

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 2

Beograd, 2018.

## ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

SPECIJALNI BROJ/SPECIAL ISSUE

**VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem**

*Zajedno stvaramo budućnost farmacije*

Beograd, 10-14. oktobar 2018.

**VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation**

*Creating the future of pharmacy together*

Belgrade, October 10-14, 2018

# 2/2018

---

ARH. FARM.

Godina 68

Br. 2

Strana 75 - 368

Beograd

---

# ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE  
ARCHIVES DE PHARMACIE - ARCHIVES OF PHARMACY

IZLAZI OD 1951. GODINE

## IZDAVAČ

SAVEZ FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

11000 Beograd, Bulevar vojvode Mišića 25, pošt. fah 664

tel/fax: + 381 11 2648 385; +381 11 2648 386

e-mail: [fds@sbb.rs](mailto:fds@sbb.rs); [sfus@farmacija.org](mailto:sfus@farmacija.org)

[www.farmacija.org](http://www.farmacija.org)

## IZDAVAČKISAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Nenad Vulović - Udruženje farmaceuta Beograda

## UREDNIKA ARHIVA

Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

## ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Radica Stepanović-Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

Sažeci radova nisu lektorisani

---

Radove objavljene u časopisu Arhiv za farmaciju indeksiraju: EMBASE i SCOPUS

---

ARHIV ZA FARMACIJU izlazi šest puta godišnje  
na sajtu Saveza farmaceutskih udruženja Srbije  
[www.farmacija.org](http://www.farmacija.org)

## PRIMENA PAMPA TEHNIKE I QSPR ANALIZE U PROCENI GASTROINTESTINALNE APSORPCIJE I DIZAJNIRANJU NOVIH BIOLOŠKI AKTIVNIH JEDINJENJA

**Vladimir Dobričić, Jelena Savić, Biljana Tubić, Katarina Nikolić,  
Jasmina Brborić, Bojan Marković, Olivera Čudina**

Katedra za farmaceutsku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski  
fakultet (Srbija)

PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) je brza i jednostavna in vitro tehnika za procenu gastrointestinalne apsorpcije. Zasniva se na pasivnoj difuziji ispitivanih supstanci kroz veštačku membranu koja simulira gastrointestinalni trakt. QSPR (*Quantitative Structure- Permeability Relationship Analysis*) povezuje rezultate PAMPA testa sa fizičko-hemijskim osobinama ispitivanih jedinjenja, na osnovu čega je moguć dizajn novih derivata sa poboljšanom apsorpcijom. Cilj rada je procena gastrointestinalne apsorpcije trinaest  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -arilalkanskih kiselina sa antiinflamatornom aktivnošću i četrnaest derivata 1,2-etandiamina i 1,3-propandiamina sa antiproliferativnom aktivnošću primenom PAMPA testa, kao i dizajn novih jedinjenja na osnovu QSPR analiza.

Gastrointestinalna apsorpcija je procenjena na hidrofobnim PVDF PAMPA pločama, impregniranim 1% rastvorom lecitina jajeta u dodekanu (w/v). Molekulski deskriptori ispitivanih jedinjenja su izračunati u programu Dragon i pomoću platforme ChemDes. QSPR modeli su napravljeni u programima Simca 12+ P i STATISTICA.

Za sva ispitivana jedinjenja određeni su koeficijenti permeabilnosti ( $P_{app}$ ) primenom PAMPA testa, a za formiranje QSPR modela izračunati su i negativni logaritmi ovih koeficijenata ( $-\log P_{app}$ ). Izdvojene su  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -arilalkanske kiseline (1C, 1B i 2C), kao i derivati 1,2-etandiamina i 1,3-propandiamina (DM-EDCP, EDCP i DM-PDCP) sa najvećom permeabilnošću kroz PAMPA membranu. Formirani su ANN-, MLR-, PLS- i SVM-QSPR modeli, pri čemu su najpouzdaniji modeli za predviđanje permeabilnosti MLR( $-\log P_{app}$ ) (za  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -arilalkanske kiseline), odnosno PLS( $-\log P_{app}$ ) (za derivate 1,2-etandiamina i 1,3-propandiamina). Na osnovu deskriptora koji formiraju izdvojene modele predložene su strukturne promene koje bi trebalo da poboljšaju permeabilnost kroz PAMPA veštačku membranu i gastrointestinalnu apsorpciju.

Primenom PAMPA tehnike procenjena je gastrointestinalna apsorpcija trinaest  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -arilalkanskih kiselina, kao i četrnaest derivata 1,2-etandiamina i 1,3-propandiamina. Izdvojeni su derivati sa najvećom permeabilnošću i formirani su QSPR modeli. Analizom najpouzdanijih modela, predložene su strukturne promene i dizajnirani su novi derivati od kojih se može očekivati bolja gastrointestinalna apsorpcija.

## APPLICATION OF PAMPA TECHNIQUE AND QSPR ANALYSIS IN THE EVALUATION OF GASTROINTESTINAL ABSORPTION AND DESIGN OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

**Vladimir Dobričić, Jelena Savić, Biljana Tubić, Katarina Nikolić,  
Jasmina Brborić, Bojan Marković, Olivera Čudina**

Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy (Serbia)

PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) is a fast and simple *in vitro* technique used for the evaluation of gastrointestinal absorption. It is based on passive diffusion of tested substances through artificial membrane which simulates gastrointestinal tract. QSPR (Quantitative Structure-Permeability Relationship Analysis) relates PAMPA results to physico-chemical properties of tested compounds, which can be used for design of new derivatives with improved absorption. The aim of this work was evaluation of gastrointestinal absorption of thirteen  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -arylalkanoic acids with antiinflammatory activity and fourteen derivatives of 1,2-ethanediamine and 1,3-propanediamine with antiproliferative activity using PAMPA, as well as design of novel derivatives on the basis of QSPR analyses.

Gastrointestinal absorption was evaluated using hydrophobic PAMPA plates impregnated with 1% egg lecithin solution in dodecane (w/v). Molecular descriptors of tested compounds were calculated using Dragon software and ChemDes platform. QSPR models were created in Simca 12+P and STATISTICA programs.

Permeability coefficients ( $P_{app}$ ) of all tested compounds were determined using PAMPA, whereas for QSPR modelling negative logarithms of these coefficients ( $-\log P_{app}$ ) were calculated.  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -arylalkanoic acids (1C, 1B and 2C), as well as derivatives of 1,2-ethanediamine and 1,3-propanediamine (DM-EDCP, EDCP and DM-PDCP) with the highest PAMPA permeability were underlined. ANN-, MLR-, PLS- and SVM-QSPR models were created, and the most reliable for permeability prediction were MLR( $-\log P_{app}$ ) ( $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -arylalkanoic acids) and PLS( $-\log P_{app}$ ) (derivatives of 1,2-ethanediamine and 1,3-propanediamine). On the basis of descriptors that form selected models, structural modifications that should improve PAMPA permeability and gastrointestinal absorption were proposed.

Gastrointestinal absorption of thirteen  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -arylalkanoic acids and fourteen derivatives of 1,2-ethanediamine and 1,3-propanediamine was evaluated using PAMPA technique. Derivatives with the highest permeability were underlined and QSPR models were created. After the analysis of the most reliable models, structural modifications were proposed and new derivatives with better expected gastrointestinal absorption were designed.