

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

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; sfus@farmacija.org

www.farmacija.org

IZDAVAČKISAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutske udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutske 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 farmaceutske udruženja Srbije
www.farmacija.org

Naučni odbor/Scientific Committee

Predsjednik/President

Jelena Parojčić

Članovi/Members

Danica Agbaba

Milica Atanacković Krstonošić

Erem Bilensoy

Branka Brzaković

Silva Dobrić

Svetlana Ibrić

Vladimir Jakovljević

Vesna Spasojević Kalimanovska

Nada Kovačević

Tereza Kowalska

Gordana Leposavić

Vesna Matović

Branislava Miljković

Miroslav Savić

Svetlana Stojkov

Slađana Šobajić

Ljiljana Tasić

Radmila Veličković Radovanović

Andreas Zimmer

US 33

**ISPITIVANJE RETENCIONOG PONAŠANJA ODABRANIH LIGANADA
IMIDAZOLINSKIH RECEPTORA U REVERZNO-FAZNOJ I TEČNOJ
HROMATOGRAFIJI HIDROFILNIH INTERAKCIJA**

**INVESTIGATION OF RETENTION BEHAVIOUR OF SELECTED
IMIDAZOLINE RECEPTOR LIGANDS IN REVERSED-PHASE AND
HYDROPHILIC INTERACTION LIQUID CHROMATOGRAPHY**

- [Darija Obradović, Slavica Oljačić, Danica Agbaba](#)

330

US 34

**PRAĆENJE NIVOA OLOPATADINA U HUMANIM SUZAMA HILIC-
ESI/MS/MS METODOM**

**MONITORING OF OLOPATADINE LEVEL IN HUMAN TEARS BY HILIC-
ESI/MS/MS METHOD**

- [Jelena Maksić, Ana Stajić, Miroslav Knežević,
Bojana Dačić Krnjaja, Biljana Jančić-Stojanović,
Mirjana Medenica](#)

332

US 35

**PRIMENA HPLC METODE U ODREĐIVANJU KONSTANTI STABILNOSTI
KOMPLEKSA β -CIKLODEKSTRINA SA ODABRANIM
ANTIPSIHOTICIMA**

**APPLICATION OF HPLC METHOD IN DETERMINING THE COMPLEX
STABILITY CONSTANTS BETWEEN β -CYCLODEXTRIN AND SELECTED
ANTIPSYCHOTICS**

- [Nevena Maljurić, Biljana Otašević,
Jovana Krmar, Mira Zečević, Ana Protić](#)

334

US 36

**KVANTIFIKOVANJE VEZE STRUKTURE ARIPIPAZOLA I SRODNIH
NEČISTOĆA SA GENERISANIM ESI ODGOVOROM PRIMENOM METODA
MAŠINSKOG UČENJA**

**QUANTITATIVE STRUCTURE – PROPERTY RELATIONSHIP
MODELING OF ESI RESPONSE OF ARIPIPAZOLE AND ITS
IMPURITIES USING MACHINE LEARNING METHODS**

- [Jovana Krmar, Ljiljana Tolić, Tatjana Đurkić, Ana Protić,
Nevena Maljurić, Mira Zečević, Biljana Otašević](#)

336

KVANTIFIKOVANJE VEZE STRUKTURE ARIPIPRAZOLA I SRODNIH NEČISTOĆA SA GENERISANIM ESI ODGOVOROM PRIMENOM METODA MAŠINSKOG UČENJA

**Iovana Krmar¹, Ljiljana Tolić², Tatjana Đurkić³, Ana Protić¹,
Nevena Maljurić¹, Mira Zečević¹, Biljana Otašević¹**

¹Katedra za analitiku lekova, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
²Inovacioni centar Tehnološko-Metalurškog fakulteta, ³Katedra za inženjerstvo
zaštite životne sredine, Univerzitet u Beogradu - Tehnološko-metalurški
fakultet (Srbija)

Elektrosprej jonizacija (ESI) predstavlja najčešće korišćenu tehniku jonizacije u LC/MS analizi polarnih i umereno polarnih analita. Nedovoljno rasvetljeni mehanizmi generisanja ESI jona uslovljavaju dugotrajnu optimizaciju odgovora sistema, zasnovanu na primeni pristupa pokušaja-i-greške. Upotreba metodologije kvantifikovanja veze strukture analita sa osobinom od interesa (QSPR), odnosno, ESI signalom može da da doprinos razumevanju procesa jonizacije, utemeljen na fizičko-hemijskom značenju uvrštenih molekulskih deskriptora. Cilj rada bio je modelovanje ESI odgovora test supstanci – atipičnog antipsihotika aripiprazola i srodnih nečistoća primenom QSPR pristupa, radi sticanja uvida u faktore koji kontrolišu efikasnost jonizacije i sledstvene mogućnosti sistematičnog pospešivanja osetljivosti metode.

LC/ESI-MS analize izvedene su na hibridnom Dionex UltiMate 3000® LC-LTQ XL linearnom jon trap sistemu (Thermo Fisher Scientific), koristeći fenil-heksil kolonu (100 mm × 4,6 mm, 2,6 μm; Phenomenex). Promene površina pikova praćene su variranjem udela metanola (60–75%, v/v), pH vodene komponente mobilne faze (3,0–8,2), protoka mobilne faze (400–500 μl/min), napona raspršivanja (2,5–5,0 kV), temperature kapilare (200–400 °C), pritiska nebulizirajućeg gasa (12–52 AU) i pritiska desolvacionog gasa (3–21 AU) prema Box-Behnken dizajnu eksperimenata. Molekulski deskriptori izračunati su za sve supstance u odgovarajućoj jonizovanoj/nejonizovanoj formi primenom Dragon 6.0.7 softvera (Talete srl). QSPR modeli sagrađeni su tehnikom veštačkih neuronskih mreža i metodom potpornih vektora (RapidMiner Studio 6.5.002, RapidMiner, Inc.).

Prediktivna moć dobijenih modela procenjena je korišćenjem ukrštene validacije sa 10 odeljaka. Konstruisani modeli postigli su zadovoljavajuće performanse – niske vrednosti kvadratnog korena srednje vrednosti sume kvadrata greške i visoke vrednosti validacionog regresionog faktora, odnosno, koeficijenta determinacije.

Rezultati studije ukazali su na prikladnost korišćenog pristupa u proučavanju analitičkog problema. Računanje velikog broja deskriptora doprinelo je uspostavljanju sveobuhvatnijeg QSPR modela u odnosu na do sada razvijene. Ipak, shodno relativno malom broju ispitivanih struktura, predloženi mehanizmi jonizacije generalizovani su na nivo ispitivanog sistema.

QUANTITATIVE STRUCTURE – PROPERTY RELATIONSHIP MODELING OF ESI RESPONSE OF ARIPIPRAZOLE AND ITS IMPURITIES USING MACHINE LEARNING METHODS

**Iovana Krmar¹, Ljiljana Tolić², Tatjana Đurkić³, Ana Protić¹,
Nevena Maljurić¹, Mira Zečević¹, Biljana Otašević¹**

¹Department of Drug Analysis, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
²Innovation Center of the Faculty of Technology and Metallurgy, ³Department of
Environmental Engineering, University of Belgrade - Faculty of Technology and
Metallurgy (Serbia)

Electrospray ionization, ESI represents the most widespread ionization technique in LC-MS analysis of (moderately) polar analytes. Insufficiently elucidated mechanisms of ions' formation induce the time-consuming optimization of system's response. Quantitative Structure Property Relationship, QSPR study of ESI responsiveness may add to the understanding of the ionization process, based on physicochemical meaning of involved molecular descriptors. The aim was to model the ESI response of the aripiprazole and related impurities using QSPR approach, in order to optimize factors that control ionization efficiency.

LC/ESI-MS analysis were performed on the Dionex UltiMate 3000® LC-LTQ XL linear ion trap system (Thermo Fisher Scientific), using a Phenyl-Hexyl column (100 mm × 4.6 mm, 2.6 μm). The changes in peaks' areas were observed by varying the methanol content (60-75%, v/v), the pH of the aqueous component of mobile phase (3.0-8.2), the flow rate (400-500 μl/min), the spray voltage (2.5-5.0 kV), capillary temperature (200-400 °C), nebulizer gas pressure (12-52 AU) and desolvation gas pressure (3-21 AU) according to the Box-Behnken experimental design. Molecular descriptors were calculated for all substances in appropriate ionized/non-ionized form using the Dragon 6.0.7 (Talete srl). QSPR models were built using ANN and SVR (RapidMiner Studio 6.5.002, RapidMiner, Inc.).

The predictive power of the obtained models was estimated using a 10-fold cross-validation. Constructed models have achieved satisfactory performance in terms of low root mean square errors (RMSE) and the high values of the (cross-validated) coefficients of determination (R^2 and Q^2).

The results indicated the appropriateness of the utilized approach for studying the ESI ionization. Calculating a large number of descriptors has contributed to the establishment of more comprehensive QSPR models in comparison with the so far developed. According to the relatively small number of employed structures, generalization of proposed ionization mechanisms was precluded.