriváty (THD) sa stanovili kolorimericky podľa SL1¹ a vyjadrili ako obsah kyseliny rozmarínovej. Flavonoidy sa stanovili kolorimericky s AlCl₃ podľa SL1¹ a podľa Glasla (extrakt sa prečistil s cyklohexánom)² a vyjadrili sa ako obsah izokvercitrínu (425 nm) a luteolín-7-*O*-glukozidu (392 nm):

<i>Mentha</i> L.	THD [%]	Izo-kvercitrín [%]	Luteolín-7- <i>O</i> -glukozid [%]
<i>M. x piperita</i> cv. 'Perpeta'	6,09	(Glasl) 4,48	8,92
<i>M. spicata</i>	4,92	(Glasl) 1,24	3,33
<i>M. x villosa</i>	3,93	(Glasl) 1,63	7,19

Mentha x piperita L. je známa vysokým obsahom flavonoidných glykozidov v listoch³.

Táto práca vznikla s podporou grantu MŠ SR VEGA 1/4289/07.

LITERATÚRA

1. Slovenský liekopis, 1. vydanie, s. 682, 3758. HERBA, Bratislava 2001–2003.
2. Glasl H., Becker U.: Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 2147 (1984).
3. Guedon D. J., Pasquier B. P.: J. Agric. Food Chem. 42, 679 (1994).

P87

KONFORMAČNÁ ANALÝZA PENTAMETOXYFLAVÓNU

JAROSLAV TÓTH^a, MILAN REMKO^b a MILAN NAGY^a

^a Katedra farmakognózie a botaniky, ^b Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR Toth@fpharm.uniba.sk

Kvercetin (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavón) je najrozšírenejším prírodným flavonoidným aglykónom. Jeho široké rozšírenie a z toho vyplývajúca dobrá komerčná dostupnosť sú tiež dôvodom, že je jednou z najlepšie preskúmaných flavonoidných zlúčenín. Známe sú predovšetkým jeho antioxidantné vlastnosti, pôsobí však aj na mnohé ďalšie biologické systémy. Aj chemické vlastnosti tejto

zlúčeniny sa skúmali pomerne podrobne, a to tak v tuhom, kryštalickom skupenstve, ako aj v roztokoch.

Pentametyléter kvercetínu (3,5,7,3',4'-pentametoxyflavón) je nepomerne vzácnejšou prírodnou látkou. Izolovala sa napr. z viacerých rastlín čeľade Zingiberaceae. Viacero metoxylovaných derivátov flavónu sa v súčasnosti skúma kvôli ich účinku na hladký a srdcový sval, ktorý sa prejavuje napr. pozitívnym inotropným a bronchodilatačným efektom. V mechanizme tohto účinku sa predpokladá zapojenie cAMP a Na⁺/K⁺-ATP-ázy. Neprítomnosť voľných hydroxylových skupín v molekule pentametoxyflavónu síce mení charakter jej antioxidantných vlastností, vo viacerých *in vitro* testoch sa však dokázala cytostatická a antiproliferatívna aktivita.

Štruktúra pentametoxyflavónu sa skúmala metódami molekulového modelovania a teoretickej chémie. Pri konformačnej analýze a optimalizácii geometrie sa použili programové balíky HyperChem 7.52 a Jaguar 7.5. Viaceré fyzikálno-chemické vlastnosti sa skúmali pomocou chemometrických programov prístupných cez internet (VCCLab, SPARC, Molinspiration).

Konformácia pentametoxyflavónu vykazuje viaceré podobné črty s konformáciou kvercetínu. Molekula je neplanárna, uhol pootočenia fenylového substituenta voči rovine chromónovej časti molekuly je pri všetkých konforméroch z úzkeho intervalu 29–35 °. Prítomnosť objemnejších metoxylových substituentov a neprítomnosť voľných hydroxylových skupín však výrazne mení nielen konformačnú flexibilitu molekuly, ale najmä jej acidobázické a ďalšie fyzikálno-chemické vlastnosti i jej chemickú reaktivitu.

Práca vznikla s podporou grantov VEGA 1/4301/07 a FaF UK/2008.

LITERATÚRA

1. Tóth J., v knihe: Pokroky vo farmácii 2: Farmakognózia, kap. 3, s. 178. Univerzita Komenského, Bratislava 2008.
2. Tóth J., Remko M., Nagy M.: Z. Naturforsch. C 51, 784 (1996).
3. Tóth J., Remko M., Nagy M.: Acta Facult. Pharm. Univ. Comeniana 52, 218 (2005).

P88

ŠTÚDIUM VZÁJOMNÉHO OVPLYVNĽOVANIA EXTRAKCIE V TROJZLOŽKOVEJ ZMESI DROG

RÓBERT URBLÍK, Z. KONTŠEKOVÁ, PAVEL MUČAJI a MILAN NAGY

Katedra Farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR urblik@fpharm.uniba.sk

Pre vzájomné pôsobenie a ovplyvňovanie sme si vybrali rastlinné drogy, ktoré sú súčasťou čajovínovej zmesi

používané pri podpornej liečbe ochorenia diabetes mellitus: *Galegae herba* (GH), *Phaseoli fructus sine semine* (PF) a *Taraxaci radix + T. folium* (pomer 1:3, TRF) Vybrané sledované parametre boli: DPPH scavengerová aktivita, obsah flavonoidov, obsah polyfenolov a odparok. Vzájomne sa porovnávali tieto parametre pre všetky možné kombinácie drog:

Zistili sme, že obsah flavonoidov v samotných drogách priamo koreluje s ich scavengerovou účinnosťou. Pri kombinácii drog GH+PF táto závislosť neplatí: pri vyššom obsahu flavonoidov ako je v PF+TRF je scavengerová účinnosť nižšia.

Scavengerová aktivita priamo koreluje s obsahom polyfenolov pre samostatné drogy resp. ich dvojkombináciu. Synergia účinku je najzreteľnejšia pre trojkombináciu.

Ďalej sme zistili, že ani veľké množstvo odparok vždy nesúvisí s najvyššou scavengerovou účinnosťou, resp. s vysokým obsahom polyfenolov alebo flavonoidov. Dá sa predpokladať, že odparky môžu obsahovať mnohé inaktívne zložky, ktoré výslednú scavengerovú aktivitu znižujú.

Výsledky naznačujú:

- že v závislosti od použitých drog možno pozorovať synergiu ale aj antagonizmus priebehu extrakčného procesu,
- naznačujú nutnosť sofistikovanej optimalizácie zloženia čajovínových zmesí, ak výrobca chce doceliť čo najvyšší deklarovaný účinok.

V prípade nami analyzovanej čajoviny bude potrebné okrem ďalších pokusov *in vitro* (napr. antiglykačná aktivita) stanoviť antidiabetický efekt čajoviny a kombinácii jej zložiek aj *in vivo*. Pri viaczložkových zmesiach však treba počítať aj s faktom, že môže dôjsť k iným, nepredvídateľným interakciám, ktoré sa nedajú vopred presne definovať.

Práca bola podporená projektom VEGA 2/0083/08 a grantom UK/130/2008.

P89 MĚŘENÍ ANTIOXIDAČNÍHO PROFILU ROSTLINNÝCH EXTRAKTŮ POMOCÍ HPLC SYSTÉMU AGILENT 1100 S POST-KOLONOVOU REAKCÍ

**JIŘÍ VÁCLAVÍK, JIŘÍ PAZOUŘEK a MILAN
ZEMLIČKA**

Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, Palackého 1-3, 612 42 Brno
pazourekj@vfu.cz

Z modulárního HPLC-systému Agilent 1100 byla sestavena aparatura, která umožňuje rychlé a přesné zjištění antioxidační aktivity jednotlivých složek kapalných vzorků (přítomnost lapačů radikálů = radical scavengers). Po separačním kroku na RPHPLC koloně a detekci separo-

vaných analytů v UV oblasti, dochází k jejich on-line reakci s radikálovou formou 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonové) kyseliny (ABTS^{•+}) a detekci intenzity odbarvení tohoto činidla na druhém detektoru při 734 nm (cit.¹). Srovnání obou získaných chromatogramů přesně indikuje látky, které jsou schopny odstraňovat radikály, a to i ve složitých směsích. Zároveň ukazuje i jejich relativní účinek (antioxidační profil).

Modulární HPLC-systém Agilent 1100 umožňuje adaptovat již vyvinuté separační metody, tzn. rozšířit je o postkolonový reakční krok. Práce vysvětluje princip aparatury a možnosti její aplikace na vybraných příkladech rostlinných extraktů.

LITERATURA

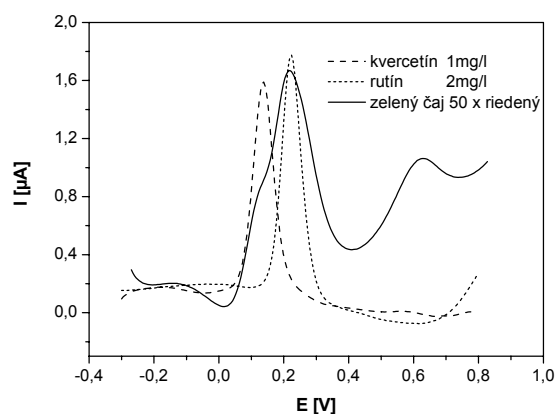
1. Koleva I. I., Niederländer H. A. G., van Beek T. A.: Anal. Chem. 73, 3373 (2001).

P90 POUŽITIE VOLTAMPÉROMETRICKÝCH METÓD PRE ŠTÚDIUM A HODNOTENIE ANTIOXIDAČNEJ AKTIVITY VYBRANÝCH FLAVONOIDOV

**MILAN VALACH, DANIELA GNAPOVÁ a MATEJ
BIZUB**

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
valach@fpharm.uniba.sk

Práca je venovaná štúdiu elektrochemických vlastností vybraných flavonoidov (hlavne rutínu a kvercetínu), pomocou voltampérometrických metód (cyklická – CV a diferenčná pulzná voltampérometria – DPV). Spracovaná problematika je vysoko aktuálna kvôli hojnému výskytu



Obr. 1. Porovnanie prúdovej odozvy vzorky zeleného čaju so štandardmi rutínu a kvercetínu nameraných pomocou metódy DPV pri pH 6,0

ochoreni a zdravotných problémov vyvolávaných prítomnosťou voľných radikálov. Z týchto dôvodov má veľký význam sledovanie a porovnávanie vlastností a účinku antioxidantov získaných hlavne z prírodných zdrojov. Experimentálna časť práce bola zameraná na sledovanie priebehu oxidácie rutínu a kvercetínu na rôznych povrchoch pracovných elektród. Najlepšie vlastnosti s pomedzi testovaných elektród vykazovala pracovná elektróda zo skleneného uhlíka. Pri sledovaní vplyvu pH prostredia na priebeh oxidácie flavonoidov bolo potvrdené, že najvyššia stabilita štandardov aj reálnych vzoriek proti oxidačnému ataku bola pozorovaná pri slabo kyslom pH. Ďalej bola vzájomne porovnaná antioxidačná aktivita vo vybraných vzorkách rôznych druhov čajov (obr. 1). Podstatné zvýšenie antioxidačných vlastností bolo pozorované po pridaní citrónovej šťavy. Úlohou tejto práce bolo dokázať, že i čaje majú stále svoje významné postavenie ako alternatívny zdroj antioxidantov.

Táto práca vznikla s podporou grantu MŠ SR VEGA (projekt č. 1/4299/07) a grantu UK/158/2008.

P91
STANOVENIE FLAVONOIDOV VO VYBRANÝCH
EXTRAKTOCH RASTLÍN RODU *Philadelphus* L.
A ICH ANTIOXIDAČNÁ AKTIVITA

VOJTECH VALKO, ZUZANA VALKOVÁ
a DANIEL GRANČAI

Katedra farmakognózie a botaniky, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
valko@fpharm.uniba.sk

Pajazmín sa donedávna využíval len ako okrasný ker v parkoch a záhradách. Po zistení antibakteriálnej, cytotoxickej a imunomodulačnej aktivity extraktov pajazmínu vencového (*Philadelphus coronarius* L.) sa pozornosť zameriava na izoláciu, identifikáciu a stanovenie jeho obsahových látok, ako aj obsahových látok jemu príbuzných druhov.

Naša práca sa zaoberá stanovením flavonoidov v metanolových extraktoch siedmich druhov pajazmínu: *Philadelphus coronarius* L., *Philadelphus subcanus* Koehne, *Philadelphus pekinensis* Rupr., *Philadelphus zeyheri* Schrad., *Philadelphus tenuifolius* Rupr. et Maxim., *Philadelphus schrenkii* Rupr., *Philadelphus magdalenae* Koehne. Obsah flavonoidov bol stanovený spektrofotometricky dvoma metódami – metódou podľa Slovenského liekopisu 1 a metódou podľa Glasla.

Obsah flavonoidov stanovený metódou podľa Glasla bol nižší ako obsah flavonoidov stanovený metódou podľa Slovenského liekopisu 1.

Najvyšší obsah flavonoidov bol zistený v extrakte listov druhu *Philadelphus magdalenae* Koehne (podľa SL1) a *Philadelphus tenuifolius* Rupr. et Maxim (podľa

Glasla).

Ďalej bola stanovená antioxidačná aktivita metanolových extraktov listov druhov *Philadelphus* L. Metódou DPPH a FRAP bola najvyššia aktivita stanovená v metanolovom extrakte *Philadelphus pekinensis* Rupr. a najnižšia v druhu *Philadelphus coronarius* L.

Táto práca vznikla za podpory grantu VEGA 1/4289/07 a grantu FaF UK 2008.

P92
VPLYV NOVOSYNTETIZOVANÝCH DERIVÁTOV
KYSELINY PYRAZÍN-2-KARBOXYLOVEJ
NA AKTIVITU LIPOXYGENÁZY
Z CYTOSOLOVEJ FRAKCIE PEŮC POTKANA

MARIÁN VANKO^a, LÝDIA BEZÁKOVÁ^a, MAREK
OBLOŽINSKÝ^a, IVANA HOLKOVÁ^a a MARTIN
DOLEŽAL^b

^a Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, ^b Katedra farmaceutickej chémie a analýzy liečiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova
vanko@fpharm.uniba.sk

Produkty lipoxygenázovej cesty metabolizmu arachidonátu u cicavcov (leukotriény, lipoxíny, hepoxilíny, eoxíny a iné) pôsobia ako významné mediátory zápalových a alergických reakcií. Účasť niektorých produktov lipoxygenázovej cesty bola tiež popísaná aj pri vzniku a rozvoji viacerých patologických stavov ako astma, artritída, ateroskleróza a rakovina.

Testovanie inhibičného účinku potenciálnych inhibítorov lipoxygenázy (LOX) je založené na sledovaní vplyvu koncentrácie inhibítora na rýchlosť akumulácie produktov reakcie *in vitro*. Spektrofotometrické testovanie inhibičných vlastností je sťažené prítomnosťou hemoproteínov s kvázi-lipoxygenázovou aktivitou, ktoré sú prítomné v homogenátoch tkanív. Najzávažnejším kontaminantom preparátov LOX je hemoglobín, resp. myoglobín, ktorých schopnosť vytvárať peroxidy polynenasýtených mastných kyselín môže predstavovať majoritný podiel dioxygenázovej aktivity preparátu.

Ako zdroj enzýmu bol použitý postmitochondriálny supernatant pripravený diferencnou centrifugáciou homogenátu pľúcneho thaniva potkanov Wistar. Lipoxygenáza z cytosolovej frakcie bola purifikovaná dvojstupňovou procedúrou založenou na precipitácii hemoglobínu síranom zinočnatým a hydrofóbnej chromatografii (Phenyl Sepharose CL-4B). Precipitáciou síranom zinočnatým (1,5 mmol l⁻¹) v prostredí tlmivého roztoku Tris-HCl pH 7,5 a následnou centrifugáciou bolo odstránených 84 % hemoglobínu, pričom straty lipoxygenázy zrážaním boli zanedbateľné. Lipoxygenáza bola purifikovaná na stĺpci Phenyl Sepharose CL-4B eluovanom stupňovitým descendentným gradientom koncentrácie (NH₄)₂SO₄. Dioxygenáza

zová aktivita bola eluovaná v dvoch elučných pikoch obsahujúcich identické proteíny. Elektroforetickým hodnotením oboch preparátov bola identifikovaná jedna izoforma LOX s relatívnou molekulovou hmotnosťou 74,4 kDa a optimom pH pri 7,5.

Purifikovaná LOX bola použitá na testovanie antilipoxigenázovej aktivity novosyntetizovaných derivátov kyseliny pyrazín-2-karboxylovej s antiflogistickými, antituberkulotickými a antimykotickými vlastnosťami. Miera inhibície, vyjadrená ako IC_{50} sa pohybuje u všetkých látok v rozmedzí poriadkov 10^{-5} až 10^{-6} mol l^{-1} .

Úloha bola riešená za podpory grantu VEGA 1/4294/07 a grantu UK 66/2008.

P93

SLEDOVÁNÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITY VYBRANÝCH PŘÍRODNÍCH LÁTEK A JEJICH POTENCIÁLNÍ VYUŽITELNOSTI V CHOVECH HOSPODÁŘSKÝCH ZVÍŘAT

JANA VÁŇOVÁ^{a*}, LUBOMÍR OPLETAL^a, PETR JÍLEK^a, MIROSLAV ROZKOT^b a VERONIKA ŠIMERDOVÁ^c

^a Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Výzkumný ústav živočišné výroby, v. v. i., Oddělení chovu prasat, Komenského 1239, 517 41 Kostelec n. Orli., ^c Ústav přírodních léčiv Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Palackého 1946/1, 612 00 Brno - Královo Pole
Lubomir.Opletal@faf.cuni.cz

Byla hodnocena antibakteriální aktivita čtyř vybraných rostlinných extraktů připravených 80% ethanolom (*Leuzea carthamoides*, *Thymus vulgaris*, *Ocimum sanctum*, *Rosmarinus officinalis*) vůči *E. coli* O157:H7 a *Staphylococcus aureus*. Pro určení MIC bylo použito dvou metod. V prvním případě nebylo dosaženo hodnot MIC očekávaných u *E. coli* na základě literárních studií. Všechny vzorky v konc. rozmezí 5–0,005 ppm připravené ve dvou sériích byly negativní i po 48 h expozici. Ve druhém případě bylo dosaženo u *E. coli* a *S. aureus* lepších výsledků u dvojkové řady koncentrací v rozmezí 25 až 0,02 % ve dvou sériích. Nejnižší hodnoty MIC vykazoval extrakt z tymiánu, zejména vůči G-pos. indikátorovému kmeni. Přesto byly hodnoty MIC velmi vysoké (3,13 % pro *E. coli*, 0,2 % pro *S. aureus*). Pro určení minimální baktericidní koncentrace (MBC) u *E. coli* O157:H7 a *E. coli* O55 bylo zkoušeno sedm silic (Etheroleum eucalypti, *E. origani*, *E. terebinthinae*, *E. cinnamomi zeylanici*, *E. coriandri*) a dvě siličné složky (karvakrol, thymol) ve dvojkové řadě koncentrací v rozmezí 2–0,03 %. Po expoziční době 15 min a 24 h byla provedena inokulace vzorků na Müller-Hüntonovův agar, přičemž u *E. coli* O157:H7 byl potvrzen baktericidní účinek všech testovaných silic

a jejich komponent. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo u silice skořicovníku ceylonského po 24 hodinové expozici (0,06 %). U stejné silice bylo dosaženo nejnižší hodnoty MBC i u *E. coli* O55 po 24 hodinové expozici době (0,12 %). U ostatních vzorků byla standardní hodnota MBC 0,25 %. Ukázalo se, že do dalších biologických pokusů je vhodné zařadit silici z *Cinnamomum zeylanicum* a karvakrol, u nichž bylo dosaženo nejnižších hodnot MIC. Předmětem zájmu by měla být i silice z dobromysli.

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu NAZV č. 71284/2007.

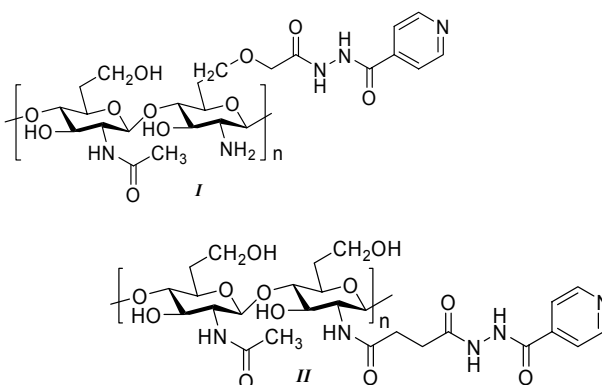
P94

MODIFIKOVANÉ FORMY CHITOSANU VE SPOJENÍ S ISONIAZIDEM

EVA VAVŘÍKOVÁ, JARMILA VINŠOVÁ a ZBYNĚK NOVÝ

Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Eva.Vavrikova@faf.cuni.cz

Chitosan patří mezi kationtové polymery s širokým potenciálem využití v nejrůznějších oborech. V porovnání s chitinem, ze kterého se získává deacetylací, má větší chemickou i biochemickou aktivitu. V případě vazby chitosanu na léčivo vzniká makromolekulární proléčivový konjugát, který se do buňky dostává endocytózou. Napomáhá transportu léčiv do cílových buněk a udržuje vhodnou koncentraci uvolňujících se léčiv z nosiče. Specifita vlastností makromolekulárních nosičů (velikost, elektrický náboj, hydro nebo lipofilita) ovlivňuje farmakologické aktivity navázaných látek. Chitosan se vyznačuje důležitými biologickými vlastnostmi, z nichž nejvýznamnější jsou biokompatibilita a biodegradabilita. Byly popsány i antibakteriální, antitumorové a antioxidační vlastnosti samotného chitosanu i modifikovaných forem¹. Další důležitou vlastností chitosanu je snižování toxicity u samotných léčiv, což se v případě spojení s antituberkulotikem první volby isoniazidem zdá velmi efektivní.



Vzhľadom k farmakologickým vlastnostem byly vybrány jako prodrug formy *O*-karboxymethyl chitosan² a *N*-sukcinylný chitosan³ pro spojení s isoniazidem. Vzniklé karboxylové skupiny byly aktivovány pomocí *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu. V prezentaci budou uvedeny syntézy produktů, vyhodnocení biologické aktivity a hepatotoxicita.

Tato práce vznikla za podpory MSM 0021620822 a GA UK 76807/2007.

LITERATURA

1. Vínsova J., Vavrikova E.: *Curr. Pharm. Design.* 14, 1311 (2008).
2. Fan L., Du Y., Zhang B., Yang J., Zhou J., Kennedy J.F.: *Carbohydr. Polym.* 65, 447 (2006).
3. Yan Ch., Chen D., Gu J., Hu H., Zhao X., Qiao M.: *The Pharmaceutical Society of Japan* 126, 789 (2006).

P95

FORMULÁCIA HYDROGÉLOV NA BÁZE CHITOSANU

ZUZANA VITKOVÁ, MARGARÉTA ŠUBOVÁ, ANDREA HALENÁROVÁ, MIROSLAVA POTÚČKOVÁ, ATTILA SZKUKÁLEK, VERONIKA ŠIMUNKOVÁ a EDUARD TICHÝ

*Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, SR
vitkova@fpharm.uniba.sk*

Biokompatibilný, bioadhezívny a pozvoľne biodegradovateľný prírodný polysacharid chitosan má široké uplatnenie v oblasti liekov, lekárstva a kozmetiky. Ukázalo sa, že disponuje aj miernym antimikrobiálnym účinkom a urýchľuje hojenie rán. Z toho dôvodu sa vybral ako hydrogélový základ pre formuláciu chlórhexidínu a terbinafinu do dermálneho polotuhého lieku. Na základe predchádzajúcich štúdií sa pri formulácii liekovej formy zvolila 2,5% (m/m) koncentrácia polyméru a 0,1% koncentrácia (m/m) liečiv. V príspevku je hodnotená farmaceutická dostupnosť terbinafinu a chlórhexidínu z hydrogélom bez a s prísadou humektantov (glycerol, propylénglykol). Humektanty majú pozitívny vplyv na liberáciu hodnotených liečiv z hydrogélom na báze chitosanu. Javia sa ako perspektívna lieková forma v stomatológii a dermatológii s antiseptickým a antimykotickým účinkom.

Práca vznikla za podpory grantov: VEGA 1/0320/08, UK/95/2008 a UK/104/2008.

P96

ŠTÚDIUM SORBCIE TENZIDOV S CHITÍNOM A CHITOZÁNOM

MÁRIA VOJTEKOVÁ a FRANTIŠEK KOPECKÝ

*Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta UK, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
vojtekova@fpharm.uniba.sk*

Neustály pokrok vo výskume a vývoji nových chemických štruktúr liečiv dostáva do popredia využitie nových materiálov založených na prírodných a chemicky modifikovaných biopolyméroch. Zvyšuje sa význam prírodných materiálov z obnoviteľných zdrojov. Študuje sa chemická štruktúra, ich vlastnosti a mechanizmy pôsobenia, čím stúpa ich použitie vo farmaceutickom priemysle a v iných odvetviach. Medzi takéto látky patrí chitín a chitozán. Sú to príbuzné dusíkaté polysacharidy. Amino-polysacharid chitozán je deacetylovaným derivátom prírodného chitínu. Po štruktúrálnej stránke je podobný celulóze a je druhým najhojnejším prírodným biopolymérom. Je dostupný a biokompatibilný, preto sa využíva v zdravotníckych materiáloch a tiež ako farmaceutická pomocná látka. Chitín a chitozán sa vyznačujú pomerne veľkou sorpčnou kapacitou¹. Sú schopné viazať na seba rad látok – lipidy, peptidy, bielkoviny, enzýmy, ale tiež kationy ťažkých kovov. Prakticky nemenej zaujímavá je aj ich sorbcia na kationové tenzidy.

Cetylpyridinium chlorid a cetylpyridinium bromid sú známe antimikrobiálne látky, ktorých sorbciu na chitín a chitozán sme sledovali v tejto práci vo vodných roztokoch. Nakoľko sú to kationové tenzidy, pomerne dobre rozpustné vo vode, chitín a chitozán sú pri laboratórnej teplote málo rozpustné, vhodnou metódou sledovania sorbcie je meranie mernej elektrickej vodivosti. Namerané koncentračné závislosti mernej elektrickej vodivosti zriedených vodných roztokov samotných látok boli lineárne a slúžili ako kalibračné krivky. Vodné suspenzie samotného chitínu aj chitozánu sa vyznačovali malou, nie však zanedbateľnou vodivosťou, preto pred prípravou roztokov boli čistené.

Zisťovanie toho, či dochádza k interakciám sledovaných látok, sa zakladalo na meraní mernej elektrickej vodivosti rôzne koncentrovaných roztokov chloridu resp. bromidu cetylpyridínia ($\sim 6 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s chitínom a chitozánom (1 g/100 ml) pri 25 °C. Z poklesu vodivosti roztoku sa pomocou kalibračných kriviek zistilo, aký podiel rozpustených iónových látok sa naviazal na chitín a chitozán. Cetylpyridinium chlorid sa viaže viac s chitínom (2–32,8 %) ako s chitozánom (3–12 %). Podobné to bolo aj v prípade cetylpyridium bromidu (chitín 14–27,6 %, chitozán 1–13,5 %). Viazanie kationov oboch kationových tenzidov na sorbenty chitín a chitozán sme spracovali ako rovnovážnu sorbciu, určili sme parametre sorbčnej izotermy, analogickej Langmuirevej adsorpčnej izoterme.

Práce bola vypracovaná v rámci grantu VEGA č. 1/4297/07.

LITERATÚRA

1. Kopecký F, Kopecká B, Semjanová O: Čes. Slov. Farm. 51, 134 (2004).

P97

DETERMINATION OF PHARMACEUTICALS IN WATER BY SPE AND HPLC-DAD

LUCIE VYDROVÁ, MILADA VÁVROVÁ a HANA VÍTEČKOVÁ

*Brno university of Technology, Faculty of chemistry, Purkyňova 118, 612 00 Brno
vydrova@fch.vutbr.cz*

Nowadays, pharmaceutical compounds are an emerging group of organic pollutants in aquatic systems. Their potential toxic effects have been recognized as one of the emerging research area in the environmental chemistry.

Samples were extracted and concentrated using solid-phase extraction (SPE). For SPE the Oasis HLB cartridges were used. High performance liquid chromatography (HPLC) with diode-array detection was used for determination of anti-inflammatory drugs (acetylsalicylic acid, diclofenac, ketoprofen) and lipid regulator (clofibrac acid). The optimised method was used on model systems.

bí na patogenní a podmíněně patogenní houby rodu *Candida*, *Torulopsis*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Aspergillus*, *Nocardia* a některé další mikromycety¹.

V prezentované práci byla vypracována metoda vysokoučinné kapalinové chromatografie (HPLC) pro stanovení obsahu účinné látky klotrimazolu a příslušných nečistot (2-chlorfenyl)difenylmethanolu a imidazolu v přípravku Clotrimazol spray 1 %.

Práce byla zaměřena na výběr vhodné chromatografické kolony, složení mobilní fáze, jejího pH a vnitřního standardu pro analýzu léčivého přípravku obsahujícího lokálně užívané antimykotikum klotrimazol.

Jako optimální kolona byla zvolena Discovery ZR-PBD (5 µm, 150 × 4,6 mm). Tato kolona je na bázi oxidu zirkoničitého, který je potažený vrstvou polybutadienu.

Mobilní fáze: acetonitril-voda (50:50), pH vodné složky upraveno amoniakem 25 na 9,7. Kolona: Discovery ZR-PBD, 5 µm, 150 × 4,6 mm, průtok Fm: 1 ml min⁻¹, vlnová délka λ = 210 nm, dávkovaný objem 3 µl.

Tento výzkum byl finančně podporován Výzkumným záměrem MSM 0021620822.

LITERATURA

1. http://www.sukl.cz/_download/pil/PI64167.doc, staženo 18.6.2007.
2. Solich P., Hájková R., Pospíšilová M., Šícha J.: *Chromatographia* 55, 181 (2002).

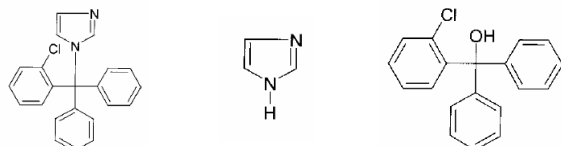
P98

OPTIMALIZACE HPLC STANOVENÍ KLOTTRIMAZOLU

**PETRA ŽÁKOVÁ, HANA SKLENÁŘOVÁ,
L. HAVLÍKOVÁ, LUDMILA MATYSOVÁ
a DALIBOR ŠATÍNSKÝ**

*Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, petrazakova@centrum.cz*

Klotrimazol je imidazolový derivát s terapeutickým účinkem na nižší houby, určený k místnímu použití. Působí



Obr. 1. Strukturální vzorec (a) klotrimazolu, (b) imidazolu a (c) (2-chlorfenyl)difenylmethanolu²

SEZNAM PŘÍSPĚVKŮ – LIST OF SUBMISSIONS

Seznam plenárních přednášek

PL1	<i>D. Franchi</i>	Understanding solubility of the molecule
PL2	<i>R. O'connor</i>	Identification and development of new anti-cancer drug combination strategies
PL3	<i>B. J. Oleksyn</i>	Crystal structure analysis as a tool in drug investigations and design
PL4	<i>S. Polanc</i>	New nitrogen-containing compounds: synthesis and biological activity
PL5	<i>J. Polanski</i>	From data to drugs – novel trends in QSAR
PL6	<i>Des R. Richardson</i>	Development of novel anti-tumour agents based on targeting iron – a crucial nutrient for dna synthesis and proliferation

Seznam přednášek

L01	<i>T. Bartl, S. B. Kombian, I. Miláčková, P. Žádníková, R. Jiřkovská, P. Stašková, L. Beneš</i>	Syntéza a biologické účinky derivátů purinu obsahující laktamový fragment
L02	<i>L. Bartošová, K. Beránková, M. Frydrych, R. Opatřilová, V. Strnadová, P. Suchý</i>	Stereoizomerie a farmakologické účinky nově syntetizovaných léčiv
L03	<i>L. Beneš</i>	Využití nověji objevených mechanismů účinku u dříve známých léčiv v prevenci a kurativě, zvláště ve vztahu k neurodegenerativním onemocněním
L04	<i>I. Benkovský, R. Staník, M. Polakovičová</i>	Využitie molekulového modelovania pri štúdiu rádiofarmák
L05	<i>M. Doležal, V. Opletalová, D. Kešetovičová</i>	Výzkum nových antituberkulotik odvozených od pyrazinu na farmaceutické fakultě v letech 1997–2007
L06	<i>O. Farsa, M. Marečková</i>	Cyklické sulfity odvozené od glycerolu, jejich vznik a reaktivita
L07	<i>S. Fialová, D. Tekel'ová, D. Grančai</i>	Anatomicko-morfologická a fytochemická analýza vybraných druhov rodu <i>Mentha</i> L.
L08	<i>T. Goněc, H. Kotolová, M. Karpíšek, J. Krčmář, J. Csöllei</i>	Syntéza a studium agonistů β_3 -adrenergických receptorů
L09	<i>D. Grančai, V. Val'ko, E. Švajdlenka</i>	Obsahové látky <i>Philadelphus coronarius</i> L.
L10	<i>M. Hamerníková, H. Štumpoltová</i>	HPLC stanovení nízkých koncentrací Δ^9 – THC
L11	<i>P. Chocholouš, D. Šatinský, Solich</i>	Sekvenční injekční chromatografie (SIC) – nový směr v průtokových metodách
L12	<i>V. Král, J. Králová, K. Záruba, P. Řezanka, Z. Kejík, T. Briza, P. Martásek</i>	Cílený transport léčiv s využitím nanotechnologií
L13	<i>L. Lacíková</i>	Flavonoidy v štyroch druhoch rodu <i>Staphylea</i> L.
L14	<i>J. Lehotay, J. Čižmárik</i>	HPLC štúdium derivátov kyseliny fenylylkarbámovej
L15	<i>M. Lukáč, M. Mrva, F. Ondriska, I. Lacko, F. Devínsky</i>	Antiprotozoálny účinok heterocyklic-kých derivátov cetyltrimetyl-lamónium-bromidu a miltefosínu na <i>Acanthamoeba lugdunensis</i>
L16	<i>L. Novotny, C. Cojocel, A. Vachalkova</i>	Carcinogenic potential of streptozotocin

- L17 R. Opatřilová, S. Synek Development of an HPLC method for analysis of 5-fluorouracil in real samples in a hospital pharmacy department
- L18 V. Opletalová Netradiční zdroje nových léčiv
- L19 J. Pazourek, J. Václavík, M. Žemlička A rapid HPLC-method for antioxidant profiling assay: optimization by artificial neural networks and application to plant extracts
- L20 P. Stašková, T. Bartl, T. Goněc HPLC separace enantiomerních sloučenin
- L21 J. Světlík, A. Světlíková Chemická genetika-invenční instrument screeningu
- L22 K. Šlais, M. Šťastná Preparativní separace proteinů kontinuální isoelektrickou fokusací v rozbíhavém toku
- L23 K. Šmejkal, S. Chudík, R. Marek, P. Klouček, M. Kartal Izolace obsahových látek *Morus alba*
- L24 S. Czigle, J. Tóth *Cynosbati fructus* – obsahové látky a účinky
- L25 J. Vinšová, A. Imramovský, M. Krátký, F. J. Monreal, A. Lyčka Nečekaný přesmyk salicylanilidových esterů aminokyselin – vysvětlení mechanismu
- L26 H. Vítěčková, M. Vávrová, L. Vydrová, L. Mravcová Stanovení antibiotik v odpadních vodách
- L27 K. Waisser Thiooxo skupina a antimykobakteriální aktivita
- L28 A. Zima, K. Šmejkal Inhibice superoxidu přírodními látkami – enzymové a neenzymové metody
- L29 P. Zimčík, M. Miletín, K. Kopecký, V. Nováková Syntéza a aplikace nových zláščečů fluorescence použitelných v DNA sondách
- L30 J. Roh, A. Hrabálek Regioselektivní jedнокroková syntéza 2-vinyl-5-aryltetrazolů
- L31 P. Nemeček, J. Mocák, J. Lehotay, K. Waisser Predikcia biologickej aktivity *N*-benzyl-salicylamidov pomocou umelých neuronových sietí
- L32 M. Özgüven, N. Şekeroğlu The effects of different harvesting time and drying methods on the yield and essential oil content of *Thymus eigii* (m. zohary et p.h. davis) Jalas

Seznam posterů

- P01 F. Andriamainty, J. Čížmárik, I. Malík, S. Horvat Micelizácia a termodynamické parametre heptakaíniumchloridu vo vodnom roztoku KBr
- P02 A. Balažová, F. Bilka, V. Blanáriková Porovnanie produkcie sanguinarínu rastlinami čeľade *Papaveraceae*
- P03 L. Bartošíková, J. Nečas, J. Csöllei, T. Bartošík, M. Pavlík Kardioprotektivní účinek derivátu heteroarylaminoetanolu v experimentu
- P04 L. Bezáková, M. Obložinský, M. Vanko, I. Holková, M. Šturdíková, M. Maruna, D. Košťálová, D. Grančai Inhibícia lipoxygenázy bioaktivními metabolitmi rastlin a endofytických húb
- P05 F. Bilka, A. Balažová, V. Blanáriková, I. Holková, A. Laciková, M. Vanko, A. Bilková Vplyv biotických a abiotických elicitorov na tvorbu sanguinarínu suspenznými kultúrami maku siateho, *Papaver somniferum* L.
- P06 A. Bilková, H. Kiňová Sepová, M. Dubničková Využitie metód molekulárnej biológie na rozlíšenie druhov *Lactobacillus plantarum* a *Lactobacillus pentosus*
- P07 J. Binder, K. Kuča, D. Jun, V. Opletalová Studium inhibitorů acetylcholinesterasy

- P08 V. Blanáriková, F. Šeršeň, M. Houdková Antioxidačná aktivita kalusovej kultúry *Melissa officinalis* L. cv. *Citra*
- P09 M. Brodová Optimalizace metody pro separaci antioxidantů pomocí spojení izotachoforézy a kapilární zónové elektroforézy
- P10 K. Bruchatá, E. Králová, T. Stankovičová, R. Čížmáriková Účinek nového potenciálního β -blokátora na experimentálně vyvolanú hypertrofiu srdca
- P11 K. Brychtová, O. Farsa Synthesis of 6-aminohexanoic acid derivatives as potential transdermal penetration enhancers
- P12 M. Bušová, R. Opatřilová Možnosti hodnocení detoxikační schopnosti buněk živočišných tkání
- P13 I. Daňková, J. Pazourek, L. Palková Obsahové látky *Linaria vulgaris* a *Linaria alpina* a jejich antiradikálová aktivita
- P14 J. Dohnal, J. Jampilek, A. Imramovsky, J. Monreal-Ferriz, J. Vinsova Preparation and hydrophobic properties of 5-chloro-*N*-[1-(3,4-dichloro-phenylcarbamoyl)alkyl]-2-hydroxybenzamides
- P15 S. Dokupilová, E. Havránek Stanovenie selénu metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie
- P16 J. Dolejšová, M. Polášek, P. Solich, R. Karliček Stanovení thioridazinu metodou průtokové injekční analýzy s chemiluminiscenční detekcí
- P17 J. Doležel, P. Hiršová, V. Opletalová, M. Vějsová, J. Jampilek Syntéza a biologické hodnocení derivátů rhodaninu a *N*-subst. rhodaninu
- P18 M. Dvorská, M. Žemlička, J. Muselík, K. Šmejkal, T. Šlapetová, S. Dall'Acqua, G. Innocenti, L. Eliášová Isolation and identification of compounds from *Maclura pomifera* root bark
- P19 T. Fazekas, B. Kopecká, P. Kaclík, F. Kopecký Conformers of the cationic surfactant domiphen bromide in connection with its two critical micelle concentrations
- P20 J. Gallová, D. Jankovičová, P. Balgavý Turbidimetrické štúdium vplyvu sterolov na teplotu fázových prechodov dipalmitoylfosfatidylcholínu
- P21 M. Škyta, M. Šramko, J. Šille, V. Garaj Spoločnosť dokovania sulfónamidových inhibítorov karboanhydrázy programom DOCK 6
- P22 M. Haasová Využití micelární kapilární elektrokinetické chromatografie při studiu potenciálních léčiv
- P23 P. Herzigová, V. Klimešová, J. Matyk, K. Palát, J. Kaustová Příprava sérií derivátů pyridin-2-karboxy-drazidu, pyridin-2-karboxamidu a porovnání jejich antimykobakteriální aktivity
- P24 I. Holková, L. Bezáková, A. Balážová, V. Blanáriková, M. Vanko, F. Bilka Štúdium lipoxygenázy maku siateho (*Papaver somniferum* L.) v procese biotickej a abiotickej elicitácie
- P25 P. Holubová, K. Šmejkal Screening kvantitativních změn obsahu polyfenolických látek plodů *Paulownia tomentosa*
- P26 R. Horáková, T. Papíková, I. Pechová, J. Valentová, F. Devínský Enantioseparácia synefrínu chromatografiou na tenkej vrstve
- P27 P. Hřibová, T. Bartl, T. Svoboda, M. Klíma Využití plazmové tužky v organické syntéze
- P28 Z. Chalupová, R. Masteiková, K. Ramanauskienė, Z. Kalvėnienė, K. Houzarová, M. Jursová Hodnocení hydrofobního krému s včelím voskem
- P29 J. Chlebek, L. Musilová, D. Jun, L. Opletal, M. Kurfürst, J. Schraml, V. Dohnal, L. Jahodář Vliv isochinolinových alkaloidů z frakce a (CL⁻nerozp. v CHCl₃/fenolické) z *Corydalis cava* (fumariaceae) na cholinesterázy
- P30 J. Jampilek, R. Musiol, V. Buchta, J. Dohnal, J. Finster, D. Tabak, H. Niedbala, J. Polanski Preparation and antifungal activity of ring-substituted 4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-ones

- P31 V. Jánošová, M. Sýkorová, O. Štroffeková, E. Havránek Stanovenie prvkov rrfu vo vzorkách liekov po zakoncentrovaní s 8-hydroxychinolínom
- P32 B. Janůšová, K. Vávrová, A. Hrabálek Pseudoceramidy modulující bariérové funkce kůže
- P33 V. Javorková, J. Václavík, M. Bandasová Testování antioxidační aktivity extraktu z *Nigella* pomocí HPLC
- P34 P. Kalafut, R. Kučera, J. Klimeš Inovativní přístup k analýze ibuprofenu
- P35 P. Kastner, P. Pilařová, I. Pasáková, L. Minaříková, J. Klimeš Stabilita bromhexinu hydrochloridu v tekutém přípravku
- P36 S. Kečkéšová, E. Sedlářová, J. Csöllei, P. Mokřý Study of physicochemical properties of potential ultrashort acting beta-blockers
- P37 D. Kešetovičová, M. Doležal, P. Plasová, M. Vejsová Syntéza a antifungální účinnost analogů pyrazinamidu
- P38 H. Kiňová Sepová, A. Bilková, L. Bezáková Charakterizácia novoizolovaných potenciálne probiotických kmeňov *Lactobacillus reuteri*
- P39 Z. Kontšeková, P. Mučaji, M. Nagy Stanovenie antioxidačnej aktivity a obsahových látok rôznym spôsobom pripravených vodných extraktov z konárov a listov *Ligustrum vulgare* L.
- P40 H. Kotolová, M. Karpíšek, P. Kollár, J. Krčmář, G. Pražanová, Z. Piekutowska, T. Goněc, P. Suchý Testování nově syntetizovaných látek ze skupiny aryloxypropanolaminů
- P41 K. Kráľová, E. Masarovičová Comparison of metal bioaccumulating capacity of some medicinal plants
- P42 R. Kubínová, K. Šmejkal, T. Bartl, A. Valášková *Polygonum lapathifolium* – perspektivní zdroj přírodních látek s chemoprotektivní aktivitou
- P43 M. Kučerová-Chlupáčová, V. Tyllová, V. Opletalová, M. Vejsová, J. Kuneš Syntéza a biologické hodnocení pyrazinových analogů halogenchalkonů
- P44 M. Kummerová, D. Baráková, K. Kráľová, E. Masarovičová Chamomile sensitivity to Cd and Zn application
- P45 R. Horáková, Z. Kyselová, I. Pechová, E. Halgošová Polarimetrické sledovanie stability efedrínu
- P46 A. Lišková, Z. Slivová, T. Bartl Hodnotenie lipofily potenciálnych nootropík
- P47 I. Malík, J. Čížmárik, V. Murínová, F. Andriamainty Štúdium fyzikálno-chemických vlastností fenyلكarbamátov s využitím softvérových prediktorových nástrojov
- P48 M. Manová, R. Opatřilová, L. Bartošová Sledování kinetiky odbourávání léčiv *in vitro*
- P49 K. Maráková, P. Mikuš, J. Marák, I. Valášková, E. Havránek Direct determination of celioprolol in human urine by on-line coupling of electrophoretic methods with diode array detection
- P50 R. Masteiková, Z. Chalupová, K. Ramanauskienė, Z. Kalvėnienė, J. Bernatoniė Formulace, příprava a hodnocení topických přípravků obsahujících včelí produkty
- P51 P. Mikuš, K. Maráková, I. Valášková, E. Havránek Enantioselective pharmacokinetic study of amlodipine in urine using on-line coupled capillary electrophoresis separation and diode array detection
- P52 M. Miletín, P. Zimčík, K. Kopecký, V. Nováková, M. Grandová Solubilizační systémy pro fotodynamicky aktivní azaftalocyaniny
- P53 P. Mokřý, J. Heřmanská, J. Tengler, J. Csöllei Syntéza potenciálních duálních antagonistů alfa- a beta-aderenergních receptorů
- P54 M. Mrlianová, J. Tóth, S. Czigle, D. Grančai Vplyv opakovaných zberov listov *Melissa officinalis* L. na obsah celkových hydroxyškoricových derivátov a silice v získanej droge melissae folium
- P55 E. Münstrová, B. Prudká, R. Pořízková, K. Čapská Studium obsahových látek rodu *Morus*

- P56 *J. Muselík, M. Bajerová, J. Gajdziok, R. Masteiková, Z. Chalupová, P. Havelka, T. Sopuch* Hodnocení fyzikálně-chemických vlastností oxidované celulosy
- P57 *J. Nečas, L. Bartošíková, J. Csöllei, T. Bartošík, M. Pavlík* Antiulcerózní účinek derivátu hetroarylaminoetanolu v experimentu
- P58 *V. Nováková, P. Zimčík, K. Kopecký* Vliv periferní substituce na fluorescenci a produkci singletového kyslíku u derivátů azaftalocyaninů
- P59 *M. Novotný, K. Vávrová, A. Hrabálek* Deriváty transkarbamu: vliv struktury na akcelerační aktivitu
- P60 *M. Obložinský, L. Bezáková, D. Hudecová, M. Melník* Antilipoxygenázová aktivita fenamátů na báze komplexů medi(II)
- P61 *R. Opatrilova, M. Borkova, K. Urbankova, P. Babula* Glutathion as marker contamination of environment by heavy metals
- P62 *L. Opletal, L. Cahliková, V. Dohnal, M. Kufürst, J. Schraml, D. Jun, L. Musilová, J. Doležal, L. Jahodář* Screeningová studie vlivu některých alkaloidů z *Eschscholtzia californica* cham. (papaveraceae) na lidskou erytrocytární acetylcholinesterasu
- P63 *J. Oremusová, O. Greksáková* Štúdium micelizácie tenzidov vybranými fyzikálnochemickými metódami
- P64 *P. Pantůčková, L. Křivánková* Determination of 5-methyltetrahydrofolate in human serum by capillary isotachopheresis
- P65 *I. Pasáková, J. Sochor, J. Kimeš* Vývoj LC/MS metody pro hodnocení akcelerační transdermální penetrace transkarbamu 12 a jeho tří možných nečistot
- P66 *J. Pazourek, J. Muselík* Možnosti rychlé orientační klasifikace flavonoidů v extraktech na modulárním HPLC-systému s post-kolonovou reakcí
- P67 *E. Petrlíková, K. Waisser, J. Kaustová* Hledání antituberkulotik o novém mechanismu účinku
- P68 *P. Pilařová, P. Kastner, M. Voříšková, J. Klimeš* Vývoj metody stanovení kafru v masti
- P69 *A. Planková, E. Havránek* Stanovenie vybraných ťažkých kovov a selénu vo vňati cesnačky lekárskej a lastovičníka väčšieho elektrochemickou analytickou metódou
- P70 *M. Potůčková, E. Tichý, V. Šimunková, Z. Vítková, A. Halenářová, M. Šubová* Vplyv koncentrácie excipientov na liberáciu antiflogistického liečiva z gélov
- P71 *P. Pullmannová, D. Uhríková, S. S. Funari, I. Lacko, F. Devínsky, P. Balgavý* Lipoplexes DNA - DOPC - gemini surfactants: effect of ionic strength
- P72 *E. Račanská, S. Sedláková, M. Baláž, J. Plávková, R. Čížmáriková* Heterocyklické deriváty 4-hydroxyfenyletónov a ich vplyv na kardiovaskulárne funkcie
- P73 *V. Richardson, D. Kalinowski, P. V. Bernhardt, Des R. Richardson* Novel thiosemicarbazones that are potent anti-tumour agents and possess marked iron chelation efficacy: the APT series
- P74 *E. Sedlářová, S. Kečkéšová, J. Csöllei, P. Mokřý, I. Malík, F. Andriamainty, M. Maruniak* Štúdium fyzikálno-chemických vlastností nových potenciálních beta-blokátorov zo skupiny derivátov kyseliny fenylylkarbámovej
- P75 *M. Stankovičová, Ž. Bezáková* Vyhodnotenie štúdia stability derivátov pyridoindolu
- P76 *J. Stariat, P. Kovaříková, J. Klimeš* Vývoj metody pre analytické hodnotenie dexrazoxanu a jeho aktívnych metabolitov
- P77 *P. Stašková, A. Lišková, I. Kapustíková* Nové možnosti separace látek pomocí kapilárních metod
- P78 *M. Sýkorová, O. Štroffeková, V. Jánošová, E. Havránek* Stanovenie prvkov vo vzorkách *Cynosbati fructus*
- P79 *A. Szukálek, P. Mokráň, P. Molčan* Sledovanie uvoľňovania komplexu alkaloidov z koreňa lastovičníka väčšieho - *Chelidonii radix*

- P80 D. Šatínský, H. Kymlová, H. Sklenářová, P. Solich
Možnosti techniky sekvenční injekční analýzy ve stanovení dusičnanů a dusitanů v pitných vodách
- P81 F. Šeršeň, D. Grančai
Antioxidačné vlastnosti listov svíbu bieleho (*Swida alba*)
- P82 V. Šimunková, M. Potůčková, E. Tichý, Z. Vitková, M. Šubová, A. Halenářová
Sledovanie vplyvu viacsýtnych alkoholov na liberáciu a pH hydrogélů s obsahom alaptidu
- P83 M. Šramko, J. Šille, V. Garaj, M. Remko
Molekulovo-modelovacia štúdia komplexov aktívneho miesta angiotenzín konvertujúceho enzýmu s vybranými inhibítormi
- P84 O. Štroffeková, M. Sýkorová, V. Jánošová, L. Veizerová, E. Havránek
Stanovenie prvkov RRFA v drogách s diuretickým účinkom
- P85 M. Šubová, Z. Vitková, E. Tichý, V. Šimunková, A. Szukálek, M. Potůčková, A. Halenářová
Formulácia hydrogélů pre stomatológiu
- P86 D. Tekeřlová, S. Fialová, A. Szukálek, D. Grančai
Obsah fenolových látok vo vybraných druhoch rodu *Mentha* L.
- P87 J. Tóth, M. Remko, M. Nagy
Konformačná analýza pentametoxyflavónu
- P88 R. Urblik, Z. Kontšeková, P. Mučaji, M. Nagy
Štúdium vzájomného ovplyvňovania extrakcie v trojzložkovej zmesi drog
- P89 J. Václavík, J. Pazourek, M. Žemlička
Měření antioxidačního profilu rostlinných extraktů pomocí HPLC systému Agilent 1100 s post-kolonovou reakcí
- P90 M. Valach, D. Gnapová, M. Bizub
Použitie voltampérometrických metód pre štúdium a hodnotenie antioxidačnej aktivity vybraných flavonoidů
- P91 V. Val'ko, Z. Val'ková, D. Grančai
Stanovenie flavonoidů vo vybraných extraktoch rastlín rodu *Philadelphus* L. a ich antioxidačná aktivita
- P92 M. Vanko, L. Bezáková, M. Obložinský, I. Holková, M. Doležal
Vplyv novosyntetizovaných derivátů kyseliny pyrazín-2-karboxylovej na aktivitu lipoxygenázy z cytosolovej frakcie pľúc potkana
- P93 J. Váňová, L. Opletal, P. Jílek, M. Rozkot, V. Šimerdová
Sledování antimikrobiální aktivity vybraných přírodních látek a jejich potenciální využitelnosti v chovech hospodářských zvířat
- P94 E. Vavříková, J. Vinšová, Z. Nový
Modifikované formy chitosanu ve spojení s isoniazidem
- P95 Z. Vitková, M. Šubová, A. Halenářová, M. Potůčková, A. Szukálek, V. Šimunková, E. Tichý
Formulácia hydrogélů na báze chitosanu
- P96 M. Vojteková, F. Kopecký
Štúdium sorbcie tenzidů s chitínom a chitozánom
- P98 L. Vydrová, M. Vávrová, H. Vitečková
Determination of pharmaceuticals in water by SPE and HPLC - DAD
- P98 P. Žáková, H. Sklenářová, L. Havlíková, L. Matysová, D. Šatínský
Optimalizace HPLC stanovení klotrimazolu

SEZNAM ÚČASTNÍKŮ – LIST OF PARTICIPANTS

- Andriamainty Fils P01, P47, P74
Balážová Andrea P02, P05, P24
Bartl Tomáš L01, L20, P27, P42, P46
Bartošíková Lenka P03, P57
Bartošová Ladislava L02, P48
Beneš Luděk L01, L03
Benkovský Ivan L04
Bezákova Lýdia P04, P24, P38, P60, P92
Bílka František P02, P05, P24
Bilková Andrea P05, P06, P38
Binder Jiří P07
Blešová Marie
Brodová Monika P09
Bruchatá Katarína P10
Brychtová Kateřina P11
Bušová Milena P12
Csöllei Jozef L08, P03, P38, P53, P57, P74
Czigle Szilvia L24, P54
Čižmárík Jozef L14, P01, P47
Čižmáriková Ružena P10, P72
Daňková Ivana P13
Dohnal Jiří P14
Dokoupilová Světlana P15
Dolejšová Jana P16
Doležal Martin L05, P37, P92
Doležel Jan P17
Dvorská Margita P18
Farsa Oldřich L06, P11
Fazekas Tomáš P19
Fialová Silvia L07, P86
Franchi Dionigio PL1
Gallová Jana P20
Garaj Vladimír P21, P83
Goněc Tomáš L08, L20, P40
Grančai Daniel L07, L09, P04, P54, P81, P86, P91
Greksáková Oľga P63
Haasová Michaela P22
Halenárová Andrea P70, P82, P85, P95
Hamerníková Michaela L10
Herzegová Petra P23
Holková Ivana P04, P05, P24, P92
Holubová Pavla P25
Horáková Renáta P26
Hrabálek Alexandr L30, P32, P59
Hřibová Petra P27
Chalupová Zuzana P28, P50, P56
Chlebek Jakub P29
Chocholouš Petr L11
Jampílek Josef P14, P17, P30
Jánošová Veronika P31, P78, P84
Janušová Barbora P32
Javorková Věra P33
Kalafut Peter P34
Kastner Petr P35, P68
Kečkešová Simona P36, P74
Kešetovičová Diana L05, P37
Kiňová Sepová Hana P06, P38
Kontšeková Zuzana P39, P88
Kotolová Hana L08, P40
Král Vladimír L12
Kráľová Katarína P41, P44
Kubínová Renata P42
Kučerová Marta P43
Kummerová Marie P44
Kyselová Zuzana P45
Laciková Ľubica L13
Lehotay Jozef L14, L31
Lišková Anna P46, P77
Lukáč Miloš L15
Malík Ivan P01, P47, P74
Manová Martina P48
Maráková Katarína P49, P51
Marková Helena
Masteiková Ruta P28, P50, P56
Mikuš Peter P49, P51
Miletín Miroslav L29, P52
Mokrý Petr P36, P53, P74
Mrlianová Mária P54
Münstrová Eva P55
Muselík Jan P18, P56, P66
Nečas Jiří P03, P57
Nemeček Peter L31
Nováková Veronika P58
Novotný Ladislav L16
Novotný Michal P59
Obložinský Marek P04, P60, P92
O'Connor Robert PL2
Oleksyn J. Barbara PL3
Opatřilová Radka L02, L17, P12, P48, P61
Opletal Lubomír P29, P62, P93
Opletalová Veronika L05, L18, P07, P17, P43
Oremusová Jarmila P63
Özgüven Menşure L32
Pantůčková Pavla P64
Pasáková Ivana P35, P65
Pazourek Jiří L19, P13, P66, P89
Pechová Iveta P26, P45
Petrliková Eva P67
Pilařová Pavla P35, P68
Planková Alexandra P69
Polanc Slovenko PL4
Polanski Jaroslav PL5, P30
Potůčková Miroslava P70, P82, P85, P95
Pullmannová Petra P71
Račanská Eva P72
Richardson Des Robert PL6, P73
Richardson Vera P73
Roh Jaroslav L30
Sedláková Simona P72
Sedlárová Eva P36, P74
Stankovičová Mária P75
Stariát Ján P76
Stašková Petra L01, L20, P77
Světlík Jan L21
Szukálek Attila P79, P85, P86, P95
Suchý Václav
Šatínský Dalibor L11, P80, P98
Šeršeň František P08, P81
Šimunková Veronika P70, P82, P85, P95
Šlais Karel L22
Šmejkal Karel L23, L28, P18, P25, P42
Šramko Martin P21, P83
Štroffeková Oľga P31, P78, P84
Šubová Margaréta P70, P82, P85, P95
Tekeľová Daniela L07, P86
Tóth Jaroslav L24, P54, P87

Urblík Róbert P88

Václavík Jiří L19, P33, P89

Valach Milan P90

Val'ko Vojtech L09, P91

Vanko Marián P04, P05, P24, P92

Váňová Jana P93

Vaverková Štefánia

Vavříková Eva P94

Vinšová Jarmila L25, P14, P94

Vítečková Hana L26, P98

Vitková Zuzana P70, P82, P85, P95

Vojteková Mária P96

Vydrová Lucie L26, P98

Waisser Karel L27, L31

Zima Aleš L28

Zimčík Petr L29, P52, P58

Žáková Petra P98

Žemlička Milan L19, P66, P89

OBSAH		CONTENTS	
Úvodník	180	Editorial	180
Plenární přednášky	187	Plenary lectures	187
Přednášky	192	Lectures	192
Postery	208	Posters	208
Seznam příspěvků	256	List of submissions	256
Seznam účastníků	262	List of participants	262

CHEMICKÉ LISTY • ročník/volume 102 (S), čís./no. Symposia • **LISTY CHEMICKÉ**, roč./vol. 132, **ČASOPIS PRO PRŮMYSL CHEMICKÝ**, roč./vol. 118 • ISSN 0009-2770, ISSN 1213-7103 (e-verze) • evidenční číslo MK ČR E 321 • Vydává Česká společnost chemická jako časopis Asociace českých chemických společností ve spolupráci s VŠCHT v Praze, s ČSPCH a ÚOCHB AV ČR za finanční podpory Nadace Český literární fond a kolektivních členů ČSCH • IČO 444715 • Published by the Czech Chemical Society • VEDOUCÍ REDAKTOR/EDITOR-IN-CHIEF: B. Kratochvíl • REDAKTOŘI/ EDITORS: J. Barek, Z. Bělohav, P. Drašar, J. Hetflejš, P. Holý, J. Horák, P. Chuchvalec, J. Podešva, P. Rauch, J. Volke; Bulletin: I. Valterová; Webové stránky: R. Liboska, P. Zámotný • ZAHRANIČNÍ A OBLASTNÍ REDAKTOŘI/FOREIGN AND REGIONAL EDITORS: F. Švec (USA), V. Větvička (USA), L. Opletal (Hradec Králové), P. Tarkowski (Olomouc) • KONZULTANT/CONSULTANT: J. Kahovec • VÝKONNÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: R. Řápková • REDAKČNÍ RADA/ADVISORY BOARD: E. Borsig, M. Černá, L. Červený, E. Dibuszová, J. Hanika, Z. Havlas, I. Kadlecová, J. Káš, J. Koubek, T. Míšek, J. Pacák, V. Pačes, O. Paleta, V. Růžička, I. Stibor, V. Šimánek, R. Zahradník • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./phone +420 221 082 370, fax +420 222 220 184, e-mail: chem.listy@csvts.cz • INFORMACE O PŘEDPLATNÉM, OBJEDNÁVKY, PRODEJ JEDNOTLIVÝCH ČÍSEL A INZERCE/INFORMATION ADS: Sekretariát ČSCH, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel/fax +420 222 220 184, e-mail: chem.spol@csvts.cz, chem.ekonom@csvts.cz • PLNÁ VERZE NA INTERNETU/FULL VERSION ON URL: <http://www.chemicke-listy.cz> • Redakce čísla Symposia (ISSUE EDITOR) R. Opatřilová • TISK: České Tiskárny, s.r.o., Generála Svobody 335, 533 51 Pardubice - Rosice nad Labem; SAZBA, ZLOM: ČSCH, Chemické listy • **Copyright** © 2008 **Chemické listy/Česká společnost chemická** • DISTRIBUTION ABROAD: KUBON & SAGNER, POB 34 01 08, D-80328 Munich, FRG; Annual subscription for 2007 (12 issues) 225 EUR • This journal has been registered with the Copyright Clearance Center, 2322 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, where the consent and conditions can be obtained for copying the articles for personal or internal use • Dáno do tisku 11.8.2008.