Farm Vestn 2020; 71: 1–104; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316

marec 2020, letnik 71

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1

60 LET FAKULTETE ZA FARMACIJO UNIVERZE V LJUBLJANI

Univerza *v Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*

UL 100 LET

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

Lek d. d.

Vrhunska znanost za zdravje

Vse, kar delamo, delamo za dobro ljudi.

Kakovost je temelj naše predanosti bolnikom in našega odnosa do zdravja.
Naše delovanje temelji na dolgoletnem znanju in izkušnjah, medsebojnem zaupanju, vključevanju in spoštovanju različnosti ter na najvišjih etičnih vrednotah.

Stalna vlaganja v raziskave, inovacije in napredek proizvodnje omogočajo, da doma in po svetu ponujamo visokokakovostna, varna ter cenovno dostopna zdravila. Z dolgoročno načrtovanim razvojem zagotavljamo pogoje za nova delovna mesta in izobraževanje ter napredovanje strokovnjakov v vrhunske znanstvenike.

Kot odgovoren delodajalec skrbimo za razvoj zaposlenih, odgovoren odnos z lokalnimi skupnostmi ter trajnostni razvoj okolja.

Lek je cenjen član Novartisa, vodilne svetovne družbe v farmacevtski industriji.

Najuglednejši delodajalec 2019 | Družini prijazno podjetje | Ambasador korporativne integritete

Smo Novartis. Soustvarjamo medicino.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija • www.lek.si

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 1 | marec 2020 | letnik 71

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČA UREDNICA:
Julijana Kristl

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Ilaš
Nina Pisk
Janez Toni

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 4.100 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) letos praznuje 60. obletnico prvega vpisa študentov v štiriletni študijski program farmacije, kar ponuja priložnost, da se ozremo v preteklost, skrbimo za sedanjost in mislimo na usmeritve, ki nam jih nakazuje prihodnost. UL FFA je vodilna visokošolska izobraževalno-raziskovalna ustanova za področja farmacije, klinične biokemije in laboratorijske medicine, toksikologije, industrijske farmacije in kozmetologije v Republiki Sloveniji. Značilnost vseh programov na UL FFA je velika interdisciplinarnost vsebin, kakovostno izvajanje in vpetost v nacionalno in mednarodno okolje. UL FFA na teh področjih izvaja usmerjevalno funkcijo proaktivno, svoj ugled, integriteto in razvoj pa gradi na odličnosti, učinkovitosti in etični drži učiteljev in študentov.

Pri pripravi številke Farmacevtskega vestnika, ki jo imate v rokah, smo se odločili, da izmed pomembnih dogodkov, ki so se zvrstili v šestih desetletjih, izluščimo tiste najpomembnejše za vas, spoštovani študentje in diplomanti Fakultete za farmacijo, ter za vas, kolegice in kolegi v stroki. Vsebina prinaša opis delovanja Fakultete in zaposlenih v izobraževalno-raziskovalnih skupinah. Široka paleta novosti, ki so jih naši učitelji in raziskovalci bodisi osvojili ali pa razvili sami, predstavlja pomembno osnovo, brez katere Fakulteta ne bi mogla biti in ostati prepoznavna v evropskem in svetovnem akademskem prostoru. Znanstveno-raziskovalno delo, uspehi in vizije posameznih kateder so predstavljeni v obliki preglednih znanstvenih člankov, v katerih so navedeni njihovi pomembni dosežki in predstavljajo doprinos k izobraževalni, raziskovalni, tehnološki in gospodarski prepoznavnosti Fakultete.

Kaj ta svet pričakuje od farmacevtske stroke danes in v prihodnosti? Soočeni smo s staranjem populacije in posledično večanjem kroničnih obolenj, redkimi boleznimi, multirezistentnimi bakterijskimi sevi in novimi virusnimi okužbami, kar trenutno lebdi nad vsem. Ključ do rešitev so inovativne ideje in povezovanje med različnimi deležniki, znotraj in zunaj UL FFA. Predvsem pa vse skupaj temelji na ljudeh, ki imamo vizijo in močno željo, da jo uresničujemo, ter seveda sposobnost, da za to navdušimo tudi druge. Zaradi takšnih ljudi je nastala Fakulteta za farmacijo, zaradi njih je takšna, kot jo poznate danes, zaradi novih generacij takšnih ljudi pa je tudi na odlični poti v prihodnost. Ponosni smo na prehojeno pot in rezultate, ki nas zavezujejo, da bomo še naprej združeno delovali za slovensko farmacijo, njene uspehe in razpoznavnost doma in v tujini.

Ad multos annos! Vivat, crescat, floreat!

Prof. dr. Julijana Kristl, gostujoča urednica

Prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik

VSEBINA / CONTENT

O FAKULTETI ZA FARMACIJO

3 Predgovor dekanje Fakultete za farmacijo

6 O Fakulteti za farmacijo: Ljudje oblikujemo ustanovo

21 Vzpostavljanje evropskega modela izobraževanja na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani

28 Drugi o Fakulteti za farmacijo

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI KATEDER FAKULTETE ZA FARMACIJO

35 Marija Bogataj, Tjaša Felicijan, Iztok Grabnar, Mojca Kerec Kos, Tomaž Vovk, Jurij Trontelj, Simon Žakelj, Albin Kristl
Ali lahko z modeli napovemo usodo zdravila v telesu in optimiramo zdravljenje?
Can models predict the drug performance in vivo and optimise pharmacotherapy?

45 Mojca Lunder, Anja Pišlar, Borut Štrukelj, Urša Pečar Fonović, Tomaž Bratkovič
Sodobna farmacevtska biologija: od tradicije do inovativnih terapij
Modern pharmaceutical biology: traditional to innovative therapies

55 Aleš Obreza, Danijel Kikelj, Stanislav Gobec
Ali lahko z novimi protimikrobnimi učinkovinami zmagamo v boju z bakterijami?
Can we win the fight with bacteria using new antimicrobial compounds?

63 Julijana Kristl, Špela Zupančič, Rok Dreu, Odon Planinšek, Alenka Zvonar Pobirk, Ilija German Ilić, Pegi Ahlin Grabnar, Mirjam Gosenca Matjaž, Petra Kocbek, Stane Srčič, Mirjana Gašperlin
Z razvojem sodobnih tehnologij in naprednih dostavnih sistemov do učinkovitejšega zdravljenja
Development of innovative technologies and advanced drug delivery systems for more efficient therapy

73 Janja Marc, Irena Mlinarič Raščan, Borut Božič, Matjaž Jeras, Janja Zupan, Barbara Ostanek, Alenka Šmid, Dunja Urbančič, Nika Marija Lovšin, Klemen Čamernik, Jasna Omersel, Nataša Karas Kuželički
Personalizirani pristopi v klinični biokemiji in laboratorijski medicini: včeraj, danes, jutri
Personalised approaches in clinical biochemistry in laboratory medicine: Past, present and future

85 Nanča Čebron Lipovec, Lea Knez, Špela Žerovnik, Ana Kodrič, Janja Jazbar, Urška Nabergoj Makovec, Nejc Horvat, Igor Locatelli, Mitja Kos
Izzivi na poti zdravila od prihoda na trg do varnega in učinkovitega zdravljenja pacienta
Challenges on the medication pathway from market launch to the safe and effective patient treatment

FAKULTETA ZA FARMACIJO SO TUDI

93 Tajništvo

95 Inštitut

99 Študenti

PREDGOVOR DEKANJE FAKULTETE ZA FARMACIJO

Spoštovani,

obeležujemo častitljiva jubileja, 100 let od ustanovitve Univerze v Ljubljani in 60 let popolnega študija farmacije na Univerzi v Ljubljani. Z velikim veseljem smo sprejeli povabilo uredniškega odbora, da Fakulteto za farmacijo predstavimo v Farmacevtskem vestniku. Informacija o razvoju in uspehih fakultete bo tako dosegla vse člane Slovenskega farmacevtskega društva, diplomante Fakultete za farmacijo ter širšo strokovno in laično skupnost. S tem izkazujemo povezanost stroke.

Ustanovitev Univerze v Ljubljani in poučevanje v slovenskem jeziku sta bila ključna mejnika v razvoju slovenskega naroda, ki je z vzgojo intelektualcev pridobival na samozavesti in samobitnosti ter dozoreval za lastno državo. Univerza v Ljubljani je imela pet ustanovnih članic – Filozofsko, Medicinsko, Pravno, Tehniško in Teološko fakulteto, ki so se raziskovalno in strokovno krepile in vzpostavile pogoje za razvoj novih fakultet in študijskih programov. Aktivnosti za vzpostavitev študija farmacije segajo v leto 1946, ko so strokovnjaki, zbrani v okviru Slovenskega farmacevtskega društva, izkazovali potrebe po izobraževanju farmacevtov. V tem obdobju so izvajali študij naravoslovja in farmacije delno na Univerzi v Ljubljani in delno na Univerzi v Zagrebu. Celovit osemsemestrski študij farmacije so pričeli izvajati v študijskem letu 1960/61 v okviru enote za področje farmacije v sestavi Univerze in kasneje Fakultete za naravoslovje in tehnologijo. Vzpostavitev študija farmacije predstavlja temeljni kamen Fakultete za farmacijo, ki je postala samostojna članica Univerze v Ljubljani leta 1995 z Odlokom o preoblikovanju Univerze v Ljubljani.

Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) je sledila znanstvenim trendom in s posodabljanjem in razvijanjem študijskih programov odgovarjala na potrebe stroke in družbe. Z odprtostjo za sodelovanje in interdisciplinarnimi pristopi je razvijala nove študijske programe. Področje klinične biokemije se je razvijalo najprej znotraj študija farmacije, nato se je oblikoval višješolski in pozneje visokošolski program ter se preoblikoval v dvostopenjski program laboratorijske biomedicine. V istem obdobju sta se razvila tudi magistrski program industrijske farmacije in dodiplomski program kozmetologije. Tekom let se je UL FFA razvila v vrhunsko znanstveno inštitucijo, kar daje podlago za izvajanje doktorskih študijskih programov na področjih farmacije, klinične biokemije in toksikologije. Poleg skrbi za dodiplomski in podiplomski študij skrbimo za vseživljenjsko izobraževanje, ki ga izvajamo v sodelovanju s področnimi društvi, zbornicami in združenji.

V 60 letih delovanja je UL FFA podelila več kot 6000 diplomskih, magistrskih in doktorskih listin, oblikovala prepoznavne snovalce idej in nosilce razvoja, počastila in obeležila izjemne dosežke stanovskih kolegov, študentov in poslovnih partnerjev. Šest tisoč formalno ali neformalno povezanih diplomantov soustvarja družbeni položaj poklica in stroke kakor tudi podobo Fakultete.

UL FFA živi vizijo povezljivosti, mednarodne razsežnosti in vpetosti v razvoj in dobrobit sočloveka. S predanostjo uspehi ne izostanejo. Znanstvenih in strokovnih uspehov si ne predstavljamo brez interdisciplinarnih povezav, ki prepletajo stroke, inštitucije in ljudi, ter presegajo nacionalne in regionalne meje. Tak pristop se zrcali v naših znanstvenih dosežkih, v svetovnem merilu se namreč UL FFA uvršča med dvesto najboljših fakultet za farmacijo. V zadnjem desetletju smo uspešno izvedli številne raziskovalne projekte, več evropskih projektov, smo tudi partnerji projekta v okviru iniciative za inovativna zdravila – imi2. Pridobili smo financiranje velike raziskovalne opreme. Nadalje izvajamo in koordiniramo skupne evropske doktorske projekte. Smo nosilec nacionalnega centra za translacijske raziskave.

UL FFA povezuje v trikotniku znanja razvojni, inovativni in izobraževalni vidik. Kot družbeno odgovorna visokošolska ustanova skrbi za razvoj kritično mislečih diplomantov, sposobnih soočanja z izzivi prihodnosti, in skrbi za prenos in

uporabo novih znanstvenih spoznanj in znanj. Farmacevtska industrija in globalni partnerji prepoznavajo slovenske kadre kot inovativne, visoko usposobljene in kakovostne, kar je rezultat dobrega izobraževalnega sistema, povezovanja akademske in gospodarske sfere v obliki skupnih projektov in vključevanjem strokovnjakov s prakse v izobraževalni proces. UL FFA skrbi za razvoj farmacevtskih znanj in kompetenc, kar omogoča razvoj vrhunskih storitev na področju farmacije, in skrbi za paciente.

Pri svojem delovanju sloni UL FFA na intenzivnem nacionalnem in mednarodnem sodelovanju s partnerskimi organizacijami iz akademske, javne in gospodarske sfere. S krepitvijo sodelovanja in oblikovanja skupnih strategij želimo doseči boljši in hitrejši pretok in izmenjavo znanj, novih dognanj in prenos oziroma translacijo iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev v industrijsko okolje oziroma zdravstvene zavode. Partnerstvo na osi življenjskega cikla zdravila integrira bazične in klinične raziskovalce, strokovnjake v proizvodnji in zakonodaji ter zdravstvene delavce v farmacevtski in zdravstveni oskrbi.

UL FFA je križišče številnih mladih karier. Vsako leto gostimo več kot 100 tujih študentov in podobno število naših študentov študira na različnih evropskih fakultetah. Izvajamo številna mednarodna izobraževanja. Naši diplomanti so uveljavljeni raziskovalci in profesorji na univerzah v Singapurju, Kaliforniji, Nemčiji in so uspešni strokovnjaki v svetovnih farmacevtskih družbah v Nemčiji, Švici in ZDA.

V svojih mednarodnih ambicijah nikakor ne zanemarjamo skrbi za slovensko družbo in jezik. Naši učitelji so gonilna sila pri oblikovanju Slovenskega farmacevtskega terminološkega slovarja. Skrbimo tudi za prepoznavnost fakultete in gojimo navdušenje za študije na Fakulteti za farmacijo. Vrata fakultete odpiramo zainteresirani javnosti in mladim.
Prostori, v katerih fakulteta deluje, ne omogočajo adekvatnega razvoja niti dolgoročno ohranitve vodilnega položaja v stroki. Smo del zelo konkurenčnega področja, zato morajo biti naši načrti za razvoj ambiciozni. UL FFA pristopa k projektu novogradnje z jasno vizijo razvoja v sodobno mednarodno uveljavljeno izobraževalno in raziskovalno ustanovo, ki bo neprecenljivo doprinesla k dobrobiti na področju zdravja, visokošolskega izobraževanja in gospodarske uspešnosti. Izboljšani pogoji za raziskovalno in izobraževalno delo bodo izvrstna osnova za razvoj kadrov, najboljših strokovnjakov, snovalcev idej in nosilcev razvoja na področjih farmacije, laboratorijske medicine in kozmetologije. Z optimizmom soobliku jemo novo univerzitetno središče Brdo.

Želim, da delimo ponos z uspehi Fakultete, ki že 60 let predano in vztrajno skrbi za razvoj stroke in ljudi, ustanove, s katero in preko katere lahko ohranjamo in izboljšujemo pomembno vrednoto – zdravje ljudi.

Ob tej priložnosti se zahvaljujem vsem, ki ste soustvarjali Fakulteto za farmacijo in predano in vztrajno skrbeli za razvoj stroke. Zahvaljujem se tudi vsem, ki danes z entuziazmom gradite v evropskem prostoru uveljavljeno izobraževalno in raziskovalno ustanovo na področju farmacije, klinične biokemije, toksikologije in kozmetologije.

Čestitam vsem, ki čutite to kot naš skupni jubilej.

Prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan

STARA TEHNIKA

PREDSTAVITEV FAKULTETE ZA FARMACIJO: LJUDJE OBLIKUJEMO USTANOVO

AVTORJI / AUTHORS:
Prof dr. Irena Mlinarič-Raščan, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.
Prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.
Izr. prof. Rok Dreu, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

POVZETEK

Poslanstvo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani je kakovostno izobraževanje, raziskovalna odličnost in vpetost v stroko. Skrbimo za razvoj kritično mislečih diplomantov, sposobnih soočenj z izzivi stroke v sedanjosti in prihodnosti. Svoj doprinos družbi dolgoročno zagotavljamo v sodelovanju s strateškimi partnerji iz zdravstvenih zavodov, gospodarstva, regulatornih organov ter oblikovalcev in izvrševalcev politik izobraževanja in zdravstvene dejavnosti. Sledimo poslanstvu vzgoje, usposabljanja in izobraževanja strokovnjakov v skrbi za paciente in njihovo zdravje kot tudi strokovnjakov za delo v regionalnem in globalnem tekmovalnem okolju na področju farmacije, farmacevtske industrije, klinične kemije in laboratorijske biomedicine ter kozmetologije.

ABSTRACT

The Faculty of Pharmacy of the University of Ljubljana mission is to assure excellent education and research, as well as professional engagements. The Faculty fosters training of critically minded graduates capable of confronting current and future challenges. Societal impact is sought in collaborations with strategic partners from the fields of health institutions, regulatory agencies and education and research-related policy makers. The Faculty is committed to training and educating professionals responsive to the medication and health needs of the patient's, as well as of leaders for regional and global competitive environments in the fields of pharmacy, pharmaceutical industry, clinical and laboratory biomedicine and cosmetology.

1 UVOD

Vizija Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) je nadgrajevati pred 60 leti postavljene temelje izobraževanja, raziskovanja in strokovnega dela. Spoštljivo zremo na pot, ki so jo snovalci študija farmacije in pozneje Fakultete za farmacijo prehodili, da lahko mi danes ustvarjamo svoje kariere ter odgovorno opravljamo poslanstvo v dobrobit družbe. Na Fakulteti vzgajamo odgovornost do snovalcev idej in nosilcev razvoja, zato je ena izmed naših prioritetnih nalog podpora vsestranskemu strokovnemu razvoju in osebnostni rasti sodelavcev v vseh treh segmentih visokošolskega delovanja, in sicer v pedagoškem, znanstvenem in strokovnem. Zavedamo se, da je Fakulteta uspešna toliko, kot so uspešni njeni zaposleni, zato s ponosom spremljamo njihove dosežke. Pedagogi in raziskovalci so prejemniki Zlatih plaket UL in zaslužnih profesur ter nacionalnih Zoisovih nagrad za življenjsko delo, Zoisovih priznanj, Puchovega priznanja, Minařikovih odličij in Minařikovih priznanj ter številnih drugih priznanj. Posebej smo ponosni, da sta postala člana Evropske akademije znanosti in umetnosti dva naša visokošolska učitelja: prof. dr. Janko Kos leta 2016 in prof. dr. Stanislav Gobec leta 2019. Prof. dr. Stanku Srčiču je Univerza v Szegedu na Madžarskem leta 2016 podelila častni doktorat za njegovo dolgoletno pedagoško in raziskovalno sodelovanje z UL FFA.

S ponosom zremo na dosežke prof. dr. Julijane Kristl, prorektorice Univerze v Ljubljani. V mandatu rektorice prof. dr.

Preglednica 1. Vodenje UL FFA in organizacijskih enot njenih predhodnic. NF: Naravoslovna fakulteta, FNT: Fakulteta za naravoslovje in tehnologijo, PED: Prodekan za študijsko področje, MED: Prodekan za mednarodno sodelovanje, RR: Prodekan za znanstveno-raziskovalno področje.

Mandat	Naziv	Ime in primek vodje
1959–1960	Upravnik Odseka za farmacijo, NF	prof. dr. Ljubo Knop
1960–1962	Predstojnik Odseka za farmacija, NF	doc. dr. Miha Tišler
1962–1964	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	višji predavatelj Pavle Bohinc
1964–1966	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	višji predavatelj Dušan Karba
1966–1967	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	višji predavatelj Pavle Bohinc
1967–1969	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	višji predavatelj Dušan Karba
1969–1971	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	doc. dr. Franc Kozjek
1971–1973	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	doc. dr. Aleš Krbavčič
1973–1975	Predstojnik Odseka za farmacijo, NF	izr. prof. dr. Dušan Karba
1975–1977	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	izr. prof. dr. Franc Kozjek
1977–1979	Predstojnica VTOZD Farmacija, FNT	izr. prof. dr. Jelka Šmid Korbar
1979–1981	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	izr. prof. dr. Aleš Krbavčič
1981–1983	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	doc. dr. Slavko Pečar
1983–1985	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	prof. dr. Franc Kozjek
1985–1987	Predstojnica VTOZD Farmacija, FNT	prof. dr. Jelka Šmid Korbar
1987–1989	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	prof. dr. Aleš Krbavčič
1989–1991	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	doc. dr. Stanko Srčič
1991–1995	Predstojnik VTOZD Farmacija, FNT	izr. prof. dr. Aleš Mrhar

Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani		
1995 (do 1. 10.)	v. d. dekana UL FFA prodekanja PED prodekan RR	prof. dr. Aleš Mrhar prof. dr. Julijana Kristl prof. dr. Uroš Urleb
1995–1999	dekan prodekan PED prodekan RR	prof. dr. Slavko Pečar prof. dr. Stanko Srčič prof. dr. Albin Kristl
1999–2001–2003	dekanja prodekan PED prodekan RR	prof. dr. Julijana Kristl prof. dr. Danijel Kikelj prof. dr. Borut Štrukelj
2003–2005	dekan prodekanja PED prodekan RR	prof. dr. Borut Štrukelj prof. dr. Mirjana Gašperlin prof. dr. Albin Kristl
2005–2007	dekan prodekanja PED prodekan RR	prof. dr. Albin Kristl prof. dr. Mirjana Gašperlin prof. dr. Stanislav Gobec
2007–2009–2011	dekan prodekan PED prodekan RR	prof. dr. Stanislav Gobec prof. dr. Borut Božič prof. dr. Janko Kos
2011–2013–2015–2017	dekan prodekan PED prodekanja RR prodekanja MED (2011 do 5. 2015) prodekan (od 10. 2016)	prof. dr. Borut Božič prof. Aleš Obreza prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan prof. dr. Saša Baumgartner izr. prof. dr. Iztok Grabnar
2017–	dekanja prodekan PED prodekan RR prodekan MED (do 2019) prodekanja MED (od 2019)	prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan prof. dr. Marko Anderluh izr. prof. dr. Rok Dreu izr. prof. dr. Iztok Grabnar izr. prof. dr. Mojca Lunder

Preglednica 2. Število zaposlenih na UL FFA.

	2000	2010	2020
Univerzitetni učitelji	16	34	41
Asistenti + predavatelji	10	31	32
Raziskovalci	-	11	36
Dopolnilno zaposleni (univerzitetni učitelji, asistenti in raziskovalci)	3	7	10
Mladi raziskovalci	22	29	21
Tehnični sodelavci	11	16	16
Strokovno-administrativni in tehnični delavci	12	17	20

Andreje Kocijančič (2005–2009) je bila zadolžena za izobraževalno dejavnost, prenovo programov v skladu z bolonjsko deklaracijo in informacijsko infrastrukturo. Delo prorektorice je nadaljevala v mandatu rektorja prof. dr. Radovana Stanislava Pejovnika (2009–2013). Prenova študijskih programov in njihova uvedba v študijski proces sta bili glavni zaključeni aktivnosti, kar se odraža v mednarodno primerljivih in prepoznavnih študijskih programih UL. To je tudi osnova za primerljivost z evropskimi univerzami in temelj izmenjave študentov in učiteljev ter priznavanja diplomskih listin.

Ponosno spremljamo uspešno pot prof. dr. Boruta Božiča, ki je bil izvoljen za predsednika upravnega odbora UL v letu 2017. Odtlej uspešno vodi in koordinira procese, ki so v pristojnosti upravnega odbora, med njimi tudi oblikovanje meril za notranje razporejanje proračunskih sredstev za študijsko dejavnost in skupne naloge UL. Mnogo usklajevanj in pogovorov z vodstvi članic predstavlja sicer dolgotrajno in naporno delo, vendar je to hkrati pomemben vložek tudi za povečevanje medsebojnega razumevanja med članicami, sožitja in doseganja višje stopnje povezanosti znotraj UL v tekočem mandatu (2017–).

Dosežki so plod ustvarjalnega in predanega dela posameznikov, ki pa lahko svojo izjemnost uresničijo le v inovativnem okolju in v interakciji s sodelavci in kolegi. Uspehi posameznika so tako uspehi celotne Fakultete. Vodenje Fakultete je ključni dejavnik njenega razvoja in vodstva fakultete so iz mandata v mandat prenašala pomen kakovostnega izobraževanja, odzivnosti na potrebe stroke in družbe ter temeljitega znanstvenega dela. Za njihov predan doprinos jim izrekamo posebno zahvalo (preglednica 1).

Z večanjem obsega dela se je na Fakulteti širil tudi obseg zaposlenih (preglednica 2). Ne glede na stalno rast Fakultete, tako števila zaposlenih kot števila študentov, so preteklo desetletje v veliki meri zaznamovali ukrepi za zmanjševanje javnih financ v letu 2012. Veliko energije in časa smo vložili v iskanje razumnih možnosti za zmanjševanje stroškov ob hkratnih poskusih in željah, da se kakovost dela ne bi zmanjšala pod še sprejemljivo mero in da se kadrovska baza ne bi zožila do kritične meje, ko za izhod iz krize enostavno ne bi imeli zagona. V kriznih časih so pomembne strateške odločitve, pomemben pa je tudi manevrski prostor, ki ga je bilo v letih 2012–2017 premalo, in zagotovo so posledice premajhnih vlaganj v znanost vidne, in sicer v preveliki stopnji amortizirane opreme, v skromnih delovnih razmerah in predvsem v zmanjšanju obsega podiplomskega študija.

Ne glede na zaostrene pogoje, v katerih smo delovali z zmanjšano ekipo, smo leta 2013 izvedli prvo institucionalno evalvacijo, ki jo je izvedla nemška agencija ASIIN. Za uspešno evalvacijo je bila ključna vključitev celotnega kolektiva Fakultete. Aktivno so pristopili tudi študenti, diplomanti in partnerji Fakultete ter delodajalci naših diplomantov. Dosegli smo učvrstitev zavedanja statusa Fakultete glede organizacije, kadrovskega potenciala in procesov ter identificirali izzive in priložnosti, s katerimi smo se in se še naprej soočamo. Ponosni smo na poročilo zunanje evalvacije, ki zaključuje, da je imela Fakulteta razvojno usmerjeno vodstvo in zadostno kritično maso kakovostnih delavcev ter zavzete študente, kar je bilo zagotovilo za kakovostno delo ustanove in izpolnjevanje poslanstva. Zaznane pomanjkljivosti predvsem na področju kadrovskega razvoja smo naslavljali v programih dela nadaljnjih let in implementirali večjo mednarodno mobilnost pedagoških in strokovnih sodelavcev. V preteklem desetletju smo prav tako uspešno opravili reakreditacijske postopke na Nacionalni agenciji za kakovost v visokem šolstvu, ki so pokazali, da izvajamo študijske programe korektno in odlično. Tudi na tem področju smo zaznane pomanjkljivosti naslavljali in intenzivneje skrbeli za izmenjavo izkušenj v pedagoškem procesu v obliki pedagoških konferenc ter skrbeli za pedagoška izpopolnjevanja sodelavcev.

Fakulteta predstavlja neločljiv preplet študentov in zaposlenih. Ob zagotavljanju kakovostnega pedagoškega dela podpiramo tudi obštudijske dejavnosti študentov, odlično sodelujemo s Študentskim svetom in Društvom študentov farmacije, Študentsko sekcijo Slovenskega farmacevtskega društva in Študentsko organizacijo. Plod sodelovanja so sinergije na področjih mednarodnih aktivnosti, izboljšanja

študijskih procesov in raziskovalnega dela. Študenti s svojimi številnimi aktivnostmi, kot so javne kampanje in simpoziji za študente, pomembno prispevajo k večji prepoznavnosti Fakultete ter k dobrobiti družbe.

Pripadnost Fakulteti želimo ohranjati tudi s povezovanjem bivših diplomatov v okviru aktivnosti Alumni kluba. Alumni Fakultete predstavljajo vez med Fakulteto in stroko in so hkrati naši ambasadorji in sodelavci. Vez sodelovanja so tudi vseživljenjska izobraževanja, kjer so alumni bodisi predavatelji ali slušatelji. Z vzpostavitvijo kluba želimo omogočiti čim bolj intenzivne stike med pedagogi, raziskovalci in strokovnjaki in tudi na ta način doprinesti k razvoju mladih strokovnjakov, ki bodo snovalci družbenih sprememb ter snovalci napredka stroke.

Živimo in delujemo v času interdisciplinarnih in transdisciplinarnih pristopov, zato gojimo številne partnerske povezave v Sloveniji in v tujini. Cenimo vsa partnerstva, med nepogrešljiva pa zagotovo spadajo lekarne in bolnišnice, zbornice, resorni ministrstvi in agencije, partnerske fakultete, raziskovalni inštituti, ter farmacevtska industrija in veledrogerije. Svoje poslanstvo opravljamo v tesnem sodelovanju s partnerskimi inštitucijami širom po Evropi. V sodelovanju s partnerji ustvarjamo dodano vrednost na področju zagotavljanja izboljšanih zdravstvenih storitev, za dvig kakovosti zdravja in življenja čim večjega števila pacientov. Priznanje gre vsem generacijam farmacevtov, ki so niti sodelovanja marljivo tkali in jih uspešno stkali v vrhunske storitve na področju farmacije in skrbi za paciente.

Fakulteta ceni dolgoletno vzajemno sodelovanje z javnimi lekarniškimi zavodi in zasebnimi lekarnami, bolnišnicami in drugimi zavodi, kar se odraža v razvoju farmacevtskih znanj in kompetenc magistrov farmacije. Sodelujemo na področju izobraževalne dejavnosti tako pri izvajanju visokošolskega izobraževanja kot tudi skrbi za razvoj strokovne dejavnosti s področja zdravja in zdravstvenih storitev v okviru lekarniške dejavnosti. Povezanost vzajemno krepimo tudi z vseživljenjskim izobraževanjem v dobrobit strokovne odličnosti.

Učinkovito povezovanje med akademsko in gospodarsko sfero se začne pri naprednih študijskih programih, ki upoštevajo potrebe gospodarstva, da bi pridobili čim več znanja o realnih razmerah na trgu, o pomenu samoiniciativnosti, inovativnosti in podjetniške miselnosti. Povezovanje nosilcev znanja in inovativnosti v gospodarski in akademski sferi je generiralo uspešne skupne projekte, katerih namen je izboljševanje znanja na področju zdravstva in znanosti in so ključ za večjo vidnost in prebojnost slovenskih inovacij.

2 PEDAGOŠKA DEJAVNOST

Osnovno poslanstvo Fakultete je nuditi na znanstvenih osnovah temelječe izobraževalne programe. Pedagoški proces je vsakodnevni izziv, je kot kompleksna enačba z mnogo neznankami, ki jo sestavljajo nova znanja in spoznanja, spremenljive potrebe stroke in družbe na eni ter študenta in pedagoga na drugi strani. Pa vendar nismo na nasprotnih bregovih, temveč skupno in v harmoniji skrbimo za odličnost izobraževanja in tako za dolgoročno dobrobit farmacevtske in njej sorodnih strok. Zavedamo se, da so magistri farmacije, inženirji in magistri laboratorijske biomedicine, magistri industrijske farmacije in diplomirani kozmetologi v Sloveniji odlični predvsem zaradi bogatega strokovnega znanja, steber tega pa je ravno Fakulteta.

Študijski proces redno spremljamo, posodabljamo in odgovarjamo na izzive stroke. Vsako leto izvajamo samoevalvacije vseh študijskih programov in načrtujemo potrebne spremembe in prilagajanja. V prejšnjem desetletju smo izvajali v luči bolonjske reforme preoblikovane programe, hkrati pa zaključevali stare študijske programe. Soočali smo se s hkratnim izvajanjem nekaterih predmetov za dve generaciji študentov, iskanjem prostorov za predavanja večjih ali združenih letnikov. V tem desetletju smo dobili prve magistre programov Industrijske farmacije in Laboratorijske biomedicine, zaznamujemo pa tudi začetek izvajanja univerzitetnega študijskega programa Kozmetologija in prve diplomante tega programa. Razvoj študijskih programov in število diplomatov posameznih smeri je v preglednici 3.

Temeljni kamen Fakultete je vsekakor študij farmacije. V letih 1945–1948 je bil mogoč vpis prvih dveh letnikov študija farmacije v Ljubljani z možnostjo nadaljevanja v Zagrebu ali Beogradu. S študijskim letom 1948/49 so študij farmacije v Ljubljani ukinili, nato so v študijskem letu 1955/56 znova uvedli prva dva letnika (4 semestri), ki sta omogočala nadaljevanje študija predvsem na Farmacevtski fakulteti v Zagrebu. Leta 1960 so uvedli popoln študij farmacije (osem semestrov). Prva predavatelja strokovnih predmetov sta bila Pavle Bohinc in Dušan Karba. Bežen pogled na učni načrt študija farmacije iz leta 1960/61 nam pričara dinamičnost stroke in pedagoškega procesa. Vsebine tedanjega programa odražajo željo in vizionarsko modrost tedanjega vodstva, da bi z interdisciplinarno raznolikim študijem zadostili potrebam ne le tedanjih lekarn, temveč tudi hitro razvijajoče se farmacevtske industrije v Sloveniji. Težko si predstavljamo, kako so z le petimi pedagogi s področja farmacije

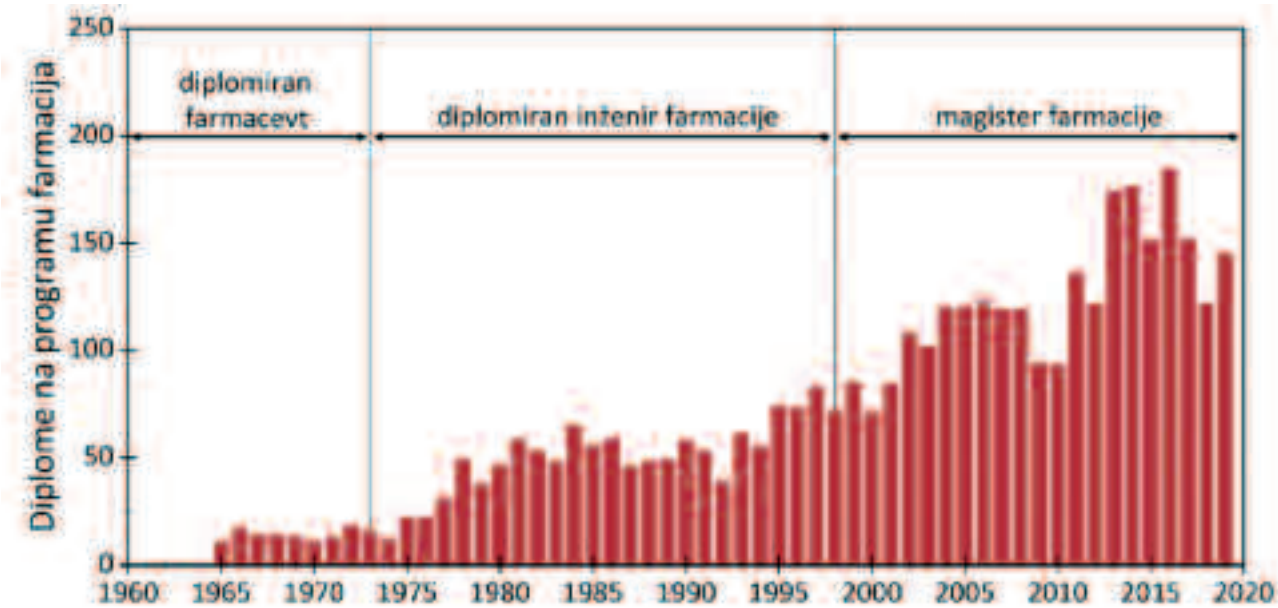
Preglednica 3. Kronološki pregled študijskih programov.

Študijski program	Trajanje študija	Obdobje izvajanja	Naziv	Št. diplomskih listin
Študijski programi FARMACIJA				
Visokošolski študij farmacije	8 semestrov	1960–1990	dipl. farm.	154
			od l. 1973 dipl. inž. farm.	1199
Univerzitetni študijski program farmacije	9 semestrov	1991–2003	dipl. inž. farm.	1219
			od l. 1998 mag. farm.	
Univerzitetni študijski program farmacije	10 semestrov	2004–2007	mag. farm.	616
Enoviti magistrski študijski program Farmacija	10 semestrov	2008–	mag. farm.	809
Študijski program LABORATORIJSKA BIOMEDICINA				
Višješolski študij farmacije z laboratorijsko, medicinsko in biokemijsko usmeritvijo (študij ob delu)	4 semestr	1977–1988	inž. farm.	141
Višješolski študij farmacije smer medicinska biokemija (študij ob delu)	4 semestre	1992–1994	inž. farm.	84
Visokošolski strokovni študijski program Laboratorijska biomedicina	6 semestrov	1995–2007	dipl. inž. lab. biomed.	438
Univerzitetni študijski program Laboratorijska biomedicina	6 semestrov	2008–	dipl. inž. lab. biomed.	325
Študijski program KOZMETOLOGIJA				
Univerzitetni študijski program Kozmetologija	6 semestrov	2010–	dipl. kozm.	187
Magistrski študijski program druge stopnje				
Magistrski študijski program Laboratorijska biomedicina	4 semestre	2009–	mag. lab. biomed.	215
Magistrski študijski program Industrijska farmacija	4 semestre	2008–	mag. ind. farm.	162
Magistrski in doktorski podiplomski študijski program				
Magistrski študij farmacije	4 semestre	1970–1998	mag. farm. znanosti / mag. znanosti	184
Doktorski študij farmacevtskih znanosti	8 semestrov	1970–1998	dr. farm. znanosti	39
Univerzitetni znanstveni podiplomski študij biomedicine	4 semestre	1999–2006	mag. znanosti	65
Univerzitetni znanstveni podiplomski študij biomedicine	8 semestrov	1999–2006	dr. znanosti	60
Interdisciplinarni doktorski študijski program Biomedicina	6 semestrov	2007–2018	dr. znanosti	225
	8 semestrov	2019–		

**Trenutno akreditirani študijski programi.* *Št. diplomskih listin do 31. 12. 2019.*

v kletnih prostorih tedanje realke na Vegovi ulici nastajali zametki današnje Fakultete za farmacijo, ki marca 2020 šteje več kot 180 zaposlenih. Sodelavci Odseka za farmacijo Naravoslovne fakultete, kasneje VTOZD in VTO Farmacija (v okviru Univerze v Ljubljani, Fakultete za naravoslovje in tehnologijo) so izvajali visokošolski študij farmacije kot štiriletni študij do študijskega leta 1990/91. Po tem datumu so temeljne vsebinske spremembe botrovale akreditaciji in izvajanju devetsemestrskega univerzitetnega študija farmacije, obogatenega z izbirnimi vsebinami, ki jih je narekoval intenziven tempo rasti stroke. Leta 2002, ko je Republika Slovenija dobila vabilo za pridružitev Evropski uniji, je bil osrednji dogodek za Fakulteto obisk in poročilo Evropske izvedenske skupine o našem študiju farmacije. Ugotovili so, da program našega študija povsem ustreza smernici 85/432/EEC za regulirani poklic farmacevta ter pohvalili raven študija in stroke v Republiki Sloveniji. Takrat šestmesečno praktično usposabljanje je postalo obvezno za vse diplomante, kar smo harmonizirali v novo akreditiranem programu petletnega univerzitetnega študija farmacije leta 2004. To je bil pogoj za neposredno priznavanje poklicne kvalifikacije reguliranega poklica farmacevt in s tem eden od pristopnih pogojev Republike Slovenije na področju izobraževanja za vstop v Evropsko skupnost. Zadnja velika sprememba in prenova študijskega programa je sledila nedolgo zatem, saj smo v študijskem letu 2007 v skladu z direktivo EU (št.: 2005/36/ES) akreditirali posodobljen, bolonjsko strukturiran in mednarodno primerljiv enovit magistrski študijski program farmacije (EM FAR). V študijskem letu 2008/09 se je prva generacija petletnega študija vpisala v 5. letnik in se soočila z novostjo – s praktičnim usposabljanjem v lekarnah. Sprva so se velika razpršenost učnih zavodov (lekarn) zunaj mesta študija, njihove omejene zmogljivosti in popolnoma neurejeno financiranje dodatnega semestra kazali kot izrazita težava. Sodelavci Fakultete so vložili veliko naporov v pripravo organizacijske strukture v slovenski lekarniški mreži in v izobraževanje magistrov farmacije za mentorje praktičnega usposabljanja, da sedanje generacije študentov lahko kakovostno in brez motenj opravljajo praktično usposabljanje ter po opravljenem zagovoru magistrske naloge, ki vključuje tudi strokovni izpit, stopajo v strokovno življenje oboroženi s širokim teoretičnim znanjem in praktičnimi izkušnjami.

Odločitev Fakultete, da vztraja na enovitem študiju ob bogatenju z alternativnimi in izbirnimi vsebinami, se vsakodnevno potrjuje kot pravilna izbira. Program z ustrezno zastopanostjo farmacevtskih, naravoslovnih, medicinskih in drugih vsebin usposobi študenta za izvajanje strokovnih del in nalog kjerkoli na farmacevtskem področju in daje hkrati osnovo za nadaljevanje študija na doktorski stopnji, odprt pa je za vseživljenjsko strokovno usposabljanje. Ta vsestranskost naših magistrov farmacije je njihova komparativna prednost ne le v naši državi, temveč tudi širom Evropske unije. Ponosni smo namreč, da se naši magistri



Slika 1: Število diplomiranih farmacevtov, diplomiranih inženirjev farmacije in magistrov farmacije na Fakulteti za farmacijo od leta 1960 do danes.

spopadajo z najvišjimi izzivi farmacevtske stroke in jih uspešno rešujejo. Da delamo prav, nam potrjujeta stroka in iskanost magistrov farmacije na trgu delovne sile. Tako kljub konstantnemu naraščanju števila magistrov farmacije od leta 1965 (slika 1) vodstvo fakultete opaža, da komajda zadostimo potrebam trga dela po novih kadrih. Zato smo kot enega od zadnjih ukrepov za študijsko leto 2019/20 ponovno razpisali 165 vpisnih mest za 1. letnik EM FAR.

Poleg študijskega programa EM FAR na Fakulteti izvajamo dva univerzitetna programa prve stopnje in dva magistrska študijska programa:

- univerzitetni študijski program Laboratorijska biomedicina (S1 LBM),
- univerzitetni študijski program Kozmetologija (S1 KOZ),
- magistrski študijski program Laboratorijska biomedicina (S2 LBM) in
- magistrski študijski program Industrijska farmacija (S2 INF).

Vertikala programov laboratorijske biomedicine se je začela leta 1977 na VTOZD Farmacija pod imenom analizna farmacevtska biokemija pod taktirko prof. dr. Nika Jesenovca. Osnovna celica študija je bila leta 1986 ustanovljena Katedra za klinično biokemijo, ki je formalno prevzela naloge pedagoškega, znanstvenega in strokovnega področja klinične biokemije. V letih 1977–1990 je potekal izredni dveletni višješolski študij farmacije – smer Medicinska biokemija, ki je leta 1992 postal redni študij. Leta 1995 smo na novoustanovljeni fakulteti prvič začeli z izvajanjem samostojnega triletnega visokošolskega strokovnega študijskega programa Laboratorijska biomedicina, diplomanti tega študija pa pridobijo naziv diplomirani inženir laboratorijske biomedicine. Razvoj stroke in analiznih metod na področju je narekoval širitev vsebin za bodoče strokovnjake v kliničnobiokemijskih in drugih medicinskih laboratorijih, kar smo na Fakulteti deloma rešili z uvedbo specialističnega študija iz medicinske biokemije leta 2001. Nadaljnji kvantni preskok študija smo dosegli ob izvajanju bolonjske prenove, s katero smo ob bistvenih vsebinskih spremembah akreditirali univerzitetni študijski program Laboratorijska biomedicina (leta 2008), sočasno pa je potekala akreditacija magistrskega študijskega programa Laboratorijska biomedicina z zaključkom leta 2009 in vpisom prvih magistrskih študentov v študijskem letu 2009/10. Tako je bila v obeh programih vključena izbirnost, povečala se je povezljivost vsebin predmetov, programa pa sta bila prilagojena dvostopenjskemu študiju. Leta 2008 smo na Fakulteti akreditirali triletni študijski program Kozmetologija s prvim vpisom v študijskem letu 2009/10, kar je v slovenskem pedagoškem prostoru predstavljalo novost. Odzvali smo se potrebi kozmetične industrije in deležnikov na področju trženja kozmetike ter ustvarili študijski program za šolanje strokovnjakov za kozmetološke znanosti. Poleg osnovnih znanj naravoslovne usmeritve daje program poglobljena znanja iz strokovnih ved kozmetologije; to so znanja o naravnih in sinteznih materialih kot sestavinah kozmetičnih izdelkov, kozmetično aktivnih sestavinah, njihovem želenem, škodljivem in toksičnem učinku, vrstah kozmetičnih proizvodov, njihovem načrtovanju, oblikovanju ter izdelavi, pristopih vrednotenja varnosti in učinkovitosti, uporabi ustreznih analiznih metod, nadzoru, trženju in oglaševanju s kozmetičnimi proizvodi. Program usposobi strokovnjaka, kompetentnega za zaposlitev v kozmetični industriji, regulativi ali inšpekcijski službi, na predstavništvih s kozmetičnimi proizvodi ter pri svetovanju in trženju s kozmetičnimi proizvodi v različnih ustanovah.

Drugostopenjski magistrski študijski program Industrijska farmacija smo prvič izvedli v študijskem letu 2008/09 s 33 vpisanimi študenti. Program in njegov predmetnik sta nastala na podlagi domačih in mednarodnih izkušenj v delovanju ter predvidenem razvoju domače in tuje farmacevtske industrije. Temeljni cilj, ki je Fakulteto vodil k pripravi novega študijskega programa, je bil, da diplomanti naravoslovnih ter tehničnih programov po zaključeni prvi bolonjski stopnji pridobijo potrebna farmacevtska znanja in s tem ustrezno izobrazbo druge stopnje za delo v farmacevtski industriji na področju proizvodnje zdravil. V program smo zato vključili predavanja domačih in tujih profesorjev ter industrijskih ekspertov ter, kar je za farmacevtsko industrijo zelo pomembno, interaktivno utrjevanje teoretičnega znanja v industrijskem okolju na primerih iz prakse. Pri začetnem izvajanju programa smo se srečali s problemom izvedbe, saj je bilo veliko študentov že zaposlenih na različnih položajih v slovenski farmacevtski industriji, poleg tega pa smo se srečevali z veliko prostorsko stisko. Zato smo prva tri leta izvajali program na modularni način, občasno z izvedbo tudi ob vikendih, saj je bilo nemogoče zagotoviti ustrezne prostorske in kadrovske kapacitete. Prostorski problem smo delno rešili z najemom prostorov na Tržaški cesti 32, zato danes program izvajamo na klasičen način.

3 MEDNARODNA DEJAVNOST

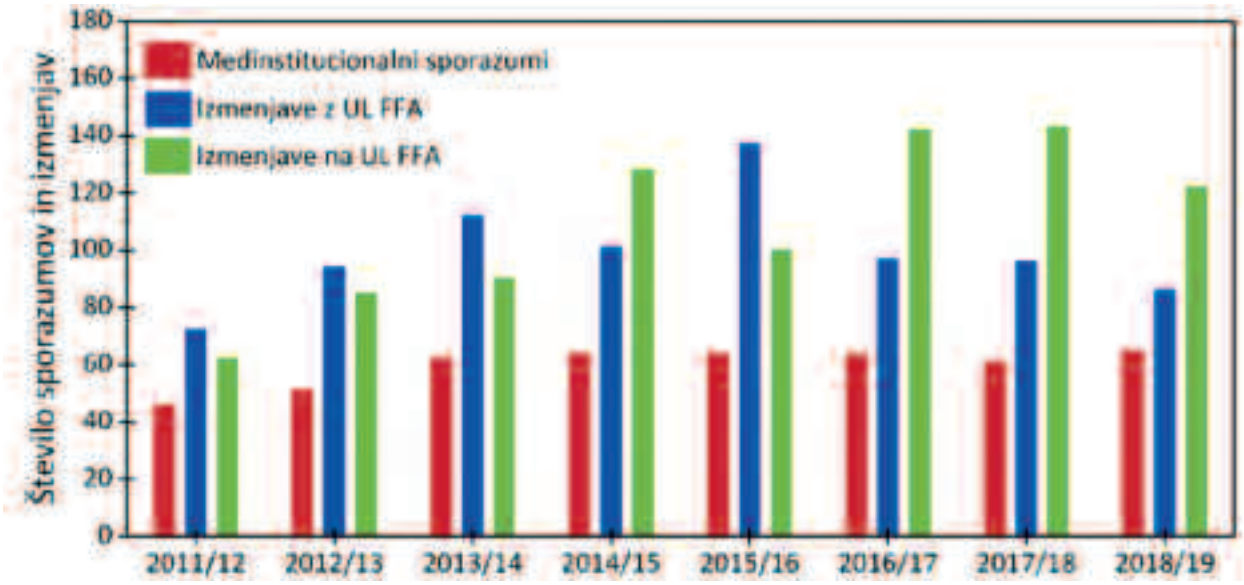
Fakulteta sodeluje in izmenjuje znanje na raziskovalnem in pedagoškem področju s številnimi tujimi univerzami in znanstvenoraziskovalnimi inštitucijami. Univerza v Ljubljani je z

Slika 2: Partnerske fakultete, s katerimi UL FFA sodeluje v programu Erasmus+.

namenom bolj osredinjene umestitve v mednarodno okolje pripravila prvo Strategijo Univerze v Ljubljani 2006–2009, vključno s krepitvijo in poglobitvijo mednarodnega sodelovanja (internacionalizacije), in drugo 2014–2017 (2020), ki je ravno tako usmerjena v doseganje mednarodne odprtosti in odličnosti. Temu dokumentu v razvoju mednarodnega sodelovanja sledi tudi Fakulteta, saj se zaveda, da je mednarodna aktivnost eden od ključnih dejavnikov kakovostnega izobraževalna procesa.

Naši cilji so povečati število izmenjav predavateljev in raziskovalcev z namenom doseganja strateških partnerstev. Želimo povečati interes naših študentov za študij v tujini in tujih pri nas. Privabiti želimo tudi študente iz severnega dela Evrope. Omogočiti želimo kakovostno mobilnost čim večjemu številu študentov in na tak način prispevati k izboljšanju kompetenc diplomantov ter povečati njihovo konkurenčnost pri iskanju zaposlitev. Dokaj uspešno se je razvilo področje izmenjav za program Farmacija, spodbude za večje število izmenjav za izobraževanje ali prakso za programa Kozmetologija in Laboratorijska biomedicina pa so v teku.

Mednarodne izmenjave študentov in zaposlenih omogočajo različni programi mobilnosti. Med njimi je najpomembnejši program ERASMUS+. V okviru tega smo v zadnjih desetih letih vzpostavili številne nove povezave in povečali število medinstitucionalnih sporazumov. V letu 2019 imamo sklenjenih 65 pogodb, ki zagotavljajo 160 mest za izmenjavo študentov, ter 75 za kratke in srednje dolge izmenjave učiteljev (slika 2). V okviru srednjeevropskega program za izmenjavo študentov in učiteljev (CEEPUS) je Fakulteta vpeta v dve mreži, in sicer tehnološko mrežo CIII-RS-1113-00-1718: *Central European Knowledge Alliance for Teaching, Learning & Research in Pharmaceutical Technology* in mrežo CIII-0611: *Novel diagnostic and theraputic approaches to complex disorders*. Poleg programov ERASMUS+



Slika 3: Število medinstitucionalnih sporazumov in število študentov na mednarodni izmenjavi, odhajajočih v tujino in tujih k nam

in CEEPUS so na voljo še nekateri drugi programi. Izmenjave za študij ali prakso na Norveškem, v Islandiji in kneževini Lihtenštajn omogoča Norveški finančni mehanizem. *Swiss-European Mobility Programme* (SEMP) omogoča mobilnost v Švico. Financiranje krajših mobilnosti omogočata tudi programa svetovnega (IPSF) in evropskega (EPSA) združenja študentov farmacije.

Glavnino tujih študentov, ki prihajajo na Fakulteto, predstavljajo študenti na izmenjavi v okviru programa ERASMUS+. Število prihajajočih študentov se je v zadnjih desetih letih več kot potrojilo in se giblje nad številom 100 izmenjav letno (slika 3). Na Fakulteti skrbimo za tuje študente na različnih ravneh. Trenutno izvajamo 12 predmetov v angleškem jeziku, laboratorijske vaje so organizirane v ločenih skupinah v angleškem jeziku, nosilci predmetov omogočajo individualne konzultacije prav tako v angleškem jeziku. V angleščini potekajo za njih tudi pisni in ustni izpiti, v tem jeziku je na voljo tudi večina študijske literature. Vpeljan imamo tutorski sistem za tuje študente, kar marsikateremu študentu olajša študij pri nas. Veliko tujih študentov si pri nas želi opravljati predvsem individualno raziskovalno delo, saj nam povedo, da imamo dobro organizacijo raziskovalnega dela, opremo in podporo mentorjev, zaradi konverzacije v angleškem jeziku pa tovrstno delo ne predstavlja jezikovnih ovir. Število naših študentov, ki gostuje v tujini, je prav tako blizu številke 100 na leto (slika 3). V prihodnje želimo še bolj spodbuditi naše študente za udeležbe na izmenjavah in jim omogočiti dobro podporno okolje in čim večjo kakovost mednarodne mobilnosti. Veliko naših študentov odhaja v tujino tudi v okviru praks, kjer na tuji inštituciji opravijo raziskovalno delo, delo v lekarnah ali pridobivajo izkušnje v okolju, povezanem s poklicem, za katerega se izobražujejo. Predvsem teh izmenjav se lahko udeležijo študentje vseh študijskih programov, tudi kozmetologije in laboratorijske biomedicine, za katere je trenutno na voljo nekaj manj študijskih izmenjav. Od leta 2014 so tako aktivneje začeli odhajati v tujino poleg študentov farmacije tudi študenti kozmetologije, industrijske farmacije in laboratorijske biomedicine. Za študente vsako leto organiziramo informativne dneve, kjer študente informiramo o vrstah mobilnosti in možnostih. Podrobne informacije o različnih razpisih mobilnosti študenti lahko dobijo pri prodekanu za mednarodno sodelovanje, pri univerzitetni službi za mednarodno sodelovanje ter na različnih srečanjih, kjer sodelujejo tudi tisti študenti, ki so se te mobilnosti že udeležili in predstavijo svoje izkušnje. Študentje na vseh študijskih programih so pri iskanju praks zelo uspešni. Hkrati pa lahko povemo, da je veliko tujih mentorjev z delom naših študentov izredno zadovoljnih, kar pisno izrazijo v poročilih o opravljenem delu. Študentje se vedno bolj zavedajo, da bodo nekatere splošne kompetence, pridobljene na izmenjavah, predstavljale njihovo ključno prednost pri iskanju zaposlitev. Udeležujejo se različnih vrst izmenjav, za katere so potrebni različno veliki finančni vložki, zato se prijavljajo na domače in tuje razpise za pridobivanje štipendij.

Mednarodno prepoznavnost Fakultete širijo in krepijo tudi v mednarodnem prostoru aktivni učitelji in raziskovalci, in sicer na različne načine: od krajših pedagoških ali znan-

stvenih gostovanj do različnih predstavitev znanstvenih del na konferencah. Število učiteljev in raziskovalcev, ki se udeležijo aktivnosti v tujini, se iz leta v leto povečuje, saj je priznavanje pedagoškega dela v tujini vključeno tudi v habilitacijska merila. V letu 2019 se je aktivnosti v tujini udeležilo 55 učiteljev in raziskovalcev, od tega se jih je sedem usposabljalo v tujini daljši čas (3 mesece ali več). Pomemben vidik je tudi vpetost tujcev v slovensko okolje. Na ta način pospešujemo prenos znanja mednarodnih strokovnjakov v domače okolje, hkrati pa omogočamo stik s tujimi kulturami tudi tistim študentom, ki se zaradi ekonomskih in drugih razlogov ne morejo udeleževati študijskih izmenjav. V zadnjem letu je na Fakulteti gostovalo 52 učiteljev in raziskovalcev, od tega sta dva gostovala več kot en mesec. Fakulteta je v letu 2020 prepoznavna, mednarodno odprta in odlična raziskovalna in pedagoška inštitucija, ki prispeva svoj delež v slovensko in svetovno zakladnico znanja in iz nje prenaša znanje med študente in druge uporabnike. Z vidika internacionalizacije spodbujamo in ohranjamo relativno visoko število izmenjav zaposlenih in študentskih izmenjav na vseh študijskih programih. Krepimo pomen tutorskega sistema za tuje študente in skrbimo za kakovostno mobilnost naših študentov. V zadnjih desetih letih smo uspešno organizirali sedem mednarodnih poletnih šol, pet evropskih podiplomskih izobraževanj, organizirali ali sodelovali smo pri organizaciji kongresov in simpozijev. Vse to kaže, da je Fakulteta močno vpeta v mednarodne študijske in znanstvene tokove in da je internacionalizacija integrirana med vse deležnike, vključene v delovanje Fakultete, kar je eden od ključnih strateških ciljev UL in s tem tudi UL FFA.

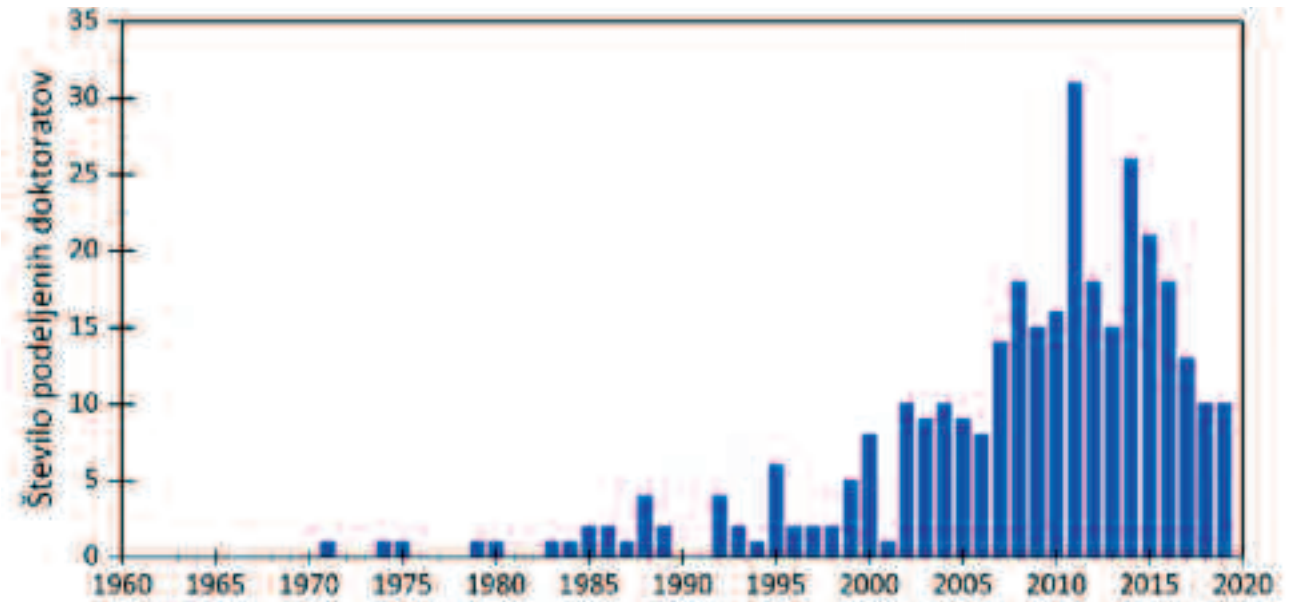
4 DESETLETJE ZNANSTVENORAZISKOVALNEGA DELA NA FAKULTETI ZA FARMACIJO

Lastno raziskovalno delo predstavlja ključen segment vsake univerzitetne članice. Izvirno raziskovalno delo je integrirano v habilitacije univerzitetnih učiteljev in asistentov, ki izsledke lastnih raziskav in raziskav drugih prenašajo na generacije študentov in tako prispevajo k boljšim kompetencam diplomantov, ki poleg znanja hkrati osvajajo tudi kritično znanstveno razmišljanje in osnovne pristope pri raziskovanju.

Fakulteta ustvarja ustrezne raziskovalne pogoje, načrtuje in izvaja raziskave na širših področjih farmacije, klinične biokemije, laboratorijske biomedicine, biotehnologije, toksikologije, kozmetologije, farmacevtskega inženirstva in drugih sorodnih znanstvenih področjih. Znanstvenoraziskovalno delo predstavlja temeljno poslanstvo Fakultete, pri čemer sledimo razvoju znanosti in prispevamo k svetovni zakladnici znanja z željo, da bi bili z negovanjem znanstvene odličnosti kompetitivni, mednarodno priznani in primerljivi tudi z najboljšimi raziskovalnimi skupinam na svetu, tako na specifičnih farmacevtskih bazičnih področjih kot na področju aplikativnih raziskav. Univerza v Ljubljani se na šanghajski lestvici (*Academic Ranking of World Universities*, 2019) na področju farmacevtskih znanosti glede na celokupne kazalce uvršča med prvih 300 univerz na svetu in na področju znanstvenih publikacij in mednarodnega sodelovanja med prvih 180 na svetu. Znanja in izsledki naših raziskav so uporabni v industrijskem in kliničnem okolju, kar že leta dokazujemo z izvajanjem skupnih raziskovalnih in razvojnih projektov. Rezultati dela na Fakulteti v zadnjih desetih letih se odražajo tudi v 53 podeljenih mednarodnih patentih, kjer so naši zaposleni in sodelavci soavtorji izumov.

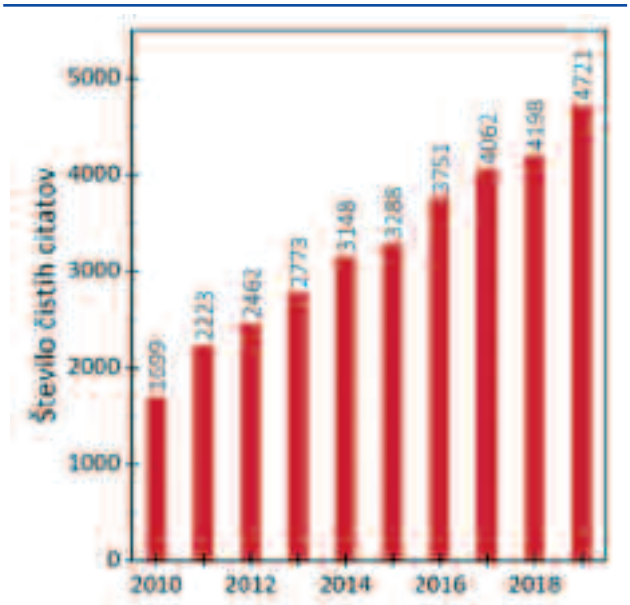
Usposabljanje mladih doktorjev znanosti je ključna vloga UL kot javne visokošolske institucije. Na Fakulteti smo v okviru interdisciplinarnega doktorskega študijskega programa Biomedicina enakovredna članica Doktorske šole UL. Fakulteta je nosilka znanstvenih področij farmacija, toksikologija ter klinična biokemija in laboratorijska biomedicina. V zadnjem desetletju je tako na rezidenčnih znanstvenih področjih doktoriralo 178 podiplomskih študentov, kar je znaten porast glede na predhodno desetletno obdobje (101 študent). Skrbi pa nas znaten upad števila zaključenih doktoratov v zadnjih letih zaradi zmanjšanja javnega financiranja na tem področju, in sicer 50-odstotno zmanjšanje štipendij za mlade raziskovalce od leta 2014 (slika 4). Posledično bo v gospodarstvo prehajalo manj doktorjev znanosti s področja farmacije, kar se bo odražalo v zmanjšani konkurenčnosti. Fakulteta je v sodelovanju s farmacevtsko industrijo oblikovala nove načine sodelovanja za razvoj kadrov, med drugim skupne doktorske raziskovalne projekte.

Kljub temu da smo v zadnjem desetletju usmerjenega raziskovalnega dela povečali število registriranih raziskovalcev tako na področju pedagoškega osebja (z 61 na 72) kot na področju znanstvenih sodelavcev in raziskovalcev (s 15 na 32), pa je finančni obseg projektov ARRS in EU dosegel stagnacijo, in sicer pri približno 45 FTE/leto (vključno s sredstvi za mlade raziskovalce in sredstva EU). Pomembno je poudariti, da fakulteta 40 % finančnih sredstev pridobi na konkurenčen način na podlagi javnih razpisov in delovanja na trgu, 60 % pa pridobi z viri stabilnega financiranja

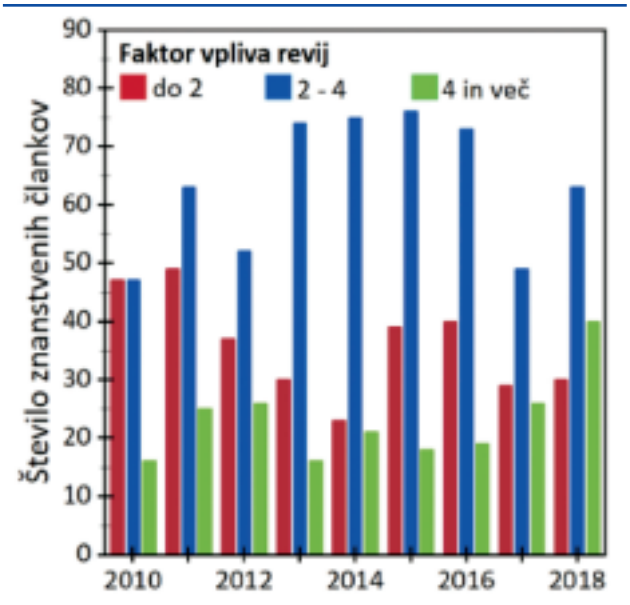


Slika 4: Število podeljenih doktoratov na UL FFA na znanstvenih področjih farmacija, toksikologija ter klinična biokemija in laboratorijska biomedicina v 60 letih.

(MIZŠ). Fakulteta je med drugim šele leta 2018 z viri proračunskega financiranja dosegla nivo iz leta 2011. S pridobivanjem projektov na trgu ter z vlaganjem v raziskovalno opremo in ljudi povečujemo svojo konkurenčnost na področju raziskav. Ključen izziv in priložnost za nadaljnjo rast obsega in kakovosti raziskav vidimo predvsem na področju pridobivanja evropskih projektov. Z učinkovito rabo materialnih virov in strateškim vlaganjem finančnih sredstev v večjo raziskovalno opremo nam kljub navedenemu v zadnjih desetih letih uspeva v povprečju objaviti 3,1 znanstvene članke v revijah z dejavnikom vpliva na 1 FTE financiranja, kar predstavlja visoko razmerje. Če smo med leti 2008 in



Slika 5: Število čistih citatov znanstvenih objav na UL FFA od leta 2010 do 2019.



Slika 6: Število objavljenih znanstvenih člankov po dejavnikih vpliva revij v letih od 2010 do 2019.

2010 uspeli dvigniti število letnih znanstvenih objav v revijah z dejavnikom vpliva na 120 (med 2000 in 2007 povprečno 50 člankov z dejavnikom vplivana leto), pa je v obdobju od 2011 do 2019 ob letnih fluktuacijah to povprečje naraslo na 132. Bolj kot število člankov narašča njihova kakovost, pretežno objavljamo v znanstvenih revijah, ki sodijo v prvo četrtino periodike. Presenetljivo dobro raste letno število čistih citatov naših objav (slika 5). Fakulteta ima primerljiv trend rasti citiranosti z najboljšimi članicami UL s področja naravoslovja in medicine.

Raziskovalno delo je temelj izobraževalnega. Presoja, kaj je v raziskovanju dobro in kaj ne, pa ni lahka. Merjenje kakovosti raziskovalnega dela s številkami o objavljenih člankih doma in v tujini in o njihovem citiranju je koristno, saj omogoča ob vsakem času primerjanje naših znanstvenih dosežkov z dosežki drugih univerz, opredeli kakovost raziskovalnih skupin, pa tudi posameznih raziskovalcev in učiteljev. Natančna analiza objav v letu 2019 kaže, da smo 31 % člankov izmed 151 znanstvenih člankov objavili v revijah z dejavnikom vpliva 4 in več ter 55 % v revijah z dejavnikom vpliva 3 in več. Dinamiko sprememb v objavljanju glede na dejavnike vpliva znanstvenih revij v zadnjih 10 letih prikazuje slika 6. V teh letih smo dosegli celo 79 znanstvenih objav v revijah, uvrščenih v kategorijo A", kar pomeni 303-odstotni indeks rasti glede na predhodno desetletno obdobje. Navedeni podatki so evidenten odsev kakovosti znanstvenoraziskovalnega dela Fakultete in jo s tega vidika umeščajo v prvo četrtino evropskih farmacevtskih fakultet. Poleg že omenjenih publikacij pa se prepoznavnost in ugled raziskovalcev Fakultete odraža tudi v številu prejetih nagrad. Inovativnost njihovega dela se ne kaže zgolj v številu podeljenih patentov in številu vloženih patentnih prijav, temveč tudi v tem, da so inovacije Fakultete prepoznane na razpisih za Rektorjeve nagrade za naj inovacijo Univerze v Ljubljani, kjer smo v zadnjem obdobju osvojili tri 2. mesta. Naši doktorandi na razpisih za Krkine nagrade za odlične disertacije redno prejemajo velike Krkine nagrade, prejeli so Preglove nagrade za izjemno doktorsko delo in Zlati znak Jožefa Stefana.

4.1 RAZISKOVALNI PROGRAMI IN PROJEKTI FAKULTETE ZA FARMACIJO

Fakulteta je s konstantnimi raziskavami na področju farmacevtskih znanosti, strokovnim delom in mednarodno prepoznavnostjo konec 90. let prejšnjega stoletja v okviru nacionalnega financerja Agencije za raziskovalno dejavnost RS (ARRS) pri takratnem Ministrstvu za znanost in tehnologijo dosegla vzpostavitev znanstvenega polja Farmacija ter uvedbo dveh programskih skupin (Farmacevtska kemija in Farmacevtska tehnologija), ki vse do danes dokazujeta stalno rast obsega in kakovosti raziskav, kar se kaže skozi konstantno povečevanje vrednosti vseh bibliografskih kazalcev obeh skupin.

Na Fakulteti so raziskovalci vpeti še v dve programski skupini na področju biokemije in biotehnologije (Farmacevtska biotehnologija: znanost za zdravje) ter klinične biokemije in laboratorijske biomedicine (Geni, hormonske in osebnostne spremembe pri metabolnih motnjah). Vzpostavljena programska financiranja omogočajo stabilnost in konstantnost raziskav na Fakulteti in danes predstavljajo 27,5-odstotni delež celotnih raziskovalnih sredstev. Preostali del financiranja Fakulteta pridobi s pridobivanjem projektov ARSS, MIZŠ, kvoto mladih raziskovalcev ter s pridobivanjem mednarodnih projektov. Pri tem velja omeniti, da je letno financiranje števila mladih raziskovalcev upadlo s 25 FTE ob koncu prejšnjega desetletja na 17 FTE letno v zadnjem obdobju.

Program **Farmacevtska tehnologija: od dostavnih sistemov učinkovin do terapijskih izidov zdravil pri otrocih in starostnikih** pod vodstvom prof. dr. Albina Kristla združuje raziskovalce Katedre za biofarmacijo in farmakokinetiko, Katedre za farmacevtsko tehnologijo in Katedre za socialno farmacijo. Program zajema vse segmente od proučevanja osnovnih lastnosti učinkovin in pomožnih snovi do vrednotenja zdravil kot tudi ekonomske in etične kategorije. Glavni poudarek programa je na raziskavah dostavnih sistemov učinkovin in njihovem transportu na mesto delovanja v telesu ter na optimiranju zdravljenja z zdravili pri izbranih skupinah bolnikov. Program je zasnovan v obliki treh stebrov, katerih vsebine se povezujejo horizontalno in vertikalno ter sledijo pristopu naraščajoče kompleksnosti, kar pomeni od razvoja dostavnih sistemov, njihovega fizikalno-kemijskega, tehnološkega, biološkega, biofarmacevtskega in farmakokinetičnega vrednotenja do izidov zdravljenja predvsem pri otrocih in starostnikih.

Program **Farmacevtska kemija: načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin** pod vodstvom prof. dr. Danijela Kiklja združuje raziskovalce Katedre za farmacevtsko kemijo, Katedre za klinično biokemijo in Katedre za farmacevtsko biologijo. Cilj raziskovalnega programa je odkrivanje novih učinkovin in razjasnjevanje mehanizma njihovega delovanja na molekularnem nivoju. V zadnjem obdobju je raziskovalni program usmerjen predvsem v odkrivanje in racionalno načrtovanje bioaktivnih molekul z delovanjem na validirane tarče, njihovo sintezo in biološko vrednotenje, z namenom odkrivanja spojin s protimikrobnim, protinevro-

degenerativnim, imunomodulatornim in protirakavim delovanjem, ki so velikega pomena za zdravje ljudi zaradi naraščajoče rezistence bakterij in staranja prebivalstva.

Tretji raziskovalni program **Farmacevtska biotehnologija: znanost za zdravje** pod vodstvom prof. dr. Janka Kosa združuje raziskovalce Katedre za farmacevtsko biologijo in Katedre za klinično biokemijo ter Odsek za biotehnologijo Instituta Jožef Stefan. Uspešno preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje bolezni je povezano s poznavanjem molekulskih mehanizmov, ki vodijo do njenega nastanka in razvoja. Cilj programa je opredelitev molekulskih tarč in omogočanje razvoja novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov pri raku, nevrodegenerativnih in imunskih boleznih. Pri raku raziskujejo vlogo proteoliznih encimov, ki omogočajo tumorsko invazijo in metastaziranje. Inhibitorji katepsina B so že izkazali velik protitumorski potencial. Z metodami virtualnega in drugega rešetanja in usmerjene sinteze pridobivajo inhibitorje proti drugim encimom. V diagnostiki tumorjev so usmerjeni v iskanje tumorskih dejavnikov za napovedovanje odziva na terapijo. Proučevanje imunskega odziva na alergene je tudi vsebina programa. Z rešetanjem peptidnih fagnih predstavitvenih knjižnic pridobivajo mimetike epitopov različnih alergenov. Njihovo vezavo vrednotijo na protitelesih iz seruma alergičnih pacientov. Pričakujejo, da bodo s tem pristopom izboljšali diagnostiko in zdravljenje alergijskih bolezni.

Četrti raziskovalni program **Klinična biokemija: geni, hormonske in osebnostne spremembe pri metabolnih motnjah**, ki ga vodi prof. dr. Andrej Janež iz UKC Ljubljana, Katedra za klinično biokemijo pa sodeluje pod koordinatorstvom prof. dr. Janje Marc. Program je zasnovan na lastnih dolgoletnih izkušnjah in dosežkih na področju kliničnih in laboratorijskih raziskav, ki proučujejo kronične presnovne bolezni, osteoporozo, sladkorno bolezen in sindrom policističnih ovarijev. Osteoporozo proučujejo na ravni lokalnih regulatorjev kostne premene. Cilj raziskave je osvetlitev pomena lokalnih regulatorjev za etiopatogenezo osteoporoze. Načrtujejo tudi raziskavo vpliva zarodnih mutacij nekaterih odgovornih genov na zdravljenje (farmakogenetika) in na zgodnje odkrivanje oseb s povečanim tveganjem za osteoporozo. Na področju sladkorne bolezni raziskujejo pojav rezistence celic v perifernih tkivih na inzulin. Pri bolnicah s sindromom policističnih ovarijev jih zanimajo spremembe mehanizma prenosa glukoze v adipocite po zdravljenju z metforminom ali roziglitazonom.

Raziskovalci fakultete sodelujejo tudi v okviru raziskovalnih programov, ki jih izvajajo na drugih inštitucijah, in sicer **Eksperimentalna biofizika kompleksnih sistemov in slikanje v biomedicini**, vodja je prof. dr. Janez Štrancar na Institutu Jožef Stefan, **Sistemske avtoimunske bolezni**, vodja je doc. dr. Snežna Šemrl Sodin na UKC Ljubljana, in **Celična fiziologija 1 10-7**, vodja je prof. dr. Robert Zorec na UKC Ljubljana.

Poleg programov izvajajo raziskovalci Fakultete tudi temeljne in aplikativne raziskovalne projekte, ki so bili uspešni na razpisih ARRS, različnih ministrstev vlade RS, Evropske unije, financira jih tudi domača in tuja farmacevtska ali sorodna industrija. Leta 2019 je Fakulteta izvajala 32 raziskovalnih projektov ARRS, 10 EU projektov, vključno s projekti 19 COST, po en projekt ESS in ESSR ter še en mednarodni projekt, poleg tega pa več kot deset razvojnoraziskovalnih projektov z gospodarstvom, predvsem s farmacevtskimi podjetji Lek, d. d., Krka, d. d., Merck, Sharp & Dohme ter Bayer AG. Poleg navedenega je Fakulteta trenutno vpeta še v 19 mednarodnih bilateralnih projektov. Izmed EU projektov velja posebej izpostaviti projekte PhD4GlycoDrug, IMI – ENABLE, EATRIS-PLUS in RI-SI-EATRIS-TRI.si.

PhD4GlycoDrug je štiriletni projekt Marie Skłodowska-Curie *Innovative Training Networks – European Joint Doctorate*. Cilj projekta je zaposlitev in izobraževanje 12 mladih raziskovalcev (ESR, *early-stage researcher*) za obdobje treh let, ki bodo z izobraževanjem in raziskovanjem pridobili širok nabor znanj na področju odkrivanja in razvoja spojin vodnic na osnovi ogljikovih hidratov z delovanjem na lektinske receptorje in encime, ki vežejo in procesirajo ogljikove hidrate. Odgovorna oseba za projekt je prof. dr. Marko Anderluh, ki koordinira delo 12 fakultet in partnerskih organizacij iz šestih držav EU. Več o projektu najdete na http://www.phd4glycodrug.eu/.

Fakulteta je od 1. novembra 2018 partner pri projektu **IMI – ENABLE**, pri katerem sodelujejo štiri mednarodne farmacevtske družbe (AstraZeneca, Basilea, Evotec in GlaxoSmithKline) ter 24 univerz, raziskovalnih inštitucij, javnih ustanov in 15 majhnih in srednje velikih podjetij. Projekt spada v okvir programa IMI *New Drugs for Bad Bugs* (ND4BB). Namen projekta ENABLE je predklinični in zgodnji klinični razvoj novih potencialnih učinkovin z delovanjem proti gramnegativnim bakterijam, ki zaradi pogoste rezistence na obstoječe protibakterijske učinkovine predstavljajo velik terapevtski problem in izziv. V projekt je vključena raziskovalna skupina Katedre za farmacevtsko kemijo pod vodstvom prof. dr. Danijela Kiklja.

Evropski infrastrukturni center za translacijsko medicino EATRIS je pridobil financiranje Evropske komisije za vodilni projekt **EATRIS-PLUS**. Ta je namenjen krepitvi zmogljivosti in zagotavljanju inovativnih znanstvenih orodij za doseganje trajnosti programa EATRIS na področju personalizirane medicine. EATRIS-Plus bo prispeval k združevanju in izko-

riščanju translacijske infrastrukturne zmogljivosti akademskih inštitucij na področju različnih tehnologij »omik« ter priskrbel dostop do podatkov, pridobljenih s tovrstnimi sodobnimi tehnologijami. Koordinatorica projekta na Fakulteti je prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan.

Evropska raziskovalna infrastruktura na področju translacijskih raziskav EATRIS je neprofitna organizacija, ki združuje evropske centre odličnosti na področju razvoja zdravil, diagnostike in medicinskih pripomočkov. Nacionalno vozlišče EATRIS-TRI.si, rezidenčno na Fakulteti, je skupaj s konzorcijskimi partnerji (Kemijski inštitut in Univerza v Mariboru – Medicinska fakulteta) pridobilo infrastrukturni projekt **Razvoj raziskovalne infrastrukture za mednarodno konkurenčnost slovenskega RRI prostora – RI-SI-EATRIS-TRI.si**. Namen infrastrukturnega projekta je krepitev razvojnih kapacitet in tehnoloških platform z namenom povečanja raziskovalne konkurenčnosti ter standardov kakovosti na področju translacijskih raziskav. Nacionalna koordinatorica projekta je prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan.

V raziskovalno delo v najširšem smislu, v temeljne ali raziskovalne projekte, domače ali mednarodne, vedno vključujemo tudi študente na vseh stopnjah izobraževanja in jim tako omogočamo pridobivanje znanja in kompetenc z realnih področij, s katerimi se danes srečuje farmacevtska stroka, saj bodo prav oni nosilci razvoja po zaključku študija na Fakulteti.

5 PROSTORSKE RAZMERE

Povečevanje skupnega števila študentov, ki je sledilo vpeljavi novih študijskih programov, ter uvedba izbirnosti se odražata v večjih potrebah po prostorih. S skoraj 1500 študenti na vseh treh ravneh študija sodi Fakulteta med večje farmacevtske fakultete v Evropi, žal pa po številu pedagoških delavcev in raziskovalcev ter po obsegu prostorov za pedagoško in raziskovalno delo nikakor ni med večjimi. Znotraj UL je po številu študentov v zlati sredini, po raziskovalnih rezultatih v njenem vrhu, glede prostorov pa deli usodo članic, ki imajo manj kot 4 kvadratne metre na študenta. Fa-

Slika 7: Urbanistična podloga za izdelavo natečajne naloge za novogradnjo UL FFA.

kulteta svojo dejavnost izvaja na več lokacijah. Poleg glavne stavbe stare tehnike na Aškerčevi cesti 7, ki nudi zavetje študentom farmacije že od leta 1960, je leta 2000 pridobila dodatne površine z izgradnjo novega južnega krila.

V prejšnje desetletje smo vstopili s prenovljenimi laboratoriji Stare tehnike. Katedra za farmacevtsko tehnologijo je pridobila dva sodobna tehnološka laboratorija in večji kabinet v osrednjem delu pritlične etaže, ki so namenjeni predvsem pedagoški dejavnosti za študijski program Industrijska farmacija. Leta 2012 smo najeli in namensko obnovili prostore na Tržaški 32, ki služijo predvsem izvajanju laboratorijskih vaj v okviru pedagoškega procesa, deloma pa tudi raziskovalnemu delu. Stavbo na Aškerčevi cesti 9 je Fakulteta dobila v uporabo po tem, ko se je FKKT preselila na novo lokacijo, in jo leta 2016 delno preuredila. Leta 2016 je Fakulteta delno preuredila tudi predavalnico, dvorišče, predvsem prezračevanje in ogrevanje in s tem zagotovila pogoje za delo za velike skupine študentov.

Ponosni smo na prenovo lekarne Mirje, ki je potekala v sodelovanju z Lekarno Ljubljana, in na uspešne začetke delovanja študijske lekarne. Odprto je ostalo vprašanje ureditve ostalih prostorov Fakultete na Trgu MDB 2 zaradi dolgotrajnih postopkov ureditve etažne lastnine. Zaradi izkazanega pomanjkanja prostorov za kakovostno izvedbo akreditiranih programov se je Fakulteta v strateških načrtih opredelila za dolgoročno reševanje težav z novogradnjo v okviru univerzitetnega kampusa na Brdu. V letu 2014 je na UL sprožila postopek za gradnjo nove stavbe na lokaciji skupine fakultet UL na Brdu, ki se je pričel z izdelavo DIIP in idejnega načrta ter umeščanjem objekta v urbanistični načrt Ljubljane. V letu 2016 je oblikovala izhodišča notranje organizacije dela in namembnosti prostorov ter pričela postopke za urbanistično umestitev objekta in za izdelavo projektov (slika 7).

V začetku leta 2020 smo uspešno zaključili odprti dvostopenjski, urbanistični in arhitekturni, projektni natečaj za izbiro strokovno najprimernejših rešitev in izbiro izdelovalcev dokumentacije za nove objekte za FFA in Fakultete za strojništvo UL. V okviru univerzitetnega središča Brdo želi UL za svoji članici zaključiti gradnjo v območju novega univerzitetnega središča Brdo, kjer se že nahajajo Biotehniška fakulteta, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo ter Fakulteta za računalništvo in informatiko. Nova stavba Fakultete bo pedagogom in študentom zagotovila kakovostne delovne pogoje za študij in raziskovanje, vrhunske, sodobne in tehnično brezhibne laboratorijske in druge z njimi povezane prostore ter na sploh stimulativno univerzitetno okolje.

Koncept delovanja Fakultete je zasnovan s strateškim ciljem vzpostaviti infrastrukturo, ki bo omogočila hitrejši in učinkovitejši prenos spoznanj iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev v klinično uporabnost ter prenos zapletenih kliničnih in razvojnih problemov v laboratorije za osnovne raziskave.

6 ORGANIZIRANOST FAKULTETE

Fakulteta je notranje organizirana v devet organizacijskih enot, in sicer vodstvo, šest kateder, tajništvo fakultete in Inštitut za farmacijo. Vsebine delovanja se interdisciplinarno prelivajo znotraj organizacijskih enot. Katedre so še vedno jedro pedagoškega, znanstvenoraziskovalnega, razvojnega in strokovnega dela fakultete. Ob tem pa je organizacija raziskovalnega dela kompleksna, povezuje eksperte več področij, učitelje in zaposlene na več katedrah. Organizacija delovanja sledi potrebam izvajanja raziskovalnega dela, specifičnim izzivom stroke in predvsem politik financiranja, vključujoč možnosti za pridobivanje raziskovalnih projektov. Raziskovalno delo sloni na interdisciplinarnih projektnih in programskih skupinah, ki jih povezuje potreba po vrhunski raziskovalni opremi. Zaradi boljše dostopnosti do opreme in hkrati večje možnosti črpanja sredstev smo vzpostavili infrastrukturna centra za translacijske raziskave in analizo zdravil, ki delujeta v okviru Inštituta za farmacijo, medtem ko deluje Laboratorij za molekularno diagnostiko na Katedri za klinično biokemijo kot medicinski diagnostični laboratorij.

7 VIRI

1. *Fakulteta za farmacijo (http://www.ffa.uni-lj.si/obvestila-in-informacije/odlicnost/0/all/2020/0)*
2. *Poslovna poročila UL FFA 2009 – 2019 (http://www.ffa.uni-lj.si/fakulteta/predstavitev/poslovna-porocila)*
3. *Poročilo o dosežkih (http://www.ffa.uni-lj.si/fakulteta/predstavitev/poslovna-porocila)*
4. *Academic Ranking of World Universities, 2019 (http://www.shanghairanking.com/arwu2019.html)*
5. *SICRIS – informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji (www.sicris.si)*
6. *Strategija internacionalizacije Univerze v Ljubljani 2006–2009 in 2014–2017 (2020) (https://www.uni-lj.si/o_univerzi_v_ljubljani/strategija_ul/)*

VZPOSTAVLJANJE EVROPSKEGA MODELA IZOBRAŽEVANJA NA FAKULTETI ZA FARMACIJO UNIVERZE V LJUBLJANI

SETTING UP OF THE EUROPEAN MODEL OF EDUCATION AT THE FACULTY OF PHARMACY OF THE UNIVERSITY OF LJUBLJANA

AVTORJI / AUTHORS:
Prof. dr. Borut Božič, mag. farm.
Izr. prof. dr. Bojan Doljak, mag. farm.
Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: julijana.kristl@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Z vstopom Slovenije v Evropsko skupnost se je naše visokošolsko izobraževanje soočilo z množico izzivov in je zdajenakovredno vključeno v evropski visokošolski prostor. Članek opisuje vzpostavitev evropskega modela visokošolskega izobraževanja na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, ki vključuje evropeizacijo visokošolskega izobraževanja v Evropi in pri nas, zagotavljanje kakovosti, priložnosti in izzive, ogrodje kvalifikacij, odprtost Fakultete za farmacijo v okolje in prvo zunanjo institucionalno presojo. Primerjava farmacevtskih študijskih programov v Evropi je pokazala, da je naš program ustrezno uravnoteženi in skladen s priporočili Evropskega združenja farmacevtskih fakultet iz leta 2018.

ABSTRACT

With Slovenia's accession to the European Community, our higher education has faced many challenges and is now, more than ever, equally involved in the European higher education area. The article describes the establishment of a European model of higher education at the Faculty of Pharmacy at the University of Ljubljana. It includes the Europeanisation of higher education in Europe and here, quality assurance, opportunities and challenges, qualifications framework, openness of the Faculty of Pharmacy to the community, and the first external institutional evaluation. Comparison of pharmacy study programs in Europe has shown that our pharmacy program is appropriately balanced and in line with the recommendations of the European Association of Faculties of Pharmacy from the year 2018.

1 EVROPEIZACIJA VISOKOŠOLSKEGA IZOBRAŽEVANJA

Slovenija, pa tudi širša skupnost, ki ji pripadamo, se je v preteklih desetletjih dodobra spremenila. Z osamosvojitvijo Slovenije, potem z vstopom v Evropske integracije in širše evropske prenove različnih sistemov, se je tudi visoko šolstvo soočalo s paleto izzivov in zdaj, bolj kot kdajkoli prej, deluje v širšem okolju in v sozvočju z drugimi podsistemi. V Evropi segajo začetki skupnega visokošolskega izobraževanja v leto 1999 s podpisom Bolonjske deklaracije, Slovenija pa je pričela z uvajanjem bolonjskih načel s spremembo Zakona o visokem šolstvu (ZViS-D 2004) (1). V tem času je Evropska komisija ugotavljala, da je za uresničitev strategije Evropa 2020 posodobitev visokega šolstva potrebna in nujna. Le če bo ustrezno podprta, bo lahko motor evropske inovativnosti, konkurenčnosti, socialne kohezije ter ključna gonilna sila za rast in delovna mesta. Torej načela Bolonjske deklaracije v veliki meri izhajajo iz

razumevanja globalizacije sodobnega gospodarstva, ki gradi na izobraženosti prebivalstva in visoki stopnji mobilnosti državljanov. Evropsko visoko šolstvo naj bi tako doseglo enotnejšo strukturo. Posebej je potrebno poudariti, da so v bolonjskih študijskih strukturah predvideni prehodi vsaj v dveh smereh. Prvi prehod je v vertikalni smeri, tj. znotraj dane discipline, vse pogosteje pa tudi med dvema različnima institucijama (ali več), česar v Sloveniji pred tem nismo bili vajeni. Drugi prehod je v horizontalni smeri, praviloma med sorodnimi disciplinami, kar spodbuja sodelovanje in interdisciplinarne kvalifikacije, ki so za trg dela vse bolj zanimive.

Evropsko razsežnost visokošolskega izobraževanja je bilo mogoče doseči le s takšno posodobitvijo visokega šolstva, ki je zagotavljala partnerstvo med državami članic, in povečanjem finančnega proračuna za obdobje 2014–2020, namenjenega za »naložbe v znanje«, kamor sodijo zlasti nove digitalne tehnologije in prosto dostopni izobraževalni viri. Evropska komisija je imela pri evropeizaciji visokega šolstva dejansko le podporno vlogo v sodelovanju z organi držav članic pri osvetliti dileme, kaj deluje in kaj ne, določitvi skupnih ciljev in spodbujanju izmenjave dobrih praks med članicami. Dejanja so bila usmerjena v pripravo enotnih dolgoročnih usmeritev za vse članice hkrati, implementacijo zastavljenih ciljev in poročanje. Države so bile relativno samostojne pri oblikovanju strukture, vsebin in vrste programov, skrbi za večjo preglednost, mobilnost, mednarodno izmenjavo in sodelovanje. Države članice EU so v prvi vrsti same odgovorne za svoje sisteme izobraževanja in usposabljanja, visokošolske institucije pa so pri tem avtonomne. Posodobitev visokošolskih sistemov v EU in pri nas je bila odvisna od sposobnosti univerz za razvoj temeljnega znanja in način posredovanja študentom.

V obdobju od podpisa Bolonjske deklaracije do leta 2010 so ministri za izobraževanje članic EU postopno izoblikovali naslednje skupne cilje (1):

- zagotavljanje kakovosti visokega šolstva,
- sprejem tristopenjskega sistema študija,
- pospeševanje mobilnosti študentov ter akademskega in administrativnega osebja,
- vzpostavitev kreditnega sistema (ECTS) za vrednotenje študijskih obveznosti,
- oblikovanje lahko prepoznavnih in primerljivih stopenj (s pregledno sestavo in izvedbo študijskih programov in dokumentacije v obliki priloge k diplomi),
- aktivna udeležba visokošolskih zavodov, učiteljev in študentov v snovanju prenove programov in sodelovanje študentov pri upravljanju visokega šolstva,
- spodbujanje evropske dimenzije v visokem šolstvu,
- spodbujanje privlačnosti evropskega visokošolskega prostora,
- vseživljenjsko učenje,
- evropski visokošolski prostor in evropski raziskovalni prostor (dva stebra na znanju temelječe družbe).

Bolonjska reforma je pomenila in še pomeni izjemen premik v izgradnji širše evropske skupnosti, območja svobodnega ustvarjanja in prenosa znanj. Ključna vprašanja o strukturi in vsebini študijskih programov (predvsem glede razmerja med tradicijo in novimi znanstvenimi vsebinami), pa tudi o razmerju do novih bolonjskih načel so bila rešena med prenovo študijskih programov (1). Programi naj bi zagotavljali zadostno znanje, spretnosti in kompetence, namenjene uspešnemu opravljanju poklicev na visoki zahtevnostni ravni, ter odgovornost diplomantov do širših družbenih in svetovnih dogajanj. Primerjava s sorodnimi evropskimi študijskimi programi, ki je bila potrebna za pripravo in akreditacijo programov, je večinoma omogočala le vsebinske zglede, ne pa tudi sistemskih rešitev. Ne glede na to odlikujejo naše akreditirane študijske programe sodobna vsebina in učni izidi, kakovost in raznolikost izvedbe, pa tudi odprtost in mobilnost med programi doma in v mednarodnem prostoru. Vsekakor je vključenost študentov v celoten proces prenove bistveno pripomogla k večjemu upoštevanju njihovih interesov, pobud in kritik. Bolonjska reforma gotovo ni izpolnila vseh pričakovanj, je pa nesporno odprla visokošolski prostor, omogočila večjo stopnjo izbirnosti, mobilnosti in zaposljivosti.

Tehten razmislek univerz, zlasti o njihovi izobraževalni dejavnosti in »finančni avtonomiji«, zahteva odgovorno gospodarjenje za doseganje pričakovanih izobraževalnih in raziskovalnih rezultatov. Odgovornost univerz upravičeno pričakujejo tudi študentje, ki so v tem času postali vplivnejši soustvarjalci visokošolskega prostora (3).

2 ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Pojem kultura kakovosti pomeni sprejemanje kakovosti kot skupne vrednote in zavezo vseh članov institucije, tako zaposlenih in študentov kot vseh ostalih vključenih deležnikov, k njenemu nenehnemu izboljševanju (2). Kultura kakovosti temelji na poslanstvu, viziji in strateških ciljih ter vrednotah visokošolskega zavoda. Sistem kakovosti je na Univerzi v Ljubljani (UL) zaživel ob sprejemu prve strategije UL (2006–2009) in se nadgrajuje v skladu s cilji na tem

področju. Za razvoj kulture kakovosti na članicah UL so odgovorna vodstva univerze in članic, pri razvijanju in zagotavljanju kakovosti pa morajo sodelovati vsi zaposleni in študenti (slika 1) (3, 4).

Fakulteta za farmacijo UL se zaveda odgovornosti za pripravo in kakovostno izvajanje študijskih programov ter zagotavljanje predvidenih kompetenc diplomantov na vseh treh stopnjah izobraževanja. Programi so naravnani k učnim ciljem in usmerjeni k študentom, zato je potrebno preverjati in razvijati tudi nove učne pristope in metode poučevanja. Osnova za kakovostno pripravo in izvajanje študijskih programov je intenzivno znanstveno in aplikativno raziskovalno delo. Tretja dimenzija družbene odgovornosti Fakultete je hiter in učinkovit prenos obstoječih ter doma in v svetu razvitih novih znanj v prakso, kar Fakulteta dosega s široko paleto zdravstvenih in gospodarskih organizacij, kjer so zaposleni njeni diplomanti, z vključevanjem strokovnjakov iz prakse v izobraževalno delo, z organizacijo vseživljenj-

Slika 1: Zagotavljanje kakovosti na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani.
Figure 1: Quality assurance at the Faculty of Pharmacy University of Ljubljana.

skega izpolnjevanja in usposabljanja, s spodbujanjem podjetništva in tudi s projektnim razvojno-raziskovalnim sodelovanjem.

Namen sistema kakovosti Fakultete je, da pripomore k doseganju zastavljenih strateških ciljev, zazna šibke in močne točke vsakega od procesov in služi kot orodje za sistematično izboljševanje na vseh področjih delovanja (4). Fakulteta redno izvaja samoevalvacijo posameznih aktivnosti, jih preverja in po potrebi sprejme ukrepe za izboljšanje. Ob tem ugotavljamo, da se je zavedanje in razumevanje odgovornosti za kakovost bistveno povečalo. To se kaže kot »živa« sprememba dejanj in ne le kot sprememba pravil in drugih dokumentov sistema kakovosti.

3 PRILOŽNOSTI IN IZZIVI

Delovanje Fakultete v obdobju zadnjih dveh desetletij so močno zaznamovali trije ključni zunanji dejavniki:

1. Na podlagi bolonjske reforme smo v letih do 2008 oblikovali in akreditirali dva prenovljena in tri nove študijske programe, ki smo jih nato začeli postopoma izvajati. Skupaj z drugimi članicami UL smo prenovili tudi doktorski študijski program kot interdisciplinarni program Biomedicina z več polji (5, 6).
2. Ob prelomu desetletja smo beležili ugodno rast prihodkov, tako javnih po Uredbi kakor tržnih, števila študentov in števila zaposlenih. Rast se je odražala v nabavi opreme, saj smo leta 2010 kupili 400-megaherčno napravo za jedrsko magnetno resonanco in mikročitalec z robotsko roko, kasneje pa še druge, ter v dobrih raziskovalnih rezultatih, saj je bila Fakulteta leta 2011 četrta po številu znanstvenih objav na UL in prva po citiranosti v absolutnih številkah brez korekcije na velikost članic.
3. Pogoje delovanja je popolnoma spremenila finančna in gospodarska kriza, ki je v obliki zakonskih ukrepov omejevanja ob hkratnem znižanju financiranja sistemsko posegla v pogoje delovanja brez možnosti prilagajanja. Padec v letu 2012 je nastal sredi koledarskega leta z Zakonom za uravnoteženje javnih financ (ZUJF). Stanje iz leta 2011 je bilo nominalno preseženo šele leta 2018, realno pa tudi v 2019 še ne.

Od notranjih dejavnikov sta bila pomembna dva. Prvi dejavnik je bil soočenje z dejstvom, da ob rasti Fakultete organiziranost in informacijski tokovi iz obdobja njenega nastanka ne ustrezajo več. Po večletnih razpravah in dogovarjanjih na senatu so bila leta 2013 sprejeta nova Pravila o organizaciji in delovanju Fakultete za farmacijo (7). Drugi dejavnik je bila odločitev za izvedbo zunanje inštitucionalne evalvacije (nemška agencija ASIIN), kjer je bila pot samoevalvacije že sama po sebi glavni doseženi cilj. V tem procesu smo sprejeli preoblikovano vizijo Fakultete, v katero smo zapisali svojo zavezo o odprtosti v svet, razpoznavnost v regiji in širše na eni strani ter skrb za dobrobit slovenskih državljanov in utrjevanje slovenske samobitnosti na drugi strani (6). To nista nasprotujoča si pola. Samobitnost ne pomeni samozadostnosti v stilu zapiranja v lastne okvire domačega vrta; odpiranje v svet ne pomeni slepe preslikave modelov, ki so se mogoče pokazali v drugačnem okolju dobri, niso pa ustrezni za slovenski prostor. Kako smo torej to vizijo v preteklem desetletju izpolnjevali? Kako smo nadgrajevali dosežke vseh preteklih desetletij od prvih začetkov organiziranega študija farmacije takoj po drugi svetovni vojni in od popolnega izvajanja programa v letu 1960, katerega 60. obletnico praznujemo?

Vsekakor se moramo ob pregledu aktivnosti na področju pedagoškega dela zavedati, da je slednje močno podprto z raziskovalnim delom. Na Fakulteti namreč znanje tudi ustvarjamo in ne zgolj širimo. S kritičnim odnosom udejanjamo vizijo v vsakodnevnih aktivnostih celotne skupnosti pedagogov, študentov, strokovnih in tehničnih delavcev, gradimo na lastnem znanju, nabiramo izkušnje v mednarodnih izmenjavah in gostovanjih, se povezujemo doma in v mednarodnem prostoru in premišljeno izbiramo rešitve (8).

4 OGRODJE KVALIFIKACIJ

Slovenija je po zaključku prenove izobraževalnih programov pripravila Slovensko ogrodje kvalifikacij (SOK), ki predstavlja javno dostopen informacijski sistem in omogoča vpogled v vse posamične kvalifikacije, ki jih je mogoče pridobiti v Sloveniji po javno veljavnih izobraževalnih programih in katalogih standardov strokovnih znanj in spretnosti. Na ta način sta se povečala preglednost kvalifikacij v državi ter njihovo ujemanje z evropskim ogrodjem kvalifikacij. Vsako kvalifikacijo predstavlja trajanje programa za pridobitev kvalifikacije, število pridobljenih kreditnih točk, raven v slovenskem ogrodju kvalifikacij (10 ravni), učni rezultati, sistem zaključevanja in ocenjevanja, kriteriji za napredovanje po programu, pogoji za pridobitev javne listine, izobraževalna institucija ter pogoji za prehod na višje ravni izobraževanja

ali usposabljanja. Opisi kvalifikacij vsebujejo po zakonu obvezne sestavine študijskih programov, ki so relevantni za delovno in družbeno okolje. Temu delu študijskega programa, ki je tako izhodišče kot cilj visokošolskega študija na posameznem področju, velja nameniti posebno pozornost tako pri pripravi novih programov kot pri akreditaciji in podaljševanju akreditacije. Fakulteta se je proaktivno vključila v postopek nastajanja kvalifikacijske strukture v Sloveniji na področju zdravstva in farmacije.

Skozi ustrezno uravnoteženje kompetenc in s posluhom za potrebe stroke smo tako ob sodelovanju Fakultete in Zbornice laboratorijske medicine Slovenije uspeli umestiti univerzitetni in magistrski program Laboratorijske medicine v nacionalno ogrodje kvalifikacij na način, da predstavljata po vsebini in obsegu modelni predmetnik za vse, ki vstopajo v specializacijo medicinske biokemije. S tem Fakulteta nadaljuje svoje poslanstvo nosilke izobraževanja na področju klinične biokemije kot največjega dela laboratorijske medicine (10). Za razliko od farmacije, kjer je nosilec stroke diplomant magistrskega programa, je nosilec v laboratorijski medicini specialist.

5 ODPRTOST FAKULTETE ZA FARMACIJO V OKOLJE

Fakultetno poslanstvo glede odprtosti, odzivnosti, akademske odgovornosti in razpoznavnosti, pa tudi ustrezne umeščenosti slovenskega znanja in izkušenj v širši prostor smo v preteklem obdobju dosegali skozi različne mehanizme.

Na lokalni/nacionalni ravni smo organizirali vsakoletna tematska vseživljenjska izobraževanja in usposabljanja, na katerih se je v desetih letih srečalo več kot 2000 alumnov in drugih udeležencev. Prav tako smo za Lekarniško zbornico Slovenije izvajali teoretični del strokovnih zdravstvenih specializacij – oblikovanje zdravil, preizkušanje zdravil, lekarniška farmacija, klinična farmacija, farmakognozija, v zadnjih letih pa tudi radiofarmacija, za Zbornico laboratorijske medicine Slovenije pa teoretični del specializacije medicinska biokemija. V študijski proces smo vključevali strokovnjake iz prakse kot vabljene predavatelje z izkušnjami, mentorje praktičnega usposabljanja, somentorje zaključnih del in raziskovalnih nalog. Pri tem so pomembno vlogo odigrali tudi projekti z gospodarstvom in javnimi zavodi ter inštitucijami, v katere so bili vključeni študenti.

Fakulteta je nadaljevala z izrednimi razširjenimi sejami senata, vpeljanimi 2008 za obravnavanje sistemskih vprašanj bolonjske prenove in realizacije. Razprave so se zaključile s sklepi senata, ki so bili izvršljivi že v jeseni za novo študijsko leto. Z letom 2015 so se tovrstne seje preoblikovale v pedagoške konference, ki predstavljajo odprt forum pedagogov, raziskovalcev in študentov glede izzivov na področju kakovosti študija. Njihovi zaključki se v obliki priporočil posredujejo Senatu fakultete, ki sprejme ustrezne ukrepe. Hkrati so bili izjemnega pomena redni mesečni sestanki prodekanov za študijske zadeve na UL, ki jih je uvedla takratna prorektorica, in so pomenili učinkovit prenos dobrih praks med članicami v fazi uvajanja bolonjskih programov. Kar nekaj izkušenj in rešitev s Fakultete se je razširilo tudi na druge članice UL.

Kot odgovorna inštitucija, ki prispeva k sooblikovanju prihodnosti in ki z ustvarjanjem in širjenjem znanstvenih spoznanj deluje v dobrobit slovenskih državljanov in splošnemu razvoju, smo se vedno obračali k prihodnosti. Da bosta slovensko zdravstvo in gospodarstvo tudi v prihodnje dobivala strokovno usposobljene diplomante, ki se bodo sposobni soočati tudi z vprašanji, za katere danes niti ne vemo, da bodo obstajala, smo načrtovali ne samo sprotno prilagajanje programov (reakreditacije), temveč tudi druge pogoje za delo. Omejevanja s strani krizne zakonodaje (ZUJF) so od 2012 dalje neposredno vplivala na nezmožnost izpolnjevaja obvez iz zakona o visokem šolstvu, da imajo študenti pri rednem napredovanju pravico dokončati študij pod pogoji, ki so veljali ob vpisu. Omejitve so vplivale na kakovost izvajanja (večje skupine na vajah in seminarjih, združeno izvajanje podobnih predmetov, manj individualnega dela …), vendar se slednji nismo odrekli, čeprav na račun obremenitev zaposlenih. Ob tem smo se seveda soočili z vprašanjem, koliko je smiselno zmanjševati vpisna mesta na smeri farmacija, ko pa vemo, da farmacevtska industrija v Sloveniji prispeva kar 5 % bruto nacionalnega dohodka in se s kapacitetami pri nas celo širi. Če prištejemo še dodano vrednost farmacevtov v javnem in zasebnem sektorju v preskrbi ter učinkoviti in varni uporabi zdravil, potem je jasno, da je zgornje vprašanje zgolj retorično. Vpis bi morali še povečati, toda celo za obstoječi obseg programa nam manjka več tisoč kvadratnih metrov laboratorijskih površin in predavalnic, pa tudi kadra. Kljub temu, da nekatere omejitve še vedno veljajo in da financiranje ni optimalno, smo se kot odgovorna inštitucija odzvali na potrebe družbe in v zadnjih letih postopoma večali število vpisnih mest glede na znižane številke sredi krize.

Akreditacija prenovljenih ali novih programov je bila zaključena do leta 2008, sedem let pozneje pa je bilo potrebno

vse programe ponovno akreditirati, kar je sovpadalo z zaključevanjem izvajanja starih programov. Za enovit magistrski študijski program farmacija je to pomenilo, da smo komajda izpeljali eno generacijo študentov v celoti, že smo se morali pripraviti na reakreditacijo. Glede na finančne in kadrovske omejitve ter prostorsko stisko je bilo izpolnjevanje reakreditacijskih zahtev vse prej kot enostavno in sploh ne samoumevno. Celoten proces reakreditacije posameznih programov je potekal tri leta, od 2014 do 2016 (11). Za vse programe smo dobili sklepe o akreditaciji za maksimalno obdobje, to je sedem let. Uspešno opravljeni akreditacijski postopki Nacionalne agencije za kakovost v visokem šolstvu (NAKVIS) so pokazali, da kljub omejitvam izvajamo študijske programe odlično.

Na mednarodni ravni smo gradili na odprtosti izmenjav ljudi (študentov, pedagoških in strokovnih delavcev) in izkušenj. Mednarodno izmenjavo študentov smo leta 2011 v organizacijskem smislu prenesli z ravni koordinatorja na novo oblikovano mesto prodekana za mednarodno sodelovanje. To je omogočilo bolj strateški pristop k načrtovanju in bolj sistematično upravljanje izmenjav. K internacionalizaciji kot elementu odprtosti v mednarodno okolje sodi tudi vključevanje tuje e-literature, mednarodnih baz podatkov, primerov iz mednarodnih praks, pa tudi sodelovanje v mednarodnih raziskovalnih projektih, katerih izkušnje in znanje se prelivajo v pedagoški proces (»internacionalizacija doma«).

Odprtost Fakultete v evropski prostor predstavlja vključenost v aktivnostih matične mednarodne organizacije, to je Evropskega združenja farmacevtskih fakultet (EAFP), že od njenega nastanka v letu 1992. V letih 2008–2011 smo se vključili v skupni projekt Pharmine, katerega rezultati so bile analize po posameznih državah (*country report*) (8) in primerjava programov izobraževanja, usposabljanja in zaposlovanja farmacevtov v Evropi.

Jubilejno 20. konferenco EAFP z okoli 145 udeleženci, pretežno dekani in prodekani iz več kot 30 držav s treh kontinentov, smo organizirali v Ljubljani na temo »Znanstveno temelječe izobraževanje: za boljša zdravila in boljšo skrb za paciente« (9).

V nadaljevanju smo kljub dokaj togim pravilom NAKVIS-a, vezanim na strukturo programa, sledili sodobnim pedagoškim tokovom in uvajali v študij kompetenčne modele. Vključili smo se tudi v mednarodni projekt analize kompetenc farmacevtov PHAR-QA »Zagotavljanje kakovosti izobraževanja in usposabljanja evropskih farmacevtov«, ki ga je financirala Evropska agencija za kulturo in izobraževanje (EACEA). Fakulteta je v okviru projekta koordinirala aktivnosti 18 držav v eni od štirih regij evropskega prostora. Cilj projekta je bil vzpostavitev evropske mreže zagotavljanja kakovosti v izobraževanju in usposabljanju farmacevtov. Potek in rezultate smo objavili v več člankih (12). Tudi s tem je Fakulteta izpolnjevala svojo vizijo in poslanstvo širjenja znanstvenih spoznanj, graditve na lastnem znanju in sooblikovanja smernic v širšem evropskem prostoru tudi preko Obzorja 2020.

Po zaključku EU projekta PHAR-QA smo preverili, ali naš program farmacije omogoča študentom pridobivanje vseh mednarodno ovrednotenih kompetenc. Študijski program farmacija smo kartirali po uveljavljeni metodologiji Delfi. Ugotovili smo, da naš program naslavlja vse kompetence s seznama, toda hkrati tudi kritično ugotovili, da so v seznamu šibko zastopane nekatere, ki jih naš program vsebuje, ker so ključne za slovenski in tudi mednarodni prostor. To so kompetence s področja znanstvenega dela, zlasti razvoja in izdelave zdravil, ki se pogosto šteje kot specializacija in ne kot sestavina temeljnega farmacevtskega študija (13). To pa hkrati pomeni, da so diplomanti slovenskega programa farmacija z evropske perspektive nadpovprečno široko izobraženi – torej da delodajalci v gospodarstvu sprejmejo odlično izobražene farmacevte, sposobne soočanja z izzivi 21. stoletja. Seveda pa v petletnem študiju ne glede na kakovost in zgoščenost ni mogoče naučiti vsega. Še vedno gre za farmacevte z »izkušnjami novincev« glede na kategorije na tem področju: novinec, delavec z omejenimi izkušnjami, izkušen delavec, ekspert (14). Pridobivanje izkušenj v delovnem okolju je odvisno od zahtevnosti delodajalcev, prav tako usmerjeno stalno poklicno usposabljanje, pri čemer z organizacijo tovrstnih usposabljanj sodeluje tudi Fakulteta. Študijski program Fakultete tako vsebuje ustrezno uravnoteženost, ki je skladna s priporočili Evropskega združenja farmacevtskih fakultet iz leta 2018, ki govori o štirih stebrih relevantnega izobraževanja farmacevtov: i) uravnoteženje znanstvenega in strokovnega dela, ii) izobraževalne metode z možnostjo praktičnega in eksperimentalnega pristopa, iii) priprava na delo v skupinah in iv) pripravljenost na vseživljensjko usposabljanje in inovativnost (15). Vsa spoznanja o vrednotenju programa farmacije smo v največji možmi meri prenesli tudi na druge programe, ki jih izvaja Fakulteta.

6 PRVA ZUNANJA INSTITUCIONALNA PRESOJA FAKULTETE ZA FARMACIJO

Ob spremembah študijskih programov, ob spremembah notranje organiziranosti in ob zavzetosti za kakovost na

vseh področjih dela, smo se leta 2014 odločili za pogled v ogledalo, to je prvo zunanjo inštitucionalno presojo Fakultete v njeni celotni zgodovini delovanja od ustanovitve samostojne fakultete 1995/96, pa tudi prej v obliki oddelka oziroma odseka. Evalvacija in priprave nanjo so potekale dve leti v okviru projekta zagotavljanja kakovosti UL. Tisto, kar je ključno, ni 60 strani dolgo samoevalvacijsko poročilo z nekaj sto stranmi prilog, temveč način priprave poročila o tem, kako vidimo sami sebe na področju strukture delovanja, organizacijske kulture in nadzornih mehanizmov samoocenjevanja. Fakultetna komisija za kakovost in akreditacijo v svoji razširjeni sestavi je opravila izjemno delo, bistvena pa je bila vključitev celotnega kolektiva Fakultete v aktivnosti, ko je v večkrožnem sistemu razprav po organizacijskih enotah lahko vsak posameznik dodal svoj kamenček v mozaik. Pristop k samorefleksiji celotne skupnosti Fakultete in učvrstitev zavedanja, kaj smo, kdo smo in kje so naši izzivi, je bil naporen in dolgotrajen ter je zahteval veliko zavzetost vseh: vodstva, zaposlenih in študentov.
Mednarodna skupina presojevalcev je potrdila, da smo na pravi poti: prepoznavamo kakovost in smo zavezani kakovosti, in da to ni samo zapisano v dokumentih, ampak da to živimo vsak dan, s pogledom in mislimi, uprtimi v prihodnost. S tem so tudi potrdili stališče, da nas ne zanima več samo, kako dobri smo na posameznem področju in kaj smo dosegli, temveč kaj lahko še dosežemo in kje so naši izzivi. Sklepna misel evalvacijske komisije je bila: »*Razvojno usmerjeno vodstvo in zadostna kritična masa kakovostnih delavcev ter zavzeti študenti so zagotovilo za kakovost Fakultete za farmacijo na Univerzi v Ljubljani.*« To je za celotni kolektiv Fakultete izjemna pohvala. Sklepna misel seveda ne pomeni, da nimamo težav ali da teče vse samo gladko, ampak da se zavedamo svojih izzivov, da rešujemo zaplete in da sledimo svoji razvojni poti.

7 SKLEP

V preteklih dveh desetletjih smo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani ne samo sledili evropskemu modelu izobraževanja, temveč ga na področju farmacije tudi soustvarjali. To smo dosegali in še dosegamo s sistemi zagotavljanja kakovosti in z ustrezno uravnoteženostjo vsebin in kompetenc za izpolnjevanje raznolikih in vedno večjih pričakovanj družbe ob upoštevanju slovenskih posebnosti in potreb zaposlovanja.

8 REFERENCE

1. *Svetlik I, Kristl J, Širok M, Komljenovič J. Bolonjska prenova po ljubljansko. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2012.*
2. *ENQA, ESU, EUA, EURASHE, EI, BUSINESSEUROPE, EQAR. Standards and guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area. Bruselj: EURASHE; 2015.*
3. *Pejovnik S. Universitatis Labacensis Rector Fui, Spomini na rektorska leta. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2019.*
4. *Gaber S, Kos Ž, Turk G. Priložnosti in izzivi zagotavljanja kakovosti visokega šolstva. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2015.*
5. *Gobec S (urednik), Mataija L (urednik). Poročilo o dosežkih Fakultete za farmacijo v letu 2010. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2011.*
6. *Božič B (urednik), Toth B (urednik). Poročilo o dosežkih Fakultete za farmacijo v letu 2014. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2015.*
7. *Pravila o organizaciji in delovanju UL FFA. Dosegljivo na: http://www.ffa.uni-lj.si/fakulteta/predstavitev/pravila-akti-in-ceniki*
8. *Božič B, Obreza A, Atkinson J. Pharmacy Practice and Education in Slovenia. Pharmacy. 2018 Dec; 7(1). pii: E4.*
9. *EAFP Annual Conference. Science-based pharmacy education: Towards better medicines and patient care. Final program. Ljubljana: EAFP & ULFFA; 2014.*
10. *Pravilnik o specializaciji iz medicinske biokemije. Uradni list RS št. 15/2017.*
11. *Božič B (urednik), Toth B (urednik). Poročilo o dosežkih Fakultete za farmacijo v letu 2016. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2017.*
12. *PHAR-QA projekt. Dosegljivo na: https://www.phar-qa.eu/publications/*
13. *Gmeiner T, Horvat N, Kos M, Obreza A, Vovk T, Grabnar I, Božič B. Curriculum mapping of the master's program in pharmacy in Slovenia with the PHAR-QA competency framework. Pharmacy. 2017; 5 (2).*
14. *Božič B. Competencies of the "first day of job" pharmacist. V: Potpara Z (urednik). Abstract Book, II Congress of pharmacists of Montenegro with international participation. Budva: UCG&FKCG; 28–31 May 2015.*
15. *EAFP Executive Committee. EAFP Position paper 2018: Four pillars for relevant pharmacy education. 2018. Dosegljivo na: https://eafponline.eu/wp-content/uploads/2018/06/here.pdf*

DRUGI O FAKULTETI ZA FARMACIJO

Univerza *v Ljubljani*

PROF. DR. IGOR PAPIČ, REKTOR UNIVERZE V LJUBLJANI

Fakulteta za farmacijo sodi med naše mlajše članice. Brez nje Univerza v Ljubljani, najstarejša in največja izobraževalna ter znanstvenoraziskovalna institucija v Sloveniji, ne bi bila celovita univerza. Fakulteti iskreno čestitam za 60 let delovanja, podajanja in ustvarjanja znanja ter za podporo pri uresničevanju našega skupnega poslanstva – skrb za razvoj družbe, njeno dobrobit in kakovost življenja. Ob tem pomembnem jubileju se zahvaljujem nekdanjim in sedanjim sodelavcem fakultete za odlične pedagoške in znanstvenoraziskovalne dosežke. Zahvala gre tudi številnim generacijam študentov in alumnov, ki so najboljši ambasadorji farmacevtske stroke, saj vestno predajajo svoje znanje družbi in skrbijo za uspešen razvoj slovenske farmacevtske industrije.

MIRAN GOLUB, PREDSEDNIK LEKARNIŠKE ZBORNICE SLOVENIJE

Varnost bolnika je prvo in glavno vodilo lekarniškega farmacevta in Lekarniške zbornice Slovenije, ki skrbi za ugled, verodostojnost in razvoj lekarniške dejavnosti. Za izpolnjevanje svojih temeljnih nalog zato tesno sodelujemo s Fakulteto za farmacijo. Naša znanja in veščine se vseskozi razvijajo in dopolnjujejo, zato je tudi sodelovanje s Fakulteto skozi leta vse močnejše. Skupaj oblikujemo programe specializacij za magistre farmacije in sodelujemo pri organizaciji strokovnih izpopolnjevanj farmacevtskih strokovnih delavcev. S tesnim sodelovanjem Lekarniške zbornice Slovenije in lekarniških izvajalcev že več kot 15 let poteka praktično usposabljanje v lekarnah pod okriljem mentorjev iz lekarniške dejavnosti, ki je del študijskega programa. Znanja, veščine in izkušnje mentorjev v lekarniški dejavnosti učinkovito izmenjujemo in združujemo v različnih okoljih. Srečevanje oziroma združevanje, ki nam je omogočeno tudi po zaključku formalne izobrazbe, polni našega akademskega duha in naš še močneje povezuje s kolegi.

DOC. DR. PIKA MEŠKO BRGULJAN, PREDSEDNICA ZBORNICE LABORATORIJSKE MEDICINE SLOVENIJE

Zbornica laboratorijske medicine Slovenije (ZLMS) združuje strokovnjake s področja laboratorijske medicine. Zastopa interese tega področja, pripravlja strokovna stališča, skrbi za strokovno izpopolnjevanje, sodeluje z ministrstvom ter drugimi ustanovami. Z javnim pooblastilom vodi specializacijo medicinske biokemije, register izvajalcev, izvaja strokovne nadzore. Zelo pomembno je sodelovanje ZLMS in Katedre za klinično biokemijo Fakultete za farmacijo, ki sodelujeta že od samih začetkov delovanja ZLMS. Sodelovali sta pri preverjanju izpolnjevanja pogojev Slovenije na področju izobraževanja za zdravstvene poklice s strani EU, pri preoblikovanju strokovnega programa Laboratorijske biomedicine in njegovi nadgradnji z magistrskim programom v bolonjski prenovi. Uveljavili sta oba programa kot model vstopnih kompetenc v specializacijo medicinske biokemije, katerega del teoretičnih vsebin izvaja Fakulteta. Sodelovanje je usmerjeno na zagotavljanje kakovosti izobraževanja in usposabljanja laboratorijskih strokovnjakov, saj so znanje in s tem povezane kompetence pri opravljanju poklica v laboratorijski medicini ključni za kakovostno, kompetentno delo medicinskih laboratorijev in s tem varnost pacientov.

ZLMS
Zbornica laboratorijske medicine Slovenije

JOŽE COLARIČ, PREDSEDNIK UPRAVE IN GENERALNI DIREKTOR

Znanost omogoča ljudem prispevati k višji vrednosti in kakovosti življenja. S svojim znanjem, ki ste ga na Fakulteti za farmacijo posredovali generacijam farmacevtov, ste pomembno prispevali k razvoju in ugledu farmacevtske stroke v Sloveniji in širše.
V Krki smo z vami povezani malodane od ustanovitve. Desetletja ste eden naših ključnih izobraževalnih partnerjev. Danes je v našem podjetju zaposlenih več sto vaših diplomantov s kakovostnim znanjem opremljenih strokovnjakov.
Novih idej, izdelkov in tehnologij ni mogoče uresničiti brez dialoga znanosti. Mnogi Krkini projekti so plod skupnih prizadevanj, timskega pristopa in odličnega sodelovanja naših sodelavcev z raziskovalci vaše fakultete. Tako skupaj dosegamo napredek na področju farmacije in prodor na svetovne trge.
Tudi v prihodnje bomo podpirali oblike študija in sodelovanja, ki vodijo do konkretnih rezultatov. Prepričani smo, da bomo našli pravšnjo formulo, ki bo omogočila odličnost domačih razvojno-raziskovalnih potencialov. Le tako bomo lahko reševali različne izzive, odpirali vrata novih spoznanj in se veselili skupnih dosežkov ter razvoja stroke.

član skupine Sandoz
a Sandoz company

ROBERT LJOLJO, PREDSEDNIK UPRAVE

Fakulteta za farmacijo UL je Alma mater za veliko večino Lekovih farmacevtov, ki s(m)o danes mednarodno priznani znotraj globalne mreže farmacevtske družbe Novartis. Fakulteta za farmacijo in Lek sta se skozi desetletja razvijala z roko v roki, skozi sodelovanja na znanstveno-raziskovalnem in pedagoškem področju. Skupaj študentom omogočamo vpogled v raziskave, razvoj, proizvodnjo in poslovne funkcije v industriji, mentoriramo zaključna akademska dela, Novartisovi sodelavci so redni ali vabljeni predavatelji na fakulteti, sodelujemo tudi v programih za razvoj mladih talentov in kompetenc prihodnosti. Soustvarjamo sodobne študijske vsebine, na področju inovativnih in generičnih zdravil, s posebno dodano vrednostjo na področjih bioloških zdravil in končnih zdravilnih oblik. Skupaj prispevamo k razvoju širše družbe in njene blaginje, ustvarjamo dobre pogoje za delo in življenje najbolj perspektivnih strokovnjakov in si prizadevamo za njihovo vrnitev po usposabljanjih v tujini. Ponosni smo, da soustvarjamo družbo znanja, nenehnega učenja in napredka.

PROF. DR. HANS-UWE SIMON, ČASTNI DOKTOR UNIVERZE V LJUBLJANI

UNIVERSITÄT BERN

First of all, I would like to congratulate all members of the Faculty of Pharmacy of the University of Ljubljana on their 60th anniversary. Today, you represent a top school for Pharmacy students in Europe. I have had the opportunity to collaborate with you since 2004. In the last 15 years, I have supervised more than 10 Master students from your Faculty, three of them continuing their studies as PhD students and two are currently postdoctoral fellows in my laboratory at the University of Bern. All students joining my laboratory were highly motivated, talented individuals which received a solid scientific education during their studies in your Faculty. These interactions resulted in several original publications. My work has always been appreciated by the different Deans and professors of your Faculty. I am still enjoying the work with you and I am extremely thankful and proud that you honoured me with an honorary doctoral degree in 2017.

DAVORIN POHERC, PREDSEDNIK UPRAVE

KEMOFARMACIJA

V Kemofarmaciji, vodilni veletrgovini z zdravili, oskrbujemo lekarne z učinkovitimi, varnimi in kakovostnimi zdravili. Kakovost je zato temelj našega poslovanja, saj tako zagotavljamo varnost in učinkovitost zdravil v celotni oskrbni verigi, na poti od proizvajalca do pacienta. Kemofarmacija zaposluje veliko magistrov farmacije. In vsi smo bili študenti Fakultete za farmacijo. Veseli smo, da pridobljeno strokovno znanje, obogateno z izkušnjami iz prakse, lahko predstavljamo študentom farmacije ob obiskih in ogledih našega poslovanja, s kolegi s fakultete pa tudi na strokovnih in družabnih srečanjih. Na mladih svet stoji, ampak tudi izkušnje štejejo. Z veseljem sodelujemo s Fakulteto za farmacijo kot osrednjo znanstveno-izobraževalno inštitucijo v farmaciji. Veseli in ponosni smo, da smo tudi mi del vaše poti pri razvoju strokovnjakov z različnih področij farmacije, ki ste jih v zadnjih letih močno razširili in prilagodili potrebam trga.
Fakulteta je bila in ostaja gonilo razvoja stroke. Daje nam pogled naprej ter krepi pomen farmacevtske stroke v širšem družbenem okolju. Povezovanje strokovnega znanja in raznolikih delovnih izkušenj je ključno, da se lahko vsi skupaj uspešno razvijamo in delujemo naprej.

MARTINA PERHARIČ, GENERALNA DIREKTORICA

V Medisu je skrb za bolnika že 30 let naša osnovna dejavnost. Smo vodilno, neodvisno podjetje za trženje farmacevtike v srednji in vzhodni Evropi in v pribaltskih državah, zaupa nam vedno več proizvajalcev inovativnih proizvodov. Zdravstvenim delavcem ob tem prinašamo znanje, informacije in strokovno, poglobljeno medicinsko svetovanje. Tako odgovorno delo ponosno opravljajo izjemni strokovnjaki, farmacevti, ki so študij zaključili na Fakulteti za Farmacijo UL. Podporo jim izkazujemo že s štipendiranjem v času študija. Vrsto let sodelujemo tudi z Društvom študentov farmacije Slovenije in podpiramo njihove izobraževalne dejavnosti. Naše dolgoletno partnerstvo se odraža tudi pri razvijanju in ohranjanju slovenskega strokovnega izrazoslovja. Skupaj smo pripomogli k postavitvi in ponatisu Slovenskega farmacevtskega terminološkega slovarja. Lanskoletno priznanje fakultete ustanovitelju Medisa, Tonetu Strnadu, za dolgoletno partnerstvo s fakulteto potrjuje, da zmoremo skupaj pomembno vplivati na boljše zdravje ljudi ter pozitivno prispevati družbi in okolju.

PROF. EMERITUS DR. HANS JUNGINGER, ČASTNI SENATOR UNIVERZE V LJUBLJANI

In March 1984, I met Professor Jelka Šmid-Korbar at the congress of the Pharmaceutical Society of the German Democratic Republic in Erfurth, where we both were invited foreign guests. In the following years we have seen each other at various international congresses and I visited Ljubljana many times to give lectures and have fruitful discussions together with the Pharmaceutical Technology group to further strengthen our research strategies.

In 2008, I received the greatest honour of the University of Ljubljana and was appointed as Honorary Senator. Thereafter there were some delays of visits after my cancer diagnosis and I came back to the celebration of the 100 years anniversary of the University of Ljubljana. This year, the Faculty of Pharmacy will celebrate its 60 years existence and I would like to congratulate the staff and all students for their numerous scientific achievements during this period. I am happy that I could also contribute a little bit to these successes.

Ad multos annos!

NICHOLAS A. PEPPAS, SC. D., HON. CAUSA, ČASTNI DOKTOR UNIVERZE V LJUBLJANI

TEXAS
The University of Texas at Austin

On the occasion of the 60th Anniversary of the Faculty of Pharmacy of the University of Ljubljana, I want to congratulate all the Faculty, the staff members, research investigators and students for this great achievement which honors one of the best pharmacy faculties in Europe. With its 23 faculties and 3 academies the University of Ljubljana, Slovenia, shines in the European scene. And the Faculty of Pharmacy is a bright leader in modern pharmaceutical sciences with emphasis on biological and technological problems. As several of the Faculty colleagues know I have been a strong supporter of Slovenia since 1989, before its eventual independence. I am honored to have received an honorary doctorate from this University and I rejoice in your wonderful celebration.

JAKA ROTMAN, ŠTUDENTSKI SVET FAKULTETE ZA FARMACIJO

Študentski svet
Fakultete *za farmacijo*

UL 100 let

Za študij farmacije sem se odločil predvsem, ker ponuja širok spekter interdisciplinarnih znanj. Omogoča mi pridobiti tako izkušnje v kliničnem okolju tekom praktičnega usposabljanja kot tudi v laboratoriju med raziskovalnim delom na katedrah fakultete. Nabor pridobljenih kompetenc mi bi nedvomno omogočil zaposlitev v raznih sferah farmacije. UL FFA zame predstavlja ustanovo, ki spodbuja moj profesionalni in osebnosti razvoj ter me skozi kakovostno zastavljen študijski program izobražuje za strokovnjaka hitro razvijajočega se področja. V prihodnosti vidim velike možnosti farmacije predvsem pri razvoju novih bioloških zdravil, razcvetu klinične farmacije na slovenskem območju ter v personalizirani medicini.

KATEDRA ZA BIOFARMACIJO IN FARMAKOKINETIKO

Člani Katedre za biofarmacijo in farmakokinetiko (od leve proti desni): Tjaša Felicijan, asist. Jurij Zdovc, asist. Žane Temova Rakuša, Nevenka Lilik, Timeja Planinšek Parfant, doc. dr. Jurij Trontelj, izr. prof. dr. Tomaž Vovk, prof. dr. Albin Kristl (predstojnik), Andrej Grobin, asist. Katarina Rede, izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, Nika Osel, prof. dr. Marija Bogataj, Greta Cof, prof. dr. Iztok Grabnar. Manjkajo: izr. prof. dr. Robert Roškar, izr. prof. dr. Simon Žakelj, Mihaela Kolarev.

Na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko raziskujemo procese, ki potekajo v človeškem telesu po aplikaciji zdravila. Te procese razdelimo na sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike, njeno absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje (sistem LADME). Proučujemo mehanizme in kinetiko teh procesov in poskušamo opredeliti vpliv različnih dejavnikov (hrana, sočasna uporaba drugih zdravil, različna fiziološka in patološka stanja organizma, genetski dejavniki) na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin.

Za vrednotenje farmakokinetike spojin razvijamo različne kromatografske metode z UV/VIS, elektrokemijskim, fluorescenčnim in masnospektroskopskim detektorjem. V okviru predformulacijskih raziskav proučujemo njihove fizikalno-kemijske lastnosti, kot so topnost, hitrost raztapljanja, stabilnost, ionizacija, permeabilnost ter metabolne pretvorbe. Na osnovi teh dejavnikov in profilov sproščanja *in vitro* napovedujemo lastnosti farmacevtske oblike *in vivo*.

S tako pridobljenim znanjem razvijamo tudi farmakokinetično-farmakodinamične modele, ki omogočajo napovedovanje kliničnih učinkov zdravil ter iskanje vzrokov za njihovo variabilnost. Ti modeli omogočajo uvedbo individualnega odmerjanja zdravil glede na posameznikove genotipske in fenotipske značilnosti. Raziskave, ki so podprte z najsodobnejšimi tehnologijami, pripomorejo k učinkovitejšemu in varnejšemu zdravljenju. Ker nas zanima tudi nadaljnja usoda zdravilnih učinkovin in njihovih metabolitov, raziskujemo pojavnost le-teh v okoljskih vzorcih odpadnih, površinskih in pitnih vod s pomočjo zelo občutljivih in selektivnih metod tekočinske kromatografije, sklopljene z masno spektroskopijo.

ALI LAHKO Z MODELI NAPOVEMO USODO ZDRAVILA V TELESU IN OPTIMIRAMO ZDRAVLJENJE?

CAN MODELS PREDICT THE DRUG PERFORMANCE IN VIVO AND OPTIMISE PHARMACOTHERAPY?

AVTORJI / AUTHORS:
Prof. dr. Marija Bogataj, mag. farm.
Tjaša Felicijan, mag. farm.
Prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm.
Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.
Izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.
Doc. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.
Izr. prof. dr. Simon Žakelj, mag. farm.
Prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: albin.kristl@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

V pričujočem članku sledimo poteku farmakokinetičnih procesov: sproščanje, absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem in izločanje. Za ponazarjanje teh procesov uporabljamo različne modele. Najprej opisujemo modele za vrednotenje procesov sproščanja in modele za vrednotenje absorpcije oz. permeabilnosti *in vitro*. Na osnovi tako pridobljenih informacij lahko učinkovine razvrstimo v ustrezen razred biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema in predvidimo obseg absorpcije. Sledijo modeli za vrednotenje metabolizma in na koncu predstavitev področja farmakokinetično-farmakodinamičnega modeliranja. Osnovni namen proučevanja farmakokinetičnih procesov je optimizacija farmakoterapije bolnikov, ki jo v klinični praksi lahko nadgradimo s storitvami klinične farmacije.

KLJUČNE BESEDE:
bioanalitika, biofarmacija, farmakokinetika, klinična farmacija, modeli

ABSTRACT

In this article, the principle of biopharmaceutical processes is pursued: dissolution, absorption, distribution, metabolism and elimination. For the evaluation of these processes we use different models. First we describe the models used to evaluate drug dissolution *in vitro* and the models used to estimate absorption and permeability *in vitro*. The information thus obtained can be used to classify drugs according to the biopharmaceutical classification system and to predict the extent of their absorption. Then, the models for the evaluation of metabolism and the principles of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling are described. The basic goal of studying pharmacokinetic processes is to optimise the pharmacotherapy of patients, which can be in clinical practice further upgraded with clinical pharmacy services.

KEY WORDS:
bioanalytics, biopharmacy, clinical pharmacy, models, pharmacokinetics

1 UVOD

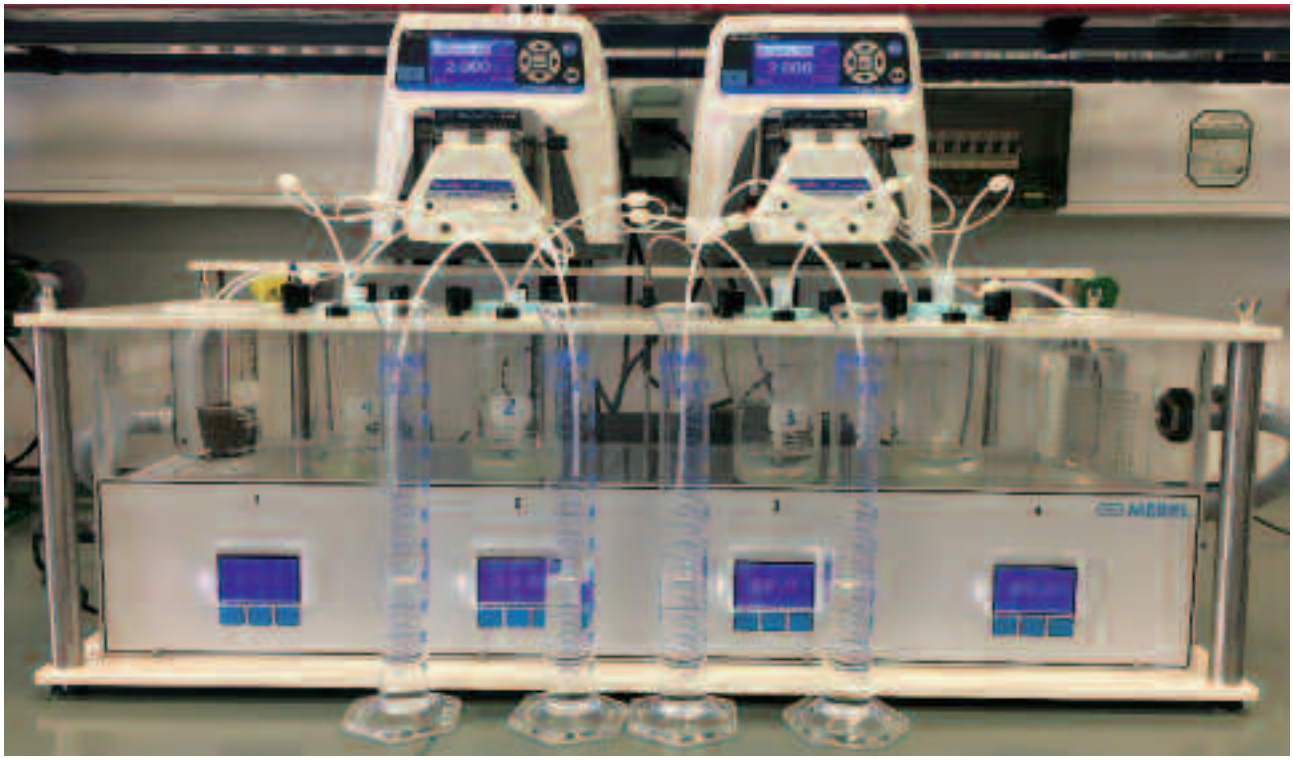
Od učinkovine do zdravila je praviloma dolga pot. Farmacevtski tehnologi vgradijo učinkovine v zdravilo, pomembno pa je tudi, kakšne farmakokinetične lastnosti bo imelo zdravilo. Če so farmakodinamične lastnosti v največji meri odvisne od delovanja oz. lastnosti učinkovine, pa je farmakokinetika v marsičem odvisna od farmacevtske oblike. Vplivamo lahko predvsem na sproščanje učinkovine iz zdravila in tako na njeno absorpcijo. Absorbirana učinkovina se po organizmu porazdeli ter iz telesa izloči v kemijsko nespremenjeni obliki ali v obliki metabolitov.

Na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) načrtujemo, kakšne lastnosti morajo imeti posamezna zdravila oz. učinkovine za optimalen učinek, v največji meri z vidika sproščanja, jih proučujemo in preverjamo *in vitro* (biofarmacija) ter napovedujemo njihove farmakokinetične lastnosti *in vivo*, zlasti hitrost in obseg absorpcije. Proučujemo pa tudi povezavo med farmakokinetiko in farmakodinamiko v organizmu, pogosto znotraj različnih populacij bolnikov. Za proučevanje zgoraj navedenih procesov uporabljamo različne modele. Pri njihovem razvoju in uporabi ima pomembno mesto (bio)analitika, ki predstavlja »rdečo nit« pri vrednotenju navedenih procesov. Širši namen modelov v biofarmaciji in farmakokinetiki je razviti zdravila s čim večjo učinkovitostjo in minimalno pojavnostjo neželenih učinkov. Optimizacijo farmakoterapije v klinični praksi pa dopolnjujejo storitve klinične farmacije.

2 MODELI, KI OPISUJEJO SPROŠČANJE IN S SPROŠČANJEM POVEZANE PROCESE

Sproščanje zdravilne učinkovine je prvi proces, ki poteče po aplikaciji farmacevtske oblike in pogosto pomembno vpliva tudi na potek plazemskih koncentracij učinkovine in preko njih na terapevtski učinek zdravila. Proces sproščanja opredelimo z različnimi modeli. Matematične modele pogosto uporabljamo za opis kinetike sproščanja in so v določeni meri lahko tudi pokazatelji mehanizmov, preko katerih sproščanje poteka. Zaradi prepletanja različnih procesov znotraj sproščanja se tudi uporabljeni modeli razlikujejo glede na predpostavke in vključene parametre, ki posledično definirajo predpostavljeno kinetiko sproščanja (1, 2). Pogoste so enostavne kinetike 0., 1. ali $\sqrt{t}$ reda, ki jih uporabljamo za opis sproščanja iz različnih farmacevtskih oblik (3), kinetiko sproščanja pa lahko predstavimo tudi z bolj kompleksnimi modeli, kot je npr. Korsmeyer-Peppasov, katerih prednost je, da so mehanistično bolj relevantni (1). Z modeli pa ne opisujemo samo sproščanja, temveč tudi nekatere procese, ki jim je izpostavljena farmacevtska oblika po aplikaciji in ki lahko ključno vplivajo na sam proces sproščanja. Z matematičnimi modeli smo tako opisali proces prehoda pelet iz želodca v dvanajstnik, ki je izjemno pomemben pri večenotnih farmacevtskih oblikah, katerih sproščanje je odvisno od pH. Večenotne oblike, npr. pelete, prehajajo iz želodca v daljšem časovnem intervalu in pogosto je sproščanje iz njih odvisno tudi od časa njihovega zadrževanja v želodcu. Na osnovi literaturnih podatkov smo razvili matematične modele, ki opisujejo kinetiko individualnih prehodov in tudi povprečnega prehoda pelet iz želodca za aplikacijo na tešče (4, 5) in aplikacijo s hrano (6). Prehod tablet iz želodca je enostavnejši, saj preide tableta, ki v želodcu ne razpade, v dvanajstnik v določenem trenutku. Čas prehoda je najpogosteje med nekaj minutami in dvema urama po aplikaciji. V populaciji obstaja distribucija časov prehodov znotraj tega intervala, kar tudi lahko opišemo z modelom (5).

Za določanje kinetike sproščanja in opazovanje obnašanja farmacevtskih oblik uporabljamo tudi različne laboratorijske – eksperimentalne modele. Najpogosteje uporabljamo v farmakopejah opisane modele, t. i. naprave 1, 2, 3 in 4, v katerih je farmacevtska oblika izpostavljena mediju, ki običajno ponazarja medij prebavnega trakta, in določenim mehanskim obremenitvam oz. gibanju, kar pa se razlikuje med napravami (7). Te naprave so dejansko modeli, ki ponazarjajo situacijo v prebavnem traktu po peroralni aplikaciji farmacevtske oblike, so pa hkrati tudi eno od osnovnih orodij za kontrolo kakovosti farmacevtskih oblik in zato zanje veljajo izjemno stroge zahteve. To zmanjšuje njihovo fleksibilnost z vidika spreminjanja parametrov v širokih fizioloških intervalih, zato so razvili številne t. i. biorelevantne modele sproščanja, ki se z različnimi parametri in pogoji, kolikor je le mogoče, približajo pogojem v prebavnem traktu (7, 8). Izvedbe segajo od zelo enostavnih poskusov v laboratorijskih čašah do modelov, ki ponazarjajo obliko delov prebavnega trakta, sile in čase prehoda, ki so jim farmacevtske oblike izpostavljene (9–12). Tudi na UL FFA smo razvili model, ki s pomočjo uporabe steklenih kroglic ponazarja značilno gibanje farmacevtske oblike, parametri modela, kot so pretoki, volumni, temperatura, sestava medijev, pa so znotraj fizioloških vrednosti (slika 1) (13). S



Slika 1: Model za sproščanje – pretočni sistem s kroglicami, razvit na UL FFA.
Figure 1: Dissolution model – flow through system with glass beads, developed at UL FFA.

takšnim modelom lahko ponazarjamo tudi individualne pH vrednosti vzdolž prebavnega trakta ter spremljamo njihov vpliv na sproščanje učinkovine (14). S pomočjo opisanih biorelevantnih modelov lahko ponazarjamo procese, ki potekajo *in vivo* v prebavnem traktu po aplikaciji farmacevtske oblike, in v primerjalnem smislu napovemo kinetiko sproščanja zdravilnih učinkovin iz dveh ali več farmacevtskih oblik. Čim bolj se model približa dejanskim pogojem v prebavnem traktu, večja je verjetnost, da je napoved pravilna oz. biološko relevantna.

3 MODELI ZA VREDNOTENJE PERMEABILNOSTI OZ. ABSORPCIJE

Metode za napovedovanje in vrednotenje absorpcije zdravilnih učinkovin iz prebavnega trakta v grobem delimo na nebiološke in biološke. Nebiološke metode (npr. določanje polarne/nepolarne površine molekule, porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda, metode *in silico* …) temeljijo predvsem na molekularni strukturi učinkovine. Tako smo v naših laboratorijih že v 90. letih proučevali termodinamske lastnosti logP kot tudi njegovo uporabnost za predvidevanje absorpcije in biološke uporabnosti (15, 16). Kasneje smo razvili metodo določanja permeabilnosti skozi različne membrane v Ussingovih komorah (17), kar smo nadgradili s t. i. difuzijskimi celicami EasyMount (slika 2), ki so modificirane celice Sweetana-Grass. Določanje permeabilnosti v omenjenih difuzijskih celicah skozi izolirane segmente črevesa poskusnih živali oz. skozi monosloj celičnih kultur, kot so celice Caco-2, pa uvrščamo med najpomembnejše biološke metode *in vitro*. Biološki metodi *in vivo* predstavljata perfuzija *in vivo* ter določanje biološke uporabnosti oz. frakcije absorpcije.

Metode *in vitro* pa poleg napovedovanja biološke uporabnosti omogočajo tudi vpogled v mehanizme absorpcije, vključno z nekaterimi interakcijami med zdravili in s hrano, ter vrednotenje pasivnih in aktivnih mehanizmov v procesih intestinalne absorpcije in eliminacije učinkovin. Tako smo proučevali permeabilnost nesteroidnih monokarboksilnih antirevmatikov skozi podganji jejunum *in vitro*. Ugotovili smo, da gre za polariziran ter od pH odvisen prehod, kot tudi da imajo nesteroidni monokarboksilni antirevmatiki toksičen vpliv na intestinalno tkivo pri višjih koncentracijah

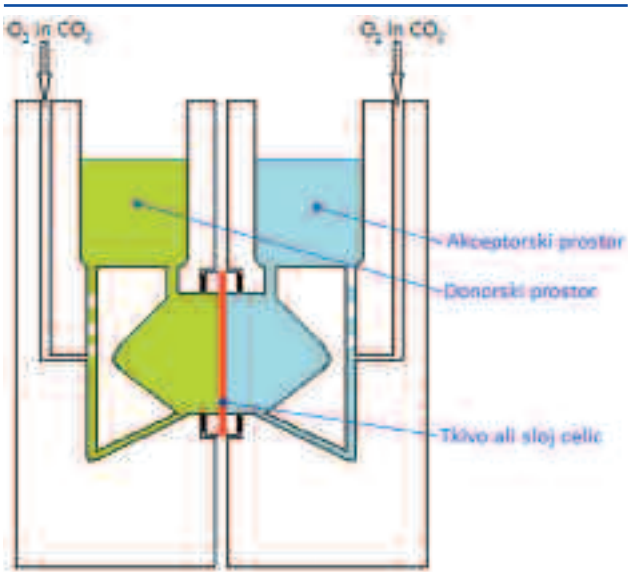
(18). Z raziskavo raztapljanja in permeabilnosti smo kot prvi sistematično pojasnili mehanizem interakcij med fluorokinoloni in kovinskimi ioni ter dokazali, da kompleksi med kovinskimi ioni in fluorokinoloni ne prehajajo skozi absorpcijsko bariero v prebavnem traktu (19). Nadalje smo odkrili in v veliki meri pojasnili možne interakcije med antiretrovirusnimi učinkovinami in prehranskimi dopolnili na osnovi staranega ekstrakta česna s kombinacijo pristopov raziskav intestinalnega in jetrnega metabolizma *in vitro*, permeabilnosti skozi celične monosloje Caco-2 in skozi tanko črevo podgane (20). Ugotovili smo, da ima lahko česnov ekstrakt na absorpcijo teh učinkovin značilen vpliv.

Na primeru imatiniba smo v pogojih *in vitro* raziskali aktivne procese, povezane z zadrževanjem učinkovine v tarčnih celicah (21), in ugotovili, da zaradi delovanja različnih prenašalcev, ki prenašajo učinkovino v tarčne celice in iz njih, visoke plazemske koncentracije ne zagotavljajo nujno tudi uspešnega zdravljenja. S kombinacijo meritev permeabilnosti *in vitro* in analize vzorcev po poskusih *in vivo* pa smo pojasnili mehanizem prehoda učinkovine skozi hematoencefalno bariero v pogojih *in vitro* (22).

Z uporabo ustreznih difuzijskih celic smo nekaterim učinkovinam, ki jih apliciramo v kapljicah za oko (ciprofloksacin, lidokain in timolol), določili permeabilnost skozi beločnico, veznico, roženico in mrežnico prašičjega, zajčjega in govejega očesa (23). Opazili smo velike razlike v permeabilnosti skozi različne membrane kot tudi med obravnavanimi vrstami. Na osnovi teh rezultatov lahko predvidevamo, kakšno oviro za absorpcijo učinkovine iz kapljic za oko predstavljajo te membrane v očesu pri človeku.

V okviru razvoja modela za proučevanje nazalne absorpcije pa smo ovrednotili človeško nazalno celično linijo RPMI2650. S 23 učinkovinami in nekaj označevalci t. i. ničelnega transporta ter s primerjavo dobljenih rezultatov permeabilnosti s celično linijo Caco-2 in s prehodom spojin skozi izoliran segment podganjega jejunuma smo pokazali, da celična linija RPMI2650 predstavlja obetaven farmakološki model za predvidevanje nazalne absorpcije (24).

Za predvidevanje absorpcije razvijamo tudi pristope na osnovi modeliranja PBPK (*physiologically based pharmacokinetic*). S pomočjo programa GastroPlus™ in z uporabo literaturnih in eksperimentalnih farmakokinetičnih podatkov smo zgradili ustrezen model PBPK za proučevanje vpliva hrane na generično in referenčno zdravilo z učinkovino iz drugega razreda biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema v amorfni in kristalinični obliki (25). Z modelom smo uspešno predvideli vplive hrane pri obeh pripravkih in tudi dokazali bioekvivalenco med obema pripravkoma v stanju po obroku.



Slika 2: Difuzijske celice »Easy-mount«.
Figure 2: 'Easy-mount' diffusion chambers.

4 MODELI ZA VREDNOTENJE METABOLIZMA

Metabolizem je v več kot dveh tretjinah najpogosteje predpisanih zdravil glavna pot izločanja učinkovin. Zato je za uspešno napovedovanje in razlaganje obnašanja učinkovin po aplikaciji zdravila ključno dobro poznavanje tega procesa. Vpeljali smo vrsto metaboličnih modelov, ki skušajo ponazarjati metabolne procese, ki se odvijajo na nivoju mikrosomalnih, citosolnih in plazemskih transformacij učinkovin v organizmu. V skladu z deležem učinkovin na tržišču, ki se presnavljajo z mikrosomalnimi encimi, smo največji poudarek namenili prav mikrosomom, ki v večini primerov tudi izkazujejo najvišjo metabolično aktivnost. Razvili smo postopek za pripravo in izolacijo mikrosomov iz sveže pridobljenih jeter, črevesja, ledvic in pljuč žrtvovanih živali in pridobili dovolj velike količine visokoaktivnih encimov, da smo z njihovo pomočjo lahko izvajali tudi bioprodukcijo nekaterih metabolitov zdravilnih učinkovin, ki komercialno niso dostopni. Taki so bili npr. glukuronidi raloksifena, bazedoksifena in bisfenola A ter sulfati nekaterih bisfenolov (26, 27). V primeru raloksifena smo prvi izolirali njegov do takrat neobjavljeni metabolit (diglukuronid), ki je hkrati tudi najbolj zastopan metabolit v človeški plazmi (28). Za kvantifikacijo metabolitov v bioloških vzorcih smo razvili učinkovite analizne postopke (29, 30).

Mikrosomov nismo uporabljali zgolj v preparativne namene, temveč smo z njihovo pomočjo tudi ugotavljali parametre encimske kinetike, s pomočjo katerih smo izračunali intrinzični očistek tkiva, ga skalirali na organ in ocenili očistek celotnega organa v telesu. Ta pristop se je izkazal še posebej uspešen pri razlagi vpliva genetskih polimorfizmov v genih za encime, ki kodirajo metabolične encime (31).

S pomočjo uporabe še kompleksnejšega modela od mikrosomov, to so celice HepG2 ter Caco-2 smo pričeli proučevati kinetiko metaboličnih pretvorb učinkovin na nivoju intaktne celice. Pri tem smo se soočali s številnimi izzivi, kot so nizka ekspresija encimov v celični liniji ter obsežna vezava substrata na komponente celic. Uporabili smo tudi tkivne rezine iz črevesja in jeter podgan, kasneje pa tudi difuzijske celice tipa Sweetana-Grass, s čimer smo med prvimi na svetu pričeli proučevati metabolizem, ki poteka hkrati že med procesom absorpcije ksenobiotikov skozi sluznico v koščku živega izoliranega segmenta živalskega duodenuma, jejunuma ali ileuma (32).

Ker so metaboliti, ki večinoma nastanejo v notranjosti celic, značilno bolj polarni od izhodnih spojin, je za njihov prenos v izvencelični prostor potreben membranski (aktivni) transport. Tudi ta proces smo proučevali z uporabo modelov rastoče kompleksnosti, od membranskih veziklov, celičnih linij pa do difuzijskih celic. Doprinos posameznih membranskih prenašalcev smo uspešno ocenili s pomočjo uporabe bolj ali manj specifičnih inhibitorjev, potrditev pravilnosti hipotez in izvedenih poskusov *in vitro* pa smo pridobili s pomočjo farmakogenetskih raziskav, s katerimi smo potrdili vpliv prisotnih polimorfizmov v genih, ki kodirajo te prenašalce, na farmakokinetiko proučevanih spojin (33).

Pri proučevanju metabolizma učinkovin ter transporta v notranjost celic in iz njih smo naleteli na ključen analizni izziv – kako občutljivo izmeriti znotrajcelično koncentracijo učinkovin in metabolitov. Z namenom napovedovanja uspešnosti zdravljenja kronične mieloične levkemije z imatinibom smo uspeli razviti enostavno, a hkrati ultraobčutljivo analizno metodo na osnovi masne spektrometrije za vrednotenje privzema imatiniba v tarčne celice, ki se lahko kosa po občutljivosti z detekcijo radioaktivno označene učinkovine (21).

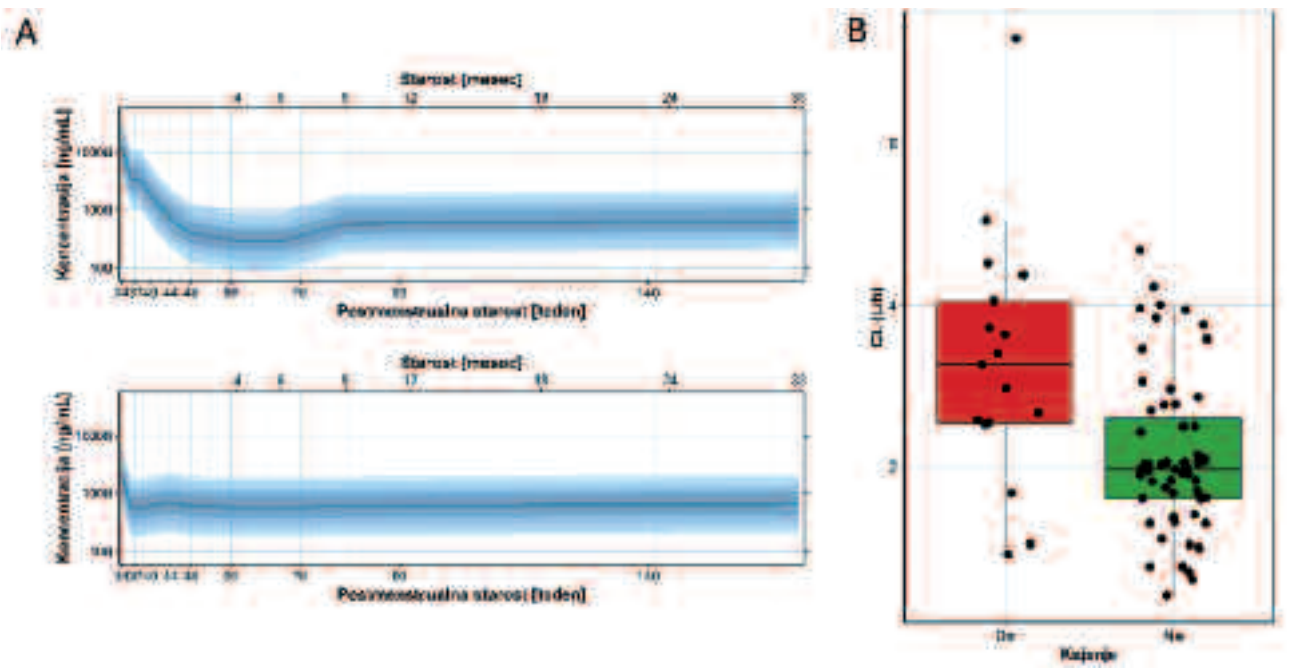
5 FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODELI

Farmakokinetika mnogih zdravilnih učinkovin se med različnimi bolniki lahko zelo razlikuje, kar lahko skupaj z variabilnostjo v farmakodinamiki vodi do klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti. V okviru klinične farmakokinetike uporabljamo farmakokinetične metode z namenom načrtovanja individualnega režima odmerjanja zdravil. Z individualizacijo zdravljenja optimiramo terapevtske učinke ob minimalni pojavnosti neželenih učinkov.

Posebno mesto v okviru klinične farmakokinetike predstavlja populacijska farmakokinetična analiza, ki kvantificira, proučuje in pojasnjuje razlike v farmakokinetičnih parametrih zdravilne učinkovine med različnimi skupinami bolnikov. S populacijskimi farmakokinetično-farmakodinamičnimi modeli lahko pojasnimo del interindividualne variabilnosti v plazemskih koncentracijah zdravilne učinkovine pri določenem režimu odmerjanja in napovemo časovni potek plazemskih koncentracij ali učinkov pri posameznem bolniku. Populacijsko modeliranje je še posebej smiselno pri zdravilih z znanim odnosom med plazemsko koncentracijo in učinkom, pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom ter pri zdravilih z veliko variabilnostjo v farmakokinetiki ali farmakodinamiki. Populacijske farmakokinetične modele pogosto uporabljamo za prilagajanje odmerjanja zdravil pri ranljivejših skupinah bolnikov, pri katerih se v primerjavi s tipičnimi odraslimi bolniki farmakokinetika zelo razlikuje, npr. novorojenčki, dojenčki, starostniki.

Pri kritično bolnih otrocih, mlajših od dveh let in pol, smo s populacijskim modelom opisali farmakokinetiko midazolama. Očistek midazolama je pri tej skupini odvisen od telesne mase in zorenja jetrne metabolične funkcije. Midazolam je namreč podvržen intenzivnemu metabolizmu s citokromom 3A4. V farmakokinetičnem modelu smo z alometričnim skaliranjem določili vpliv telesne mase in iz preostalih razlik v očistku opredelili zorenje jetrne metabolične funkcije. Ugotovili smo, da ta doseže 50 % vrednosti zdravega odraslega bolnika pri 46. tednu pomenstrualne starosti. S pomočjo modela smo za različne starostne skupine dojenčkov in otrok razvili nomogram za odmerjanje, ki zagotavlja doseganje optimalnih terapevtskih koncentracij midazolama (slika 3A) (34).

Pri zdravljenju bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem pogosto uporabljamo bisoprolol. S populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem smo ugotovili, da je očistek bisoprolola odvisen od ledvične funkcije. Pri bolnikih z zmerno ali močno zmanjšano oceno ledvične funkcije je zato treba prilagoditi odmerjanje. Proučevali smo tudi vplive sprememb v telesni sestavi, saj se med zdravljenjem z bisoprololom običajno zmanjša telesna masa, kar se pri 5 do 15 % bolnikov razvije v kaheksijo. Zaradi zmanjšanja telesne mase bolnika se zmanjša tudi volumen po-



Slika 3: A) Simulirane povprečne plazemske koncentracije midazolama v stacionarnem stanju glede na starost otroka v primeru odmerjanja v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (zgoraj) in alternativni režim odmerjanja na osnovi populacijske farmakokinetične analize (spodaj). Črta predstavlja mediano koncentracije midazolama, senčena področja pa 50 %, 75 %, 90 % in 95 % intervalne napovedi. Koncentracije nad 1000 ng/mL lahko nakazujejo prekomerno odmerjanje. B) Vpliv kajenja na individualne ocene očistka lamotrigina pri skupini bolnikov z epilepsijo (n = 100).

Figure 3: A) Simulated average steady-state midazolam concentration according to patient age using dosing regimen recommended by the summary of product characteristics (top) and alternative population pharmacokinetic modelling derived dosing regimen (bottom). Line is median concentration; shaded areas are 50%, 75%, 90% and 95% prediction intervals. Concentrations above 1000 ng/mL might indicate excessive dosing regimens. B) Influence of cigarette smoking on individual estimates of lamotrigine clearance in a group of 100 patients with epilepsy.

razdelitve, kar vodi v večje maksimalne koncentracije bisoprolola in večja nihanja koncentracij v stacionarnem stanju (35).

Terapevtsko spremljanje koncentracij in populacijska farmakokinetika sta uporabni orodji tudi za optimizacijo zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili, saj je pojavnost epileptičnih napadov nenapovedljiva, hkrati pa zanesljivih označevalcev za terapevtsko učinkovitost in toksičnost protiepileptičnih zdravil še ne poznamo. Pri odraslih bolnikih z epilepsijo smo proučevali vplive genetskih polimorfizmov encima UDP-glukuronoziltransferaza (UGT1A4 in UGT2B7), prenašalnih proteinov ABCB1 in SLC22A1 ter različnih demografskih, biokemijskih in kliničnih dejavnikov na farmakokinetiko lamotrigina. Ugotovili smo, da na farmakokinetiko lamotrigina vplivajo genetski polimorfizem *UGT2B7*, telesna masa, ledvična funkcija, kajenje in sočasno zdravljenje s protiepileptičnimi in drugimi zdravili, ki inducirajo ali inhibirajo presnovo (slika 3B). Ugotovili smo tudi, da na očistek neaktivnega metabolita lamotrigina (2N glukuronida) vplivata bolnikova ledvična funkcija in telesna masa (36). S pomočjo populacijske farmakokinetične analize smo razvili tudi model, ki omogoča optimizacijo zdravljenja epilepsije s topiramatom. Na očistek topiramata pomembno vplivata starost bolnika in sočasno zdravljenje s karbamazepinom; pri sočasnem zdravljenju s karbamazepinom je očistek topiramata večji kar za 70 % (37).

V zadnjem obdobju se veliko ukvarjamo tudi s farmakokinetiko bioloških zdravil. Pri teh je modeliranje velikokrat neizogibno zaradi tarčno pogojene farmakokinetike in posledično nelinearnosti. Pokazali smo, da lahko s spremljanjem hitrosti spremembe očistka rituksimaba pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B napovemo izid zdravljenja (38). Zgodnja napoved izida nam omogoča podporo pri odločitvah za bolj intenzivno ali spremenjeno zdravljenje bolezni.

6 OD MODELOV DO OPTIMIZACIJE FARMAKOTERAPIJE S STORITVAMI KLINIČNE FARMACIJE

Končni cilj proučevanja biofarmacevtskih in farmakokinetičnih procesov je optimizacija farmakoterapije. Najbolj neposredna je ta povezava v primeru terapevtskega spremljanja koncentracij in farmakokinetično-farmakodinamičnih modelov, s katerimi prilagajamo terapijo posamezniku. V klinični praksi omogočajo optimizacijo farmakoterapije tudi farmacevtske kognitivne storitve, kot so pregled uporabe zdravil, usklajevanje zdravljenja z zdravili in farmakoterapijski pregled. To so aktivnosti in storitve farmacevta, ki vodijo k celoviti obravnavi pacienta, racionalni in optimalni uporabi zdravil in sodijo na področje klinične farmacije. Osnova za implementacijo storitev v praksi je bila raziskovalna dejavnost, ki je nastala s sodelovanjem kliničnih farmacevtov in sodelavcev UL FFA. Z raziskavami ugotovljene težave pri zdravljenju z zdravili so potrdile potrebo po oblikovanju novih storitev klinične farmacije. Sledilo je oblikovanje standardnih operativnih postopkov storitev in definiranje kompetenc izvajalcev storitev, s čimer je klinična farmacija pridobila orodja in kadrovski potencial za še večjo uveljavitev znotraj zdravstvenega sistema. Tej tematiki je bila posvečena prva številka Farmacevtskega vestnika v letu 2018 (39).

7 SKLEP

Na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko UL FFA razvijamo in uporabljamo številne modele, tako teoretične (matematične) kot eksperimentalne. Pri tem razvijamo in uporabljamo različno zahtevne bioanalizne metode. S pristopi *in vitro* pojasnjujemo dogajanje *in vivo* in na ta način predvidevamo usodo zdravila v telesu. S tovrstnimi modeli pridobivamo biološko relevantne informacije o obnašanju farmacevtskih oblik v prebavnem traktu ter o usodi učinkovine po absorpciji. Ti podatki predstavljajo pomembno podporo raziskavam biološke uporabnosti in bioekvivalence, ki se izvajajo v okviru razvoja novih farmacevtskih oblik, po drugi strani pa omogočajo optimizacijo in individualizacijo farmakoterapije. Slednje v klinični praksi nadgrajujemo s storitvami klinične farmacije.

8 LITERATURA

1. *Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13(2):123-33.*
2. *Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug dissolution. Int J Pharm. 2013;453(1):12-24.*
3. *Bogataj M, Kristl A, Mrhar A, Kozjek F. Postopki priprave in kontrole mikrokapsul; Microcapsules: Preparation and control. Farm Vest. 1988;39(4):239-52.*
4. *Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model. Pharm Res. 2009;26(7):1607-17.*
5. *Locatelli I, Nagelj Kovačič N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. Expert Opin Drug Deliv. 2010;7(8):967-76.*
6. *Bürmen B, Locatelli I, Bürmen A, Bogataj M, Mrhar A. Mathematical modeling of individual gastric emptying of pellets in the fed state. J Drug Deliv Sci Technol. 2014;26(4):418-28.*
7. *Kostewicz ES, Abrahamsson B, Brewster M, Brouwers J, Butler J, Carlert S, et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. Eur J Pharm Sci. 2014;57:342-66.*
8. *Culen M, Rezacova A, Jampilek J, Dohnal J. Designing a dynamic dissolution method: a review of instrumental options and corresponding physiology of stomach and small intestine. J Pharm Sci. 2013;102(9):2995-3017.*
9. *Hribar M, Trontelj J, Klančar U, Markun B, Čeligoj Dujc T, Legen I. A novel intestine model apparatus for drug dissolution capable of simulating the peristaltic action. AAPS PharmSciTech. 2017;18(5):1646-56.*
10. *Havenaar R, Minekus M, inventors. In vitro model of an in vivo digestive tract JP, US, European Patent. 1994: PCT/NL 93/00225.*
11. *Blanquet S, Zeijdner E, Beyssac E, Meunier JP, Denis S, Havenaar R, et al. A dynamic artificial gastrointestinal system for studying the behavior of orally administered drug dosage forms under various physiological conditions. Pharm Res. 2004;21(4):585-91.*
12. *Garbacz G, Klein S, Weitschies W. A biorelevant dissolution stress test device - background and experiences. Expert Opin Drug Deliv. 2010;7(11):1251-61.*
13. *Bogataj M, Cof G, Mrhar A. Development of a glass-bead device for dissolution testing. Dissolut Technol. 2015;22(3):18-26.*
14. *Felicijan T, Pišlar M, Vene K, Bogataj M. The influence of simulated fasted gastrointestinal pH profiles on diclofenac sodium dissolution in a glass-bead flow-through system. AAPS PharmSciTech. 2018;19(7):2875-84.*
15. *Kristl A. Estimation of aqueous solubility for some guanine derivatives using partition coefficient and melting temperature. J Pharm Sci. 1999;88(1):109-10.*
16. *Kristl A, Vesnaver G. Thermodynamic investigation of the effect of octanol–water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. J Chem Soc Faraday Trans. 1995;91(6):995-8.*
17. *Kristl A, Tukker JJ. Negative correlation of n-octanol/water partition coefficient and transport of some guanine derivatives through rat jejunum in vitro. Pharm Res. 1998;15(3):499-501.*

18. *Legen I, Kristl A. pH and energy dependent transport of ketoprofen across rat jejunum in vitro. Eur J Pharm Biopharm. 2003;56(1):87-94.*
19. *Žakelj S, Berginc K, Uršič D, Veber M, Kristl A. Metal cation–fluoroquinolone complexes do not permeate through the intestinal absorption barrier. J Pharmaceut Biomed. 2010;53(3):655-9.*
20. *Berginc K, Milisav I, Kristl A. Garlic flavonoids and organosulfur compounds: impact on the hepatic pharmacokinetics of saquinavir and darunavir. Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(6):521-30.*
21. *Kralj E, Žakelj S, Trontelj J, Pajič T, Preložnik Zupan I, Černelč P, et al. Monitoring of imatinib targeted delivery in human leukocytes. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):123-9.*
22. *Košak U, Brus B, Knez D, Šink R, Žakelj S, Trontelj J, et al. Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitor. Sci Rep. 2016;6:39495.*
23. *Loch C, Žakelj S, Kristl A, Nagel S, Guthoff R, Weitschies W, et al. Determination of permeability coefficients of ophthalmic drugs through different layers of porcine, rabbit and bovine eyes. Eur J Pharm Sci. 2012;47(1):131-8.*
24. *Sibinovska N, Žakelj S, Kristan K. Suitability of RPMI 2650 cell models for nasal drug permeability prediction. Eur J Pharm Biopharm. 2019;145:85-95.*
25. *Jereb R, Opara J, Legen I, Petek B, Bajc A, Žakelj S, et al. PBPK absorption modeling of food effect and bioequivalence in fed state for two formulations with crystalline and amorphous forms of BCS 2 class drug in generic drug development. AAPS PharmSciTech. 2019;20(2):59.*
26. *Trontelj J, Bogataj M, Marc J, Mrhar A. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007;855(2):220-7.*
27. *Skledar DG, Carino A, Trontelj J, Troberg J, Distrutti E, Marchiano S, et al. Endocrine activities and adipogenic effects of bisphenol AF and its main metabolite. Chemosphere. 2019;215:870-80.*
28. *Trdan Lušin T, Roškar R, Trontelj J, Ravnikar M, Mrhar A. Determination of raloxifene and its glucuronides in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(23):2323-31.*
29. *Roškar R, Trdan Lušin T. Analytical methods for quantification of drug metabolites in biological samples. In: De Azevedo Calderon L, editor. Chromatography - the most versatile method of chemical analysis. Rijeka: InTech; 2012. p. 79-126.*
30. *Trontelj J. Quantification of glucuronide metabolites in biological matrices by LC-MS/MS. In: Prasain Jeevan K, editor. Tandem mass spectrometry - applications and principles. Rijeka: InTech; 2012. p. 531-58.*
31. *Trdan Lušin T, Trontelj J, Mrhar A. Raloxifene glucuronidation in human intestine, kidney, and liver microsomes and in human liver microsomes genotyped for the UGT1A1*28 polymorphism. Drug Metab Dispos. 2011;39(12):2347-54.*
32. *Berginc K, Trdan T, Trontelj J, Kristl A. HIV protease inhibitors: garlic supplements and first-pass intestinal metabolism impact on the therapeutic efficacy. Biopharm Drug Dispos. 2010;31(8-9):495-505.*
33. *Trdan Lušin T, Stieger B, Marc J, Mrhar A, Trontelj J, Zavratnik A, et al. Organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 and their genetic variants influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene. J Transl Med. 2012;10:76.*
34. *Kos MK, Miksić M, Jovanović M, Roškar R, Grosek Š, Grabnar I. Maturation of midazolam clearance in critically ill children with severe bronchiolitis: A population pharmacokinetic analysis. Eur J Pharm Sci. 2020;141:105095.*
35. *Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, Vovk T, Trontelj J, Anker SD, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):813-22.*
36. *Milosheska D, Lorber B, Vovk T, Kastelic M, Dolžan V, Grabnar I. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2 glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(2):399-411.*
37. *Vovk T, Jakovljević MB, Kos MK, Janković SM, Mrhar A, Grabnar I. A nonlinear mixed effects modelling analysis of topiramate pharmacokinetics in patients with epilepsy. Biol Pharm Bull. 2010;33(7):1176-82.*
38. *Rožman S, Grabnar I, Novaković S, Mrhar A, Jezeršek Novaković B. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(8):1782-90.*
39. *Farm Vest. 2018; 69(1):1-72.*

KATEDRA ZA FARMACEVTSKO BIOLOGIJO

Člani Katedre za farmacevtsko biologijo (od leve proti desni): asist. Tanja Jakoš, doc. dr. Anja Pišlar, Mateja Matjaž, prof. dr. Janko Kos, izr. prof. dr. Nina Kočevar Glavač, doc. dr. Urša Pečar Fonović, izr. prof. dr. Bojan Doljak, izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič (predstojnik), prof. dr. Borut Štrukelj, asist. dr. Matjaž Ravnikar, izr. prof. dr. Mojca Lunder, Krištof Bozovičar, asist. Nina Poljšak. Manjkajo: prof. dr. Samo Kreft, asist. dr. Meta Kokalj Ladan, asist. Darja Kolar, Irena Klančnik Mavec.

Na Katedri za farmacevtsko biologijo organiziramo in izvajamo pedagoški proces na vseh študijskih programih Fakultete za farmacijo. Raziskovalno in pedagoško delujemo na področjih farmakognozije, fitokemije, celične in molekularne biologije, biokemije, farmacevtske biotehnologije in sorodnih ved. Odkrivamo, razvijamo in vrednotimo zdravila naravnega izvora (tj. rastlinske in glivne sekundarne metabolite ter biotehnološke učinkovine) in raziskujemo molekularne mehanizme bolezenskih procesov.

Na področju farmakognozije razvijamo analizne metode za preverjanje istovetnosti in vrednotenje kakovosti rastlinskih drog. Iz gliv in rastlin izoliramo biološko aktivne snovi in analiziramo njihovo delovanje. Ukvarjamo se z izražanjem (gliko)proteinskih učinkovin, pridobljenih s tehnikami genskega inženirstva, in vrednotenjem njihovih fizikalno-kemijskih in bioloških lastnosti. S pomočjo bioloških kombinatoričnih knjižnic odkrivamo nove biološko aktivne peptide (zaviralce terapevtsko pomembnih encimov, ligande za afinitetno kromatografijo in peptide, ki posnemajo strukturo alergenov za imunoterapijo). Na področju celične in molekularne biologije raziskujemo mehanizme nastanka in napredovanja raka, protitumorskega imunskega odziva in nevrodegenerativnih ter nevroloških bolezni s ciljem opredeliti nova terapevtska prijemališča in diagnostične označevalce.

SODOBNA FARMACEVTSKA BIOLOGIJA: OD TRADICIJE DO INOVATIVNIH TERAPIJ

MODERN PHARMACEUTICAL BIOLOGY: TRADITIONAL TO INNOVATIVE THERAPIES

AVTORJI / AUTHORS:
Izr. prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.
Doc. dr. Anja Pišlar, mag. farm.
Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
Doc. dr. Urša Pečar Fonović, univ. dipl. biol.
Izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko biologijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomaz.bratkovic@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Farmacevtska biologija posega na številna področja farmacevtskih znanosti. Osredotoča se na razvoj, vrednotenje in proizvodnjo bioloških zdravil. Združuje bazične raziskave, kot so analiza patofizioloških procesov na celičnem ali molekularnem nivoju, kar privede do odkritja in validacije novih terapevtskih tarč, ter aplikativno znanost, tj. razvoj inovativnih terapevtskih pristopov, odkrivanje novih bioloških učinkovin in označevalcev bolezni za izboljšano diagnostiko. Prispevek predstavlja kratek pregled področij farmakognozije, celične in molekularne biologije (z vidika farmacevtske biologije), rekombinantnih bioterapevtikov, sinteznih peptidnih učinkovin in genskega zdravljenja, pri čemer izpostavljamo izbrane raziskovalne dosežke Katedre za farmacevtsko biologijo iz zadnjega desetletja.

KLJUČNE BESEDE:
biološka zdravila, farmacevtska biologija, inovativno zdravljenje

ABSTRACT

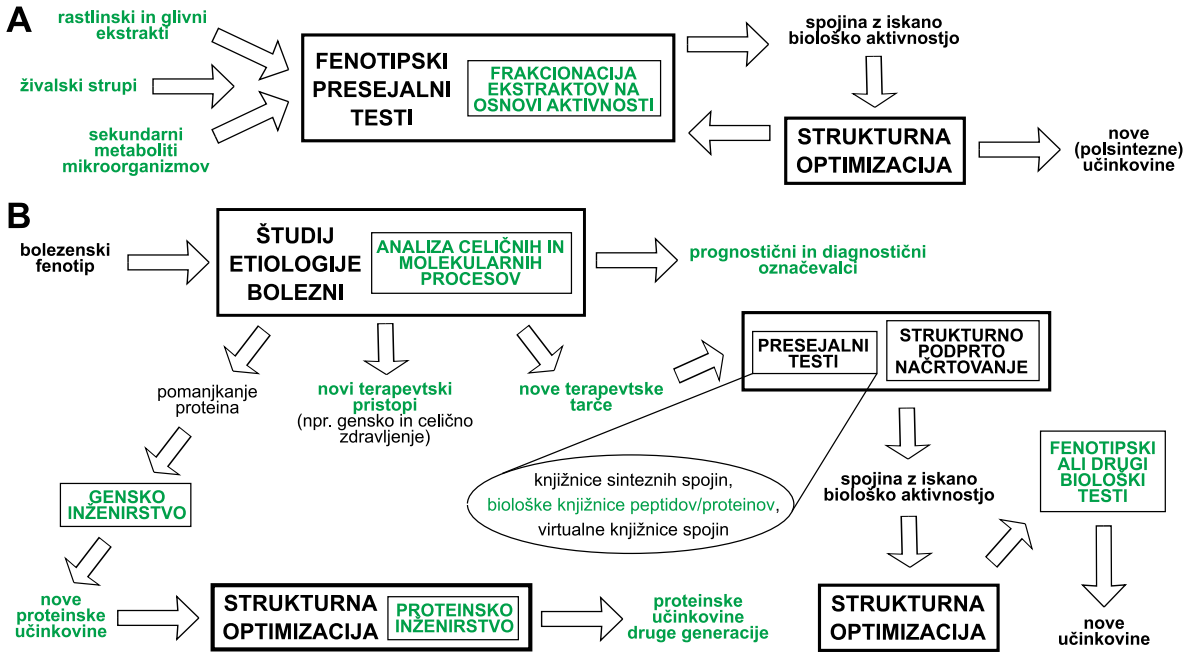
Pharmaceutical biology covers a broad field of pharmaceutical sciences, focusing on development, assessment, and production of biological drugs. It combines fundamental research, such as deciphering cellular or molecular pathways perturbed in disease and consequent new drug target identification/validation, with applied science, i.e., development of innovative therapeutic approaches for untapped diseases, discovery of new biological drugs and identification of disease markers for improved diagnosis. Here, we briefly review the fields of pharmacognosy, cell and molecular biology (with relevance to pharmaceutical biology), recombinant biotherapeutics, synthetic peptide drugs and gene therapy, and highlight some of our research accomplishments in the last decade.

KEY WORDS:
biological drugs, innovative therapies, pharmaceutical biology

1 UVOD

Farmacevtska biologija je veja farmacevtskih znanosti, ki se ukvarja z razvojem, vrednotenjem in proizvodnjo bioloških zdravil, tj. zdravil, katerih učinkovine izoliramo iz ali pridobimo s pomočjo bioloških sistemov, kot so žive celice ali organizmi. V prispevku predstavniki Katedre za farmacevtsko biologijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) podajamo svoj pogled na razvoj tega širokega področja in dodajamo lasten kamenček v mozaik znanstvenih dosežkov farmacevtske biologije.

Katedra za farmakognozijo na Odseku za farmacijo Oddelka za kemijo Fakultete za naravoslovje in tehnologijo je bila ustanovljena v zgodnjih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, vendar se je šele sredi devetdesetih let, takrat že v okviru samostojne Fakultete za farmacijo, preimenovala v Katedro za farmacevtsko biologijo. Že od začetka so njena pedagoška področja obsegala osnove biologije, celično biologijo, botaniko, fitokemijo in fitoterapijo ter biotehnologijo. Sodobna farmacevtska biologija (slika 1) združuje farmakognozijo, ki proučuje učinkovine iz zdravilnih rastlin in gliv ter naravna zdravila rastlinskega izvora, celično in molekularno biologijo in farmacevtsko biotehnologijo. Slednjo nadalje delimo na klasično (tudi fermentorsko), ki se ukvarja z izkoriščanjem gensko nespremenjenih organizmov, celic in mikroorganizmov za pridobivanje učinkovin (npr. antibiotikov), in moderno, ki sloni na uporabi gensko spremenjenih celic ali organizmov za razvoj in pridobivanje rekombinantnih (gliko)proteinskih, genskih in naprednih celičnih zdravil. Celična in molekularna biologija ter biokemija predstavljajo bazično znanje, iz katerega izhaja aplikativno področje farmacevtska biotehnologija. Moderna farmacevtska biologija je izrazito interdisciplinarno aplikativno



Slika 1: Shematska predstavitev procesa odkrivanja učinkovin in novih terapevtskih pristopov. A. Iskanje naravnih spojin z želeno biološko aktivnostjo. Običajno moramo strukture zadetkov presejalnih testov optimizirati, da dosežemo ustrezne farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti. B. Pristop razvoja novih zdravil, ki sloni na strategiji t. i. »reverzne farmakologije«: vpogled v patofiziološke procese na molekularnem nivoju razkrije potencialne nove terapevtske pristope in terapevtske tarče, na osnovi katerih izvajamo strukturno podprto načrtovanje učinkovin. Z zeleno barvo so označena področja v domeni farmacevtske biologije.

Figure 1: Schematic depiction of processes leading to new drugs and new therapeutic approaches. A. Screening for natural compounds with specific biological activities. The primary screening 'hits' typically undergo structural optimization in order to achieve appropriate pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. B. The so-called 'reverse pharmacology' approach to drug development: insight into pathophysiological processes at molecular level unravels potential new therapeutic approaches/targets, allowing target-based drug discovery. Areas that fall within the scope of pharmaceutical biology are labelled in green colour.

znanstveno področje, ki zahteva sodelovanje strokovnjakov različnih profilov. Tudi na Katedri za farmacevtsko biologijo se tega zavedamo, zato se povezujemo s številnimi raziskovalci doma in v tujini.

2 KLASIČNA FARMACEVTSKA BIOLOGIJA: FARMAKOGNOZIJA

Prve zdravilne učinkovine so ljudje izolirali iz rastlinskih, glivnih ali živalskih virov. V 19. stoletju so raziskovalci začeli spoznavati tudi strukture nekaterih enostavnih rastlinskih primarnih in sekundarnih metabolitov, kasneje, z razvojem sodobnejših analiznih in spektroskopskih metod, pa tudi zelo zapletene strukture učinkovin iz narave, kot so alkaloidi, steroidi, polifenoli, terpenoidi in ostale aktivne spojine. Obenem so spoznavali tudi njihovo farmakološko delovanje in odkrivali povezave med strukturo in učinkovanjem. Še vedno ima približno 60 % vseh zdravilnih učinkovin, ki jih uvrščamo med nizkomolekularne sintezne spojine, farmakoforne osnove v rastlinskih naravnih učinkovinah.

Velik del raziskav naravnih učinkovin na Katedri je usmerjen v analitiko, nove pristope k izolaciji in farmakološko delovanje polifenolov iz lesa bele jelke (*Abies alba* L.). Tako smo uspeli uvesti industrijsko tehnološki način izolacije polifenolov, nekatere od njih smo tudi strukturno in analizno ovrednotili in s farmakološkimi raziskavami na celicah, živalskih tkivih, modelnih živalih in v kliničnih raziskavah ugotovili, da izkazujejo polifenoli iz lesa bele jelke protivnetno (1), srčno-žilno protektivno (2) in antioksidativno delovanje. V interventni klinični raziskavi na zdravih prostovoljcih smo ugotovili, da polifenoli bele jelke zavirajo encimsko delovanje alfa glukozidaze in alfa amilaze, kar zmanjšuje metabolizem in vnos ogljikovih hidratov iz hrane, vpliva na manjšanje glikemičnega indeksa in je primerna osnova za razvoj prehranskega dopolnila oziroma naravnega rastlinskega zdravila za uravnavanje glukoze v krvi (3, 4). Na omenjenem področju sta bila podeljena tudi dva slovenska patenta. V okviru etnofarmakognostičnih raziskav smo proučevali uporabo zdravilnih rastlin v ljudski medicini na Krasu in Gorjancih (5). Drug pomemben doprinos k raziskavam s področja farmakognozije so naravne protimikrobne snovi iz endofitnih gliv (6) ter protidiabetične učinkovine (fomentariol) iz glive bukove kresilke (*Fomes fomentarius* L., (7)). S sodobnim plinskim kromatografom z masnim detektorjem (GC-MS) in s pomočjo tekočinskega kromatografa visoke ločljivosti (HPLC) analiziramo hlapne rastlinske snovi, predvsem zmesi eteričnih olj, prav tako pa vršimo analitiko rastlinskih izvlečkov za nadaljnje farmakološke raziskave in teste.

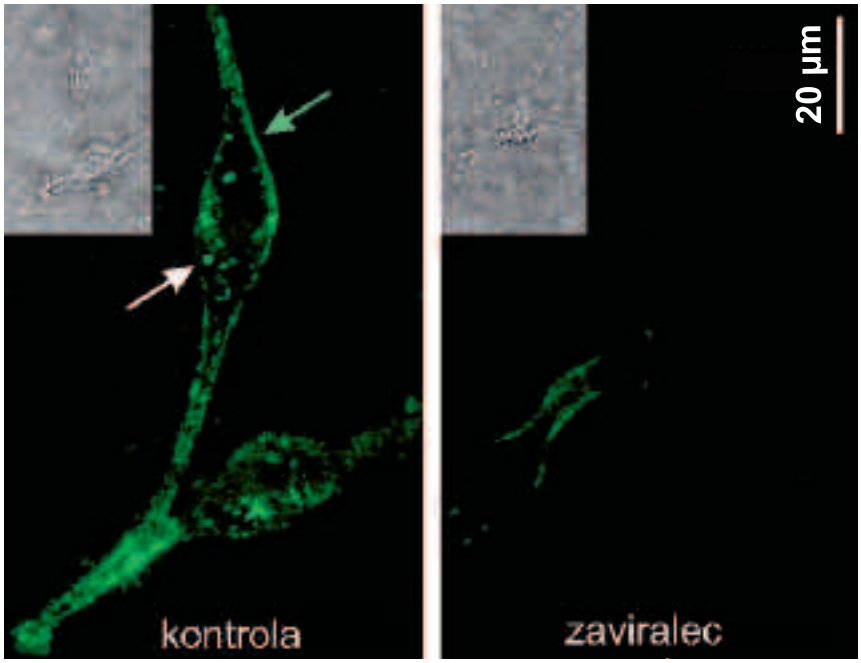
3 SODOBNA FARMACEVTSKA BIOLOGIJA

Sodobna farmacevtska biologija združuje najnovejše pristope in metode razvoja bioloških zdravil. Neločljiv del farmacevtske biologije predstavljajo molekularnobiološki pristopi v analizi funkcije genskih produktov, s čimer dobimo vpogled v mehanizme bolezni na molekularnem nivoju, ki so nam v pomoč pri odkrivanju in validaciji novih terapevtskih tarč in samih bioloških učinkovin ter inovativnih terapevtskih pristopov.

3.1 OD TARČE DO UČINKOVINE

Osrednja dogma molekularne biologije opisuje prenos biološke informacije iz genov, kjer je shranjena v obliki nukleotidnega zaporedja, prek informacijske RNA v aminokislinsko zaporedje proteinov. Slednje predstavlja kot glavne vršilce celičnih funkcij, molekule RNA pa zgolj kot vmesni člen med v DNA kodiranim zapisom in strukturo proteinov. Danes nekodirajočim molekulam RNA (ncRNA) pripisujemo pomembnejšo vlogo. Njihovo izražanje je spremenjeno pri več vrstah bolezni in imajo pomembno vlogo pri uravnavanju različnih celičnih procesov, zato ncRNA vse pogosteje prepoznavamo kot terapevtske tarče. Mednje sodijo tudi mikroRNA (miRNA), ki posttranskripcijsko uravnavajo izražanje številnih genov (8), in majhne nukleolarne RNA (snoRNA), ki usmerjajo posttranskripcijske modifikacije drugih vrst RNA (9). Na Katedri v sodelovanju z Inštitutom Jožef Stefan intenzivno raziskujemo zlasti snoRNA, saj so med drugim vpletene v nevrološke razvojne motnje, kot je Prader-Willijev sindrom (10). Male interferenčne RNA (siRNA) so sorodne miRNA in predstavljajo pomembno orodje za proučevanje funkcije in delovanja proteinov v celičnih procesih.

Vršitelji celičnih procesov so praviloma proteini, zato predstavljajo najpomembnejšo skupino potencialnih terapevtskih tarč. Mednje štejemo tudi proteaze oz. peptidaze, encime, ki katalizirajo razgradnjo proteinov v krajše peptide oz. popolno razgradnjo do aminokislinskih gradnikov (11). Pri človeku poznamo prek 550 genov za proteolitične encime, kar predstavlja približno 2 % vseh genov, ki kodirajo



Slika 2: Zaviralec katepsina B v tumorskih celicah MCF-10A neoT prepreči zunaj- in znotrajcelično razgradnjo s fluoroforom označenega substrata (DQ-kolagen IV), dodanega v umetni zunajcelični matriks (Matrigel) (desno). Na levi sliki zelena puščica označuje zunajcelično, bela pa znotrajcelično razgradnjo DQ-kolagena v odsotnosti zaviralca. Z razgradnjo zunajceličnega matriksa si tumorske celice utirajo pot v okoliško tkivo. Obakrat sta levo zgoraj prikazani še presevni sliki istega območja. Prirejeno po (25).

Figure 2: Cathepsin B inhibitor prevents intra- and extracellular degradation of fluorophore-labelled substrate (DQ-collagen IV) spiked into extracellular matrix (ECM; Matrigel) in MCF-10A neoT tumour cells (right). On the left micrograph (in absence of inhibitor), green and white arrows denote extra- and intracellular DQ-collagen hydrolysis, respectively. By degrading ECM, tumour cells migrate to adjacent tissues. Inserts in both micrographs show corresponding bright-field images. Adapted from (25).

proteine (12). Pomembno raziskovalno področje Katedre so že vrsto let cisteinski katepsini, peptidaze, ki so jim primarno pripisovali vlogo razgradnje proteinov v lizosomih, v zadnjem času pa je prepoznana tudi njihova pomembna vloga v fizioloških in patoloških procesih (13, 14). S pristopi molekularne in celične biologije smo identificirali in ovrednotili cisteinske katepsine kot potencialne terapevtske tarče pri različnih bolezenskih stanjih. Z uporabo biokemijskih in biotehnoloških metod smo s pomočjo celičnih kultur in primarnih tkiv dokazali njihovo ključno vlogo v patoloških procesih, ki se odvijajo pri nastanku in napredovanju raka ter nevrodegenerativnih boleznih. Eden od najpomembnejših tumorskih promotorjev je katepsin B, ki v tumorskem okolju izkazuje povečano endopeptidazno aktivnost, odgovorno za razgradnjo zunajceličnega matriksa (slika 2) (15). Pomembno vlogo pri patogenezi raka ima tudi katepsin X (16), ki s(m)o mu sprva pripisovali le vlogo pri uravnavanju protitumorskega imunskega odziva (13, 17, 18). Kasneje smo s proučevanjem molekularnih mehanizmov na celičnih kulturah ter *in vivo* z uporabo živalskih modelov dokazali pomembno vlogo te peptidaze tudi v procesih nevrodegeneracije (19, 20). Pokazali smo tudi, da določene cisteinske peptidaze kažejo velik potencial kot diagnostični in/ali prognostični dejavniki pri številnih boleznih, zlasti pri različnih oblikah raka (15).

Delovanje peptidaz je strogo nadzorovano z mehanizmi, ki vključujejo regulacijo njihovega izražanja na nivoju prepisovanja in prevajanja, specifično prileganje substratov v katalitično mesto, sintezo peptidaz v obliki neaktivnih proencimov, prostorsko ločitev peptidaz od tarčnih substratov do sprostitve ob ustreznem signalu, aktivacijo z različnimi kofaktorji in reverzibilno ali ireverzibilno inaktivacijo delovanja peptidaz z zaviralci, ki preprečijo dostop substratom v katalitično mesto (15). Zaviralci peptidaz tako predstavljajo velik razvojni potencial kot učinkovine za zdravljenje bolezni, ki jih spremlja prekomerno proteolitično delovanje peptidaz (slika 2). V klinični rabi in različnih fazah testiranj so že številni zaviralci proteoliznih encimov, kot so npr. zaviralci proteaz virusa HIV, zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE) za zniževanje povečanega krvnega tlaka in

zaviralci serinskih proteaz za zdravljenje tromboze (21). Z omejevanjem sicer prekomerne proteolitične aktivnosti encimov v patoloških procesih lahko torej uravnavamo napredovanje bolezeni, zato predstavljajo nizkomolekularni sintezni zaviralci peptidaz zanimiv terapevtski pristop (15, 22). Eden izmed pristopov zaviranja prekomerne proteolitične aktivnosti je tudi nevtralizacija proteoliznih encimov, ki jo dosežemo z uporabo monoklonskih protiteles (23, 24).

3.2 REKOMBINANTNI PROTEINI KOT UČINKOVINE

Čeprav so proteinske učinkovine del *materiae medicae* že skoraj 100 let (vse od začetkov zdravljenja sladkorne bolezni z inzulinom, izoliranim iz trebušne slinavke goveda ali prašičev), je šele razmah genskega inženirstva v 80. letih omogočil pridobivanje človeških terapevtskih proteinov v večjem obsegu. Proteinske učinkovine so mnogo večje od konvencionalnih sinteznih, imajo neprimerno bolj zapleteno strukturo in so heterogene (obravnavamo jih kot zmes sorodnih snovi in ne kot eno samo kemijsko entiteto) (26). So kemijsko, fizikalno in encimsko nestabilne, zato proizvodni proces (izražanje v celični kulturi ali transgenem organizmu, izolacija in čiščenje ter formulacija) in shranjevanje zdravila odločilno vplivata na njihovo kakovost in posledično učinkovitost in varnost. Posttranslacijske modifikacije (tj. encimsko katalizirane spremembe v zgradbi proteinov, do katerih pride po biosintezi na ribosomih, kot je npr. glikozilacija) imajo lahko pomemben vpliv na farmakodinamski in farmakokinetični profil proteinske učinkovine. Strukturna kompleksnost proteinov, odgovorna za visoko specifičnost delovanja in sposobnost vstopanja v interakcije s tarčami, ki nizkomolekularnim učinkovinam niso dostopne, onemogoča razvoj generičnih biotehnoloških zdravil (27).

Tehnologija rekombinantne DNA je omogočila povečanje proizvodnih kapacitet bioloških zdravil in uvajanje strukturnih sprememb v proteinske učinkovine (*proteinsko inženirstvo*) s ciljem prikrojevanja lastnosti, kot so podaljševanje biološkega razpolovnega časa, doseganje ciljane dostave in ustvarjanje novih funkcionalnosti terapevtskega proteina. V primerjavi z biološkimi zdravili, pridobljenimi z izolacijo iz tkiv, so rekombinantne učinkovine tudi varnejše, saj je nevarnost iatrogenega prenosa patogenov bistveno manjša. Ocenjujejo, da je danes na globalnem trgu prisotnih več kot 170 različnih rekombinantnih učinkovin (28); med najpomembnejše skupine sodijo monoklonska protitelesa, hormoni, citokini in hematopoetski rastni dejavniki ter nekateri encimi.

Pri prejemniku utegnejo proteinske učinkovine izzvati odziv imunskega sistema (29), kar lahko privede do postopnega zmanjšanja učinkovitosti zdravljenja ali (v redkih primerih) celo ogrozi bolnikovo življenje. Z namenom vrednotenja postopkov izolacije in čiščenja, ki lahko močno pripomorejo k manjši imunogenosti in posledično večji varnosti produktov, smo na Katedri v sodelovanju z Biofarmacevtiko Lek razvili platformo, ki združuje analitiko nečistot v postopku izolacije in čiščenja monoklonskega protitelesa ter celične teste za vrednotenje imunogenosti nečistot (30). Razvijamo tudi alternativne načine afinitetnega čiščenja monoklonskih protiteles na osnovi peptidnih ligandov (31, 32).

V sodelovanju z Inštitutom Jožef Stefan smo razvili in patentirali posebno platformo za površinsko izražanje peptidov in proteinov, ki omogoča njihovo dostavo do sluznic in v prebavni trakt s pomočjo mlečnokislinske bakterije (33, 34). Prehranski mikroorganizmi, kot so mlečnokislinske bakterije, so v zadnjih dvajsetih letih predmet številnih raziskav, usmerjenih v razvoj dostavnih sistemov za različne biološke molekule. Platformo smo validirali za dostavo vezavnega proteina, ki veže TNFα, pri mišjem modelu kolitisa (35) in za dostavo cepiva (virusnega antigena hepatitisa A (36)). Kot dostavni sistem proučujemo tudi nitaste bakterijske viruse (bakteriofage) in posamezne kapsidne proteine bakteriofaga (glejte 3.3), saj so varni in primerni za peroralno aplikacijo in aplikacijo na sluznice. Pripravili in ovrednotili smo bakteriofag, ki je na svoji površini izražal več kopij peptidnega mimetika (t. i. mimotopa) glavnega alergena mačke (37), ter mimotope glavnega alergena čebeljega strupa kot fuzijski protein s kapsidnim proteinom p3 (38).

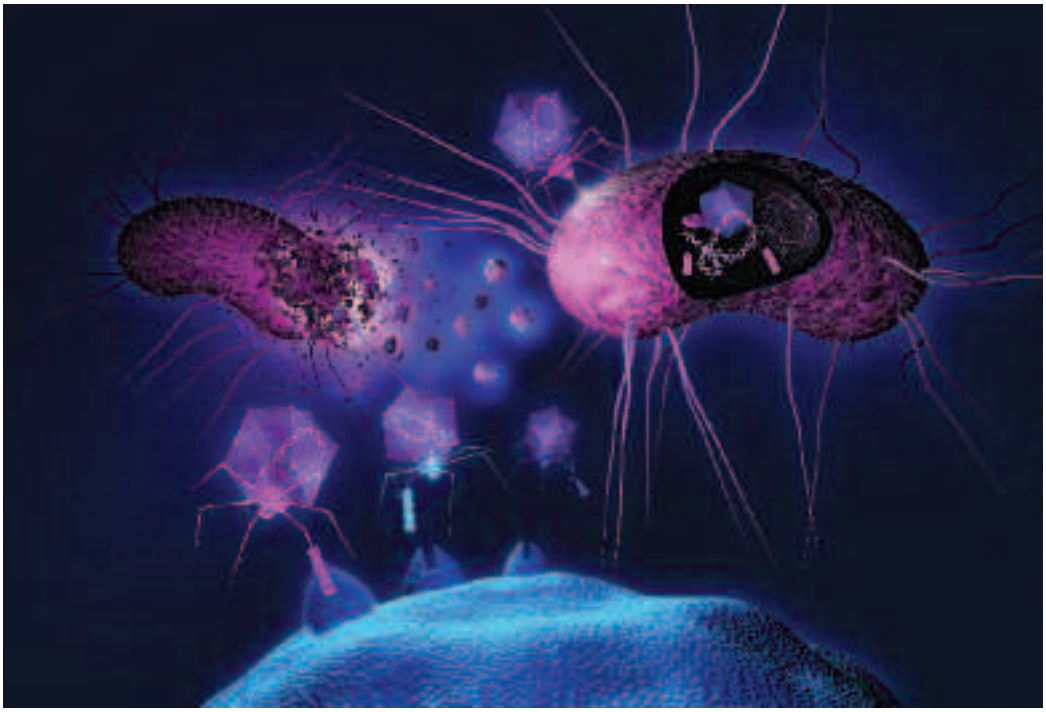
3.3 PEPTIDNE UČINKOVINE

V zadnjem desetletju doživlja razvoj peptidnih učinkovin močan razcvet. Ob obujenem znanstvenem zanimanju in zanimanju farmacevtske industrije dobivajo peptidi pomembno mesto, ki dopolnjuje prostor med majhnimi spojinami in proteinskimi učinkovinami. Od leta 2000 dalje so na svetovni ravni odobrili kar 28 novih peptidnih učinkovin (39). Pregled trenutnega tržišča in razvojnih trendov pokaže, da je globalno registriranih več kot 50 peptidnih učinkovin, dodatnih 170 je v različnih fazah kliničnega vrednotenja (40).

Pri tradicionalnem pristopu odkrivanja peptidnih učinkovin uporabljamo naravne hormone in signalne molekule kot spojine vodnice. S poseganjem v strukturo naravnih peptidov lahko razvijamo sintezne analoge s ciljem izboljšanja biološkega razpolovnega časa, učinkovitosti, selektivnosti

in drugih lastnosti. Posebno uspešen primer predstavlja razvoj peptidnih analogov glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1), kjer so z različnimi strategijami povečanja stabilnosti in podaljševanjem razpolovnega časa razvili peptidni učinkovini liraglutid in semaglutid, ki ju uporabljamo pri zdravljenju diabetesa tipa 2. Številne učinkovine, med drugim zaviralec ACE kaptopril, antitrombotik eptifibatid, agonista receptorja za GLP-1 eksenatid in liksizenatid ter analgetični peptid zikonotid, so produkti optimizacije peptidov iz živalskih strupov, ki večinoma delujejo na ionske kanalčke in druge membranske receptorje. Zanimiv naravni vir strukturno zapletenih spojin vodnic in učinkovin so glivni in prokariontski neribosomski peptidi (41) ter lantipeptidi iz grampozitivnih bakterij s protimikrobnim delovanjem in insekticidni mikroproteini ciklotidi iz rastlin (40).

Pri določenih tarčnih molekulah razvoj peptidnih učinkovin iz endogenih ligandov ni mogoč ali smiseln (nestabilen ali promiskuiteten ligand) ali pa endogenega liganda ne poznamo. Odkrivanje peptidnih ligandov *de novo* ter njihovo optimizacijo omogočajo presejanja bioloških ali kemijskih knjižnic peptidov (40, 42). Med biološkimi imajo najpomembnejšo vlogo bakteriofagne peptidne knjižnice. Neposredna povezava genotipa (kodirano peptidno zaporedje) in fenotipa (afiniteta na površini virusne ovojnice izraženega peptida do tarčne molekule) omogočajo enostavno in hitro identifikacijo ligandov (slika 3). Vse od odkritja (43) je metoda napredovala



Slika 3: Shematska ponazoritev procesa presejanja bakteriofagne predstavitvene knjižnice. Rekombinantna fagna DNA, ki nosi gen za fuzijski protein (poli)peptid-strukturni protein kapside, je obdana s proteinskim plaščem; na ta način sta genotip in fenotip fizično povezana. Gostiteljski sev bakterije transformiramo s knjižnico DNA – vsak nastali klon nosi gensko informacijo za določeno različico peptida. V bakterijah se bakteriofagni proteini in DNA namnožijo in sestavijo v nove virusne delce, ki tvorijo »knjižnico«. Proces presejanja bakteriofagne predstavitvene knjižnice zajema njeno inkubacijo z imobiliziranimi tarčnimi molekulami: klone, ki se prek površinsko izraženih (poli)peptidov ne vežejo na tarčo, odstranimo s spiranjem, vezane pa zberemo v procesu elucije, posamezne klone osamimo in namnožimo ter razberemo primarno strukturo predstavljenega peptida z določanjem nukleotidnega zaporedja fagne DNA. Povzeto po (42). Avtorica slike je Stella Ivšek.
Figure 3: Schematic depiction of phage display library screening process. Recombinant phage DNA harbouring the fusion gene for (poly)peptide-capsid structural protein is encapsulated with a protein coat, thus providing a physical genotype-phenotype link. Host bacterial strain is transformed with a DNA library (wherein each clone harbours genetic information for a specific peptide variant). In bacteria, phage proteins and DNA are amplified and assembled into progeny virions that constitute a 'library'. The process of phage library screening is based on incubating library virions with immobilized target molecules. Unbound clones are removed by stringent washing, while those interacting with the target via surface-displayed (poly)peptides are eluted. Individual clones are amplified and the primary structures of displayed peptides are deduced by phage DNA sequening. Reproduced from (42). Design by Stella Ivšek.

in postala nepogrešljiva tudi na področju razvoja monoklonskih protiteles (44), oba glavna pionirja (George P. Smith in sir Gregory P. Winter) pa sta leta 2018 prejela Nobelovo nagrado za kemijo. Na Katedri smo metodo sprva uporabili za identifikacijo peptidnih zaviralcev encimov, vpletenih v metabolizem maščob in ogljikovih hidratov (45–47), ter zaviralcev katepsinov (48). Identificirali in ovrednotili smo peptidne ligande z delovanjem na apetit in vnos hrane (49, 50). V zadnjem času smo se usmerili na področje imunoterapije alergij (51), kjer razvijamo kratke peptidne mimetike epitopov alergenov in vrednotimo njihov imunoterapevtski potencial (37, 38). Metodo predstavitve na bakteriofagu smo tudi dodatno razvijali in optimirali (52, 53).

Novejše sintezne metode omogočajo hitro in ekonomsko upravičeno sintezo tudi relativno dolgih peptidov (30–40 aminokislinskih ostankov) in hkrati njihovo optimizacijo (54). Pri daljših in strukturno kompleksnejših peptidih pa je smiselna uporaba tehnologije rekombinantne DNA. Prednosti peptidnih učinkovin so vsekakor njihovi visoka jakost in specifičnost ter večja varnost v primerjavi z večjimi proteini. Napredki v dostavnih sistemih in kemijskih pristopih optimizacije farmakokinetičnih lastnosti bodo še nadalje utrdili njihovo mesto na številnih terapevtskih področjih.

3.4 GENSKO ZDRAVLJENJE

Gensko zdravljenje je terapevtski pristop, pri katerem v bolnikove celice vnesemo genski material s ciljem nadomestiti okvarjen gen, ga spremeniti (popraviti) ali utišati njegovo izražanje oz. doseči izražanje tujega terapevtskega gena (55). Kot dostavne sisteme za terapevtske gene uporabljamo zlasti rekombinantne replikacijsko onesposobljene virusne vektorje (56). Prva klinična vrednotenja tehnologije so potekala že pred 30 leti. Kljub učinkoviti transdukciji dolgoživih (tj. matičnih) celic so le redko dosegli pričakovan terapevtski izid, saj se je prejemnikov imunski sistem odzval na virusne proteine ali na proteinski produkt terapevtskega gena, kar je vodilo do uničenja celic, ki so sprejele tujo gensko informacijo. Dokumentirali so tudi primere neoplazij zaradi insercijske mutageneze več let po aplikaciji genskih zdravil. Zadnje desetletje velja za nekakšno renesanso genskega zdravljenja. Izboljšani virusni vektorji (npr. episomalni in takšni, ki omogočajo vnos genske informacije tudi v nedeleče se celice) ter novi terapevtski režimi (sočasna aplikacija imunosupresivnih zdravil) so omogočili razvoj učinkovitejših in varnejših genskih zdravil (55).

Gensko zdravljenje omogoča učinkovito spopadanje z recesivnimi monogenskimi boleznimi, saj je z vnosom ustreznega gena divjega tipa mogoče nadomestiti funkcijo okvarjenega gena. Primeri takšnih bolezni so pomanjkanje lipoprotein lipaze, huda kombinirana imunska pomanjkljivost zaradi pomanjkanja adenozin deaminaze (ADA-SCID), distrofija mrežnice zaradi bialelne mutacije v genu za retinoid izomerohidrolazo RPE65, spinalna mišična atrofija (za te bolezni že poznamo genska zdravila), hemofiliji A in B, talasemija beta in anemija srpastih celic (55, 56). Sodobna genska zdravila omogočajo tudi spopadanje s pridobljenimi poligenskimi boleznimi, kot so rakava obolenja (levkemije in limfomi). Strategije zdravljenja pri tem temeljijo na t. i. onkolitičnih virusih (takšnih, ki se lahko pomnožujejo le v rakavih celicah in izzovejo njihovo lizo, medtem ko je replikacija v zdravih celicah onemogočena); vnosu samomorilskih genov (genov za encime, ki lokalno aktivirajo predzdravila do citotoksičnih učinkovin) v tumorsko tkivo; ali usmerjanju citotoksičnih limfocitov T k antigenom, povezanim s tumorji (transdukcija bolnikovih lastnih limfocitov T s himernimi T-celičnimi receptorji, CAR) (55, 56). Trenutno je največ pričakovanj povezanih s prenosom tehnologij za urejanje genoma v klinično prakso (56). Z uporabo sistema CRISPR/Cas9 je npr. mogoče z veliko natančnostjo izzvati najrazličnejše spremembe genoma, vključno z inaktivacijo genov z dominantnimi mutacijami, vstavljanjem genov na točno določena mesta v genomu ali zamenjavo nukleotidnih zaporedij s ciljem popravljanja napak. Širša definicija genskega zdravljenja zajema tudi spreminjanje genskih transkriptov. Primer tovrstnih genskih učinkovin so sintezni protismiselni oligonukleotidi, s katerimi je mogoče vplivati na posttranskripcijske spremembe genov, kot je alternativno povezovanje eksonov, in tako spodbuditi nastanek želenih proteinskih izooblik (57).

Nadaljnja uveljavitev genskega zdravljenja je odvisna od številnih dejavnikov. Precejšnje težave so trenutno povezane z intelektualno lastnino dostavnih sistemov in mehanizmov delovanj, z zagotavljanjem dovolj velikih skupin bolnikov za klinične raziskave, proizvodnih kapacitet virusnih vektorjev za sistemsko aplikacijo, ki so lahko eden od razlogov za zelo visoke stroške genskega zdravljenja, ter izobraževanjem strokovnjakov, ki so usposobljeni za njegovo izvajanje.

4 SKLEP

Klasična in sodobna farmacevtska biologija z inovativnimi, v terapijo usmerjenimi pristopi, ki jih uporabljamo in razvi-

jamo na Katedri za farmacevtsko biologijo UL FFA, ponujata realno upanje, da bo že v bližnji prihodnosti mogoče zdraviti za zdaj še neozdravljive bolezni in izboljšati kakovost življenja bolnikov z najhujšimi rakavimi, kroničnimi vnetnimi, metabolnimi in degenerativnimi boleznimi. Zaviralci imunskih stikal, kot so protitelesa ipilimumab, pembrolizumab in nivolumab, učinkovito preprečijo rakavim celicam izmikanje imunskemu sistemu in so tako pomembno spremenili način zdravljenja nekaterih rakavih obolenj (58); podobno velja za (personalizirana) cepiva proti raku (59). Gensko zdravljenje, zlasti v kombinaciji s celičnim zdravljenjem (npr. vnos terapevtskega gena v dolgožive avtologne matične celice ali odpravljanje mutacije s tehnologijami urejanja genoma *ex vivo*), bo v prihodnje gotovo pustilo močan pečat na področju spopadanja s kongenitalnimi genetskimi boleznimi in rakom. Izjemen je tudi terapevtski potencial induciranih pluripotentnih matičnih celic (iPSC), tj. celic, ki jih z biopsijo različnih tkiv odvzamemo bolniku, jih s transdukcijo s peščico genov za izbrane transkripcijske dejavnike dediferenciramo *in vitro* ter jih končno diferenciramo v najrazličnejše celične vrste, s katerimi bi nekoč lahko obnavljali tkiva in organe (60). Uspešna implementacija klasičnih, uporaba sodobnih in vrednotenje novih terapevtskih bioloških molekul in pristopov bo tudi v prihodnje naloga in cilj Katedre za farmacevtsko biologijo UL FFA.

5 ZAHVALA

Avtorji izrekamo zahvalo vsem aktualnim in nekdanjim članom pedagoškega in znanstveno-raziskovalnega kolektiva Katedre za farmacevtsko biologijo UL FFA za njihov prispevek k razvoju in promociji slovenske farmacevtske biologije.

6 VIRI

1. *Strabek Zorko M, Štrukelj B, Švajger U, Kreft S, Lunder T. Efficacy of a polyphenolic extract from silver fir (Abies alba) bark on psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmazie. 2018;73(1):56-60.*
2. *Drevenšek G, Lunder M, Tavčar Benković E, Štrukelj B, Kreft S. Cardioprotective effects of silver fir (Abies alba) extract in ischemic-reperfused isolated rat hearts. Food Nutr Res. 2016;60:29623.*
3. *Lunder M, Roškar I, Hošek J, Štrukelj B. Silver fir (Abies alba) extracts inhibit enzymes involved in blood glucose management and protect against oxidative stress in high glucose environment. Plant Foods Hum Nutr. 2019;74(1):47-53.*
4. *Debeljak J, Ferk P, Čokolič M, Zavratnik A, Tavčar Benković E, Kreft S, et al. Randomised, double blind, cross-over, placebo and active controlled human pharmacodynamic study on the influence of silver fir wood extract (Belinal) on post-prandial glycemic response. Pharmazie. 2016;71(10):566-9.*
5. *Lumpert M, Kreft S. Folk use of medicinal plants in Karst and Gorjanci, Slovenia. J Ethnobiol Ethnomed. 2017;13(1):16.*
6. *Ravnikar M, Terčelj M, Janeš D, Štrukelj B, Kreft S. Antibacterial activity of endophytic fungi isolated from conifer needles. Afr J Biotechnol. 2015;14(19):867-71.*
7. *Maljurić N, Golubović J, Ravnikar M, Žigon D, Štrukelj B, Otasević B. Isolation and determination of fomentariol: novel potential antidiabetic drug from fungal material. J Anal Methods Chem. 2018;2018:2434691.*
8. *Bratkovič T, Glavan G, Štrukelj B, Živin M, Rogelj B. Exploiting microRNAs for cell engineering and therapy. Biotechnol Adv. 2012;30(3):753-65.*
9. *Bratkovič T, Božič J, Rogelj B. Functional diversity of small nucleolar RNAs. Nucleic Acids Res. 2020;48(4):1627-51.*
10. *Bratkovič T, Modic M, Camargo Ortega G, Drukker M, Rogelj B. Neuronal differentiation induces SNORD115 expression and is accompanied by post-transcriptional changes of serotonin receptor 2c mRNA. Sci Rep. 2018;8(1):5101.*
11. *Puente XS, Sanchez LM, Overall CM, Lopez-Otin C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. Nat Rev Genet. 2003;4(7):544-58.*
12. *Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. Nucleic Acids Res. 2012;40(Database issue):D343-50.*
13. *Obermajer N, Doljak B, Kos J. Cysteine cathepsins: regulators of antitumour immune response. Expert Opin Biol Ther. 2006;6(12):1295-309.*
14. *Pišlar A, Perišić Nanut M, Kos J. Lysosomal cysteine peptidases - Molecules signaling tumor cell death and survival. Semin Cancer Biol. 2015;35:168-79.*
15. *Kos J, Mitrović A, Mirković B. The current stage of cathepsin B inhibitors as potential anticancer agents. Future Med Chem. 2014;6(11):1355-71.*
16. *Kos J, Vižin T, Fonović UP, Pišlar A. Intracellular signaling by cathepsin X: molecular mechanisms and diagnostic and therapeutic opportunities in cancer. Semin Cancer Biol. 2015;31:76-83.*
17. *Jevnikar Z, Obermajer N, Kos J. LFA-1 fine-tuning by cathepsin X. IUBMB Life. 2011;63(9):686-93.*
18. *Jakoš T, Pišlar A, Jewett A, Kos J. Cysteine cathepsins in tumor-associated immune cells. Front Immunol. 2019;10:2037.*
19. *Hafner A, Glavan G, Obermajer N, Živin M, Schliebs R, Kos J. Neuroprotective role of gamma-enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. Aging Cell. 2013;12(4):604-14.*
20. *Pišlar A, Tratnjek L, Glavan G, Živin M, Kos J. Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Front Mol Neurosci. 2018;11:412.*
21. *Vozelj S, Obermajer N, Kos J. Proteaze in njihovi inhibitorji v telesnih tekočinah kot diagnostični in prognostični tumorski kazalci. Farm Vest. 2007;58(4):133-8.*
22. *Pečar Fonović U, Mitrović A, Knez D, Jakoš T, Pišlar A, Brus B, et al. Identification and characterization of the novel reversible and selective cathepsin X inhibitors. Sci Rep. 2017;7(1):11459.*

23. Doljak B, Obermajer N, Jamnik P, Kos J. Monoclonal antibody to cytokeratin VKIALEVEIATY sequence motif reduces plasminogen activation in breast tumour cells. Cancer Lett. 2008;267(1):75-84.
24. Mirković B, Premzl A, Hodnik V, Doljak B, Jevnikar Z, Anderluh G, et al. Regulation of cathepsin B activity by 2A2 monoclonal antibody. FEBS J. 2009;276(17):4739-51.
25. Mitrović A, Mirković B, Sosič I, Gobec S, Kos J. Inhibition of endopeptidase and exopeptidase activity of cathepsin B impairs extracellular matrix degradation and tumour invasion. Biol Chem. 2016;397(2):165-74.
26. Berkowitz SA, Houde DJ, The complexity of protein structure and the challenges it poses in developing biopharmaceuticals, in Biophysical characterization of proteins in developing biopharmaceuticals, S.A. Berkowitz and D.J. Houde, Editors. 2015, Elsevier: Amsterdam. p. 1-21.
27. Štrukelj B. Varnost, kakovost in učinkovitost originalnih in podobnih bioloških zdravil. Farm Vest. 2015;66(3):256-9.
28. Pham PV. Medical biotechnology: techniques and applications. In: Barh D, Azevedo V, editors. Omics technologies and bio-engineering. Towards improving quality of life. Amsterdam: Elsevier;2017. p. 449-69.
29. Bratkovič T. Imunogenost bioloških zdravil. Farm Vest. 2017;68(5):345-54.
30. Ignjatović J, Švajger U, Ravnikar M, Molek P, Zadravec D, Pariš A, et al. Aggregation of recombinant monoclonal antibodies and Its role in potential immunogenicity. Curr Pharm Biotechnol. 2018;19(4):343-56.
31. Kruljec N, Bratkovič T. Alternative affinity ligands for immunoglobulins. Bioconjug Chem. 2017;28(8):2009-30.
32. Kruljec N, Molek P, Hodnik V, Anderluh G, Bratkovič T. Development and characterization of peptide ligands of immunoglobulin G Fc region. Bioconjug Chem. 2018;29(8):2763-75.
33. Ravnikar M, Štrukelj B, Obermajer N, Lunder M, Berlec A. Engineered lactic acid bacterium Lactococcus lactis capable of binding antibodies and tumor necrosis factor alpha. Appl Environ Microbiol. 2010;76(20):6928-32.
34. Lunder M, Ravnikar M, Štrukelj B, Berlec A, Čeh B. Modified food grade microorganism for treatment of inflammatory bowel disease. 2014: USA.
35. Berlec A, Perše M, Ravnikar M, Lunder M, Erman A, Cerar A, et al. Dextran sulphate sodium colitis in C57BL/6J mice is alleviated by Lactococcus lactis and worsened by the neutralization of tumor necrosis factor alpha. Int Immunopharmacol. 2017;43:219-26.
36. Berlec A, Malovrh T, Zadravec P, Steyer A, Ravnikar M, Sabotič J, et al. Expression of a hepatitis A virus antigen in Lactococcus lactis and Escherichia coli and evaluation of its immunogenicity. Appl Microbiol Biotechnol. 2013;97(10):4333-42.
37. Luzar J, Molek P, Šilar M, Korošec P, Košnik M, Štrukelj B. et al. Identification and characterization of major cat allergen Fel d 1 mimotopes on filamentous phage carriers. Mol Immunol. 2016;71:176-83.
38. Zahirović A, Koren A, Kopač P, Štrukelj B, Korošec P, Lunder M. Identification of bee venom Api m 1 IgE epitopes and characterization of corresponding mimotopes. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):791-4 e795.
39. Angell Y, Holford M, Moos WH. Building on success: a bright future for peptide therapeutics. Protein Pept Lett. 2018;25(12):1044-50.
40. Henninot A, Collins JC, Nuss JM. The current state of peptide drug discovery: back to the future? J Med Chem. 2018;61(4):1382-414.
41. Radić N, Bratkovič T. Future antibiotic agents: Turning to Nature for inspiration. In: Antimicrobial agents. Bobbarala V, editor. Rijeka: InTech; 2012. p. 25-50.
42. Bozovičar K, Bratkovič T. Evolving a peptide: library platforms and diversification strategies. Int J Mol Sci. 2020;21(1):E215.
43. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. Science. 1985;228(4705):1315-7.44. Winter G. Harnessing evolution to make medicines (Nobel lecture). Angew Chem Int Ed Engl. 2019;58(41):14438-45.
45. Lunder M, Bratkovič T, Kreft S, Štrukelj B. Peptide inhibitor of pancreatic lipase selected by phage display using different elution strategies. J Lipid Res. 2005;46(7):1512-6.
46. Gaser D, Štrukelj B, Bratkovič T, Kreft S, Pungerčar J, Lunder M. Cross-affinity of peptide ligands selected from phage display library against pancreatic phospholipase A2 and ammodytoxin C. Acta Chim Slov. 2009;56(3):712-7.
47. Roškar I, Molek P, Vodnik M, Štempelj M, Štrukelj B, Lunder M. Peptide modulators of alpha-glucosidase. J Diabetes Investig. 2015;6(6):625-31.
48. Bratkovič T, Lunder M, Popović T, Kreft S, Turk B, Štrukelj B, et al. Affinity selection to papain yields potent peptide inhibitors of cathepsins L, B, H, and K. Biochem Biophys Res Commun. 2005;332(3):897-903.
49. Vodnik M, Molek P, Štrukelj B, Lunder M. Peptides binding to the hunger hormone ghrelin. Horm Metab Res. 2013;45(5):372-7.
50. Lunder M, Vodnik M, Kubale V, Grgurević N, Majdič G, Štrukelj B. Peptide mimetic of N-terminal ghrelin enhances ghrelin-induced growth hormone secretion and c-Fos expression in mice. J Neuroendocrinol. 2018;30(12):e12656.
51. Luzar J, Štrukelj B, Lunder M. Phage display peptide libraries in molecular allergology: from epitope mapping to mimotope-based immunotherapy. Allergy. 2016;71(11):1526-32.
52. Lunder M, Bratkovič T, Urleb U, Kreft S, Štrukelj B. Ultrasound in phage display: a new approach to nonspecific elution. Biotechniques. 2008;44(7):893-900.
53. Vodnik M, Žager U, Štrukelj B, Lunder M. Phage display: selecting straws instead of a needle from a haystack. Molecules. 2011;16(1):790-817.
54. Vodnik M, Štrukelj B, Lunder M. Ghrelin receptor ligands reaching clinical trials: From peptides to peptidomimetics; from agonists to antagonists. Horm Metab Res. 2016;48(1):1-15.
55. Anguela XM, High KA. Entering the modern era of gene therapy. Annu Rev Med. 2019;70:273-88.
56. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Science. 2018;359(6372).
57. Bratkovič T. Modulacija povezovanja eksonov s protismiselnimi oligonukleotidi kot terapevtska strategija. Farm Vest. 2019;70(1):57-68.
58. Fritz JM, Lenardo MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer. J Exp Med. 2019;216(6):1244-54.
59. Thomas S, Prendergast GC. Cancer vaccines: a brief overview. Methods Mol Biol. 2016;1403:755-61.
60. Braganca J, Lopes JA, Mendes-Silva L, Almeida Santos JM. Induced pluripotent stem cells, a giant leap for mankind therapeutic applications. World J Stem Cells, 2019;11(7):421-430.

KATEDRA ZA FARMACEVTSKO KEMIJO

Člani Katedre za farmacevtsko kemijo (januar 2020): strokovne sodelavke Katja Perc, Damijana Zalar, Martina Tekavec, mladi raziskovalci asist. Matjaž Weiss, asist. Andrej Šterman, Maša Sterle, asist. Žiga Skok, asist. Eva Shannon Schiffrer, asist. Matic Proj, Anže Meden, asist. Maša Kenda, Katarina Grabrijan, asist. Ana Dolšak, asist. Martina Durcik, raziskovalci Živa Zajec, Žan Toplak, Nika Strašek, Sjors van Klaveren, Elena Maria Loi, Samo Guzelj, Špela Gubič, Sandra Cetin, asist. Aleša Bricelj, dr. Nina Strah, asist. dr. Eva Ogorevc, asist. dr. Damijan Knez, asist. dr. Urban Košak, asist.-raz.dr. Eva Kranjc, asist.-raz.dr. Aljoša Bolje, asist.-raz.dr. Štefan Možina, asist.-raz.dr. Andrej Emanuel Cotman, znanstvena sodelavca doc. dr. Martina Hrast, prof. dr. Zdenko Časar, asistenti doc. dr. Izidor Sosič, doc. dr. Stane Pajk, doc. dr. Rok Frlan, doc. dr. Nace Zidar, izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, izr. prof. dr. Matej Sova, učitelji izr. prof. dr. Janez Mravljak, izr. prof. dr. Žiga Jakopin, izr. prof. dr. Janez Ilaš, izr. prof. dr. Anamarija Zega, prof. dr. Uroš Urleb, prof. dr. Marko Anderluh, prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, prof. dr. Aleš Obreza, prof. dr. Marija Sollner Dolenc, prof. dr. Danijel Kikelj, prof. dr. Stanislav Gobec (predstojnik).

Sodelavci Katedre za farmacevtsko kemijo izvajamo raziskave zgodnjega odkrivanja in razvoja novih učinkovin. Raziskave vključujejo načrtovanje, sintezo, biološko in toksikološko vrednotenje novih potencialnih učinkovin ter razvoj novih molekulskih orodij za proučevanje interakcij z biološkimi makromolekulami. Odkrivanje novih učinkovin se začne s strukturno podprtim računalniškim načrtovanjem ali načrtovanjem na osnovi ligandov, nadaljuje s kemijsko sintezo, izolacijo in analizo sintetiziranih spojin ter biološkim in varnostnim vrednotenjem delovanja.

Glavni raziskovalni poudarki so na razvoju novih protibakterijskih učinkovin, protitumornih učinkovin, učinkovin z delovanjem na imunski sistem in učinkovin za zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni. Z najsodobnejšimi in inovativnimi pristopi farmacevtske kemije razvijamo zaviralce encimov in modulatorje receptorjev ter ionskih kanalov, ki so validirane tarče za razvoj novih učinkovin. Pri tem razvijamo nove sintezne poti, nove separacijske in analizne metode za identifikacijo spojin, nove metode za biološko vrednotenje sintetiziranih spojin in nove antioksidante ter fluorescenčne označevalce. Pri toksikološkem vrednotenju spojin posebno pozornost posvečamo raziskavam na področju mehanistične toksikologije. Proučujemo mehanizme toksičnega delovanja kemikalij in učinkovin ter s toksikološkimi testi podpiramo projekte zgodnjega razvoja novih učinkovin. Glavna področja toksikoloških raziskav na Katedri vključujejo mehanizme delovanja motilcev endokrinega sistema, vpliv metabolizma na biološko aktivnost, teste citotoksičnosti, računalniške metode za napovedovanje toksičnosti, imunotoksičnost ter ocene tveganja.

ALI LAHKO Z NOVIMI PROTIMIKROBNIMI UČINKOVINAMI ZMAGAMO V BOJU Z BAKTERIJAMI?

CAN WE WIN THE FIGHT WITH BACTERIA USING NEW ANTIMICROBIAL COMPOUNDS?

AVTORJI / AUTHORS:
Prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.
Prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.
Prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko kemijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: stanislav.sobec@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Pogosto slišimo rek, da je zgodovina najboljša učiteljica za prihodnost. To velja tudi na področju farmacevtske kemije ali ožje definirano, na področju načrtovanja, sinteze in vrednotenja novih učinkovin. Protimikrobne učinkovine odražajo nenehno željo človeštva, da bi se uspešno spopadlo z boleznimi, ki so v preteklosti predstavljale glavni razlog za veliko smrtnost in kratko življenjsko dobo. Ob iztekanju zelo uspešnega obdobja obvladovanja bakterijskih okužb je zelo pomembno iskanje novih molekul za prihodnost. Kljub majhnosti v svetovnem merilu je Katedra za farmacevtsko kemijo na tem področju v zadnjih dveh desetletjih opravila odlično raziskovalno delo s številnimi vrhunskimi rezultati in objavami.

KLJUČNE BESEDE:
farmacevtska kemija, protimikrobne učinkovine, rezistenca

ABSTRACT

It is a well-known saying that history is the best teacher for the future. This also applies to the field of pharmaceutical chemistry, narrowly defined as design, synthesis and evaluation of new drug candidates. Antimicrobials reflect the continued desire of mankind to successfully fight with the diseases that have been the main cause of high mortality and short life expectancy in the past. Since a very successful period of control of bacterial infections is reaching the end, the search for new molecules for the future is very important. Despite its small size at the global level, the Chair of pharmaceutical chemistry has done excellent research work over the past two decades, with a number of top results and publications in this field.

KEY WORDS:
antimicrobeal drugs, pharmaceutical chemistry, resistence

1 UVOD S KRATKIM ZGODOVINSKIM PREGLEDOM

Odgovor na v naslovu zastavljeno vprašanje je dolgoročno gledano zagotovo nikalen, kratkoročno pa lahko človeštvo v boju z mikroorganizmi z razvojem novih protimikrobnih učinkovin in strategij preprečevanja pandemij, povzročenih z virulentnimi sevi mikroorganizmov, vzdržuje krhko ravnotežje, pogosto na račun razvoja novih rezistentnih sevov. Bakterijske okužbe so bile poleg virusnih okužb, najpogosteje črnih koz, vse do naključnega odkritja sulfanilamidov in penicilinov konec 20. in v 30. letih preteklega stoletja ter do njihove široke uporabe po drugi svetovni vojni najpomembnejši vzrok smrtnosti in razlog

za relativno počasno podaljševanje pričakovane življenjske dobe. Pogosto so predstavljale ključne mejnike v evropski zgodovini, kar zlahka razberemo, če omenimo samo nekatere najbolje dokumentirane in verjetno tudi najpomembnejše epidemije antičnega sveta in srednjega veka. Atenska kuga (429–427 pr. n. št.) je pomenila pomembno prelomnico v peloponeških vojnah in počasen zaton klasične grške kulture s prehodom v helenizem. Kljub zelo natančnemu opisu bolezni v Tukididovi drugi knjigi, še vedno ni znan povzročitelj (1). Če je bil opis znakov in simptomov ne samo natančen, ampak tudi pravilen, grški zgodovinopisec po vsej verjetnosti ni opisal nobene danes znane bolezni. Obstaja seveda možnost, da je združil opise več različnih obolenj. Dolgo je prevladovala hipoteza o epidemiji črnih koz. Najnovejše raziskave to mnenje zavračajo, arheološke in biokemijske študije kažejo na obliko trebušnega tifusa (2). Epidemija črnih koz pa je bila skoraj zagotovo odgovorna za naslednjo večjo epidemijo, ki se je v času partskih vojn cesarja Marka Avrelija razširila z vzhoda in zajela celoten imperij (165 do okrog 175). Opisal jo je Galen in je bila eden izmed najpomembnejših vzrokov za gospodarsko in vojaško nazadovanje Rimskega cesarstva konec drugega in v začetku tretjega stoletja (3). Za zaključek uvodnega dela moramo omeniti dve dokazani epidemiji bubonske kuge, saj so v obeh primerih potrdili prisotnost gramnegativne bakterije *Yersinia pestis* v vzorcih iz omenjenih obdobij. Prva epidemija (540–541) je prizadela predvsem vzhodni del Evrope v času vojn vzhodnorimskega cesarja Justinijana (527–565) s sasanidsko Perzijo in jo je v svojih delih podrobno opisal zgodovinar Prokopij (4, 5). Podobno kot bolj znana epidemija črne smrti (1346–1353), ki se je v Evropo razširila iz predelov vzhodno od Črnega in Azovskega morja, je zahtevala nekje med 20 in 40 % prebivalstva prizadetih področij. Slednja se je v velikem loku od genoveške kolonije Kaffa na Krimskem polotoku preko Konstantinopla razširila po Sredozemlju vse do Iberskega polotoka. V prvi fazi so bili močno prizadeti predeli današnje Turčije, Bližnjega vzhoda, Egipta, Balkana, Italije, južne Francije okrog Marseilla in Španije. Od tu se je razširila v Anglijo, preostali del Francije, centralno Evropo in Skandinavijo in se v letu 1353 zaključila v ruskih kneževinah (6, 7). Epidemije raznih virusnih in bakterijskih okužb so se pojavljale tudi v naslednjih stoletjih, vendar so bile geografsko omejene in z izjemo epidemij, ki so zdesetkale domorodno prebivalstvo Amerik po stiku z Evropejci (8), in pandemije španske gripe po prvi svetovni vojni (9) niso povzročile tolikšne smrtnosti med prebivalstvom.

2 ZLATA DOBA PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN

V današnji dobi raznovrstnih, učinkovitih, varnih in poceni protimikrobnih učinkovin se le redkokdaj zavemo, da so ljudje že od nekdaj v svoji okolici iskali snovi, ki bi jih zaščitile pred infekcijskimi boleznimi. Poleg zdravil rastlinskega izvora, medu, živalskega blata, redkeje urina, so že stari Egipčani, za njimi pa antični Grki in Rimljani opisali uspehe pri zdravljenju ran z dermalnim nanosom plesnivega kruha (10). V tem zgodnjem obdobju so bili nevede v uporabi tudi nekateri sodobni antibiotiki, kar kaže odkritje tetraciklinov na kosteh domačinov, pokopanih v poznoantičnem grobišču v severni Nubiji (11). V Evropi so kljub poznavanju avripigmenta, realgarja in cinabarita, kasneje tudi belega arzenika, šele s Paracelzom začeli pogosteje in relativno uspešno uporabljati anorganske protimikrobne učinkovine, ki so jih aplicirali lokalno ali sistemsko (12). Zlasti zaradi principov »herojske medicine«, ki je priporočala uporabo najvišjih odmerkov, ki jih je posameznik prenesel, pa so neželeni učinki takšnega zdravljenja pogosto vodili v še slabši izid zdravljenja, kot sama bolezen. Pravi preboj se je pričel šele v 20. stoletju z raziskavami Paula Ehrlicha in njegovega iskanja čarobnih krogel, originalno *magische Kugeln* oz. *Zauberkugeln*, poimenovanih enako kot krogle, ki naj bi jih po ljudskem verovanju uporabljali za ubijanje volkodlakov (13). Druga prelomnica pa so Flemingovo naključno odkritje penicilina (14) in Domagkove raziskave, ki so privedle do protibakterijskih sulfanilamidov. Uvedbi sulfanilamidov in betalaktamskih antibiotikov v zdravljenje bakterijskih okužb v 30-ih in 40-ih letih 20. stoletja sta sprožili zlato dobo protimikrobnih učinkovin, ko so bile v naslednjih tridesetih letih odkrite skoraj vse strukturne skupine danes uporabljanih protimikrobnih učinkovin naravnega, polsinteznega in sinteznega izvora (preglednica 1). S proučevanjem vzorcev prsti iz različnih dežel so izolirali protimikrobno delujoče produkte sekundarnega metabolizma, npr. streptomicin, s čimer so prvič v zgodovini omogočili zdravljenje tuberkuloze, in vankomicin, ki je kot širokospektralni antibiotik prišel v klinično uporabo leta 1958. Sredi 60. let prejšnjega stoletja so bile možnosti odkritja novih strukturnih vrst naravnih antibiotikov po klasični poti praktično izčrpane (15). Ker naravne spojine niso bile načrtovane kot zdravilne učinkovine, ampak so bile posledica dolgotrajne evolucije mikroorganizmov v specifičnih razmerah okolja, je večina imela številne neželene lastnosti z vidika farmakokinetike ali toksikologije. Logična je bila sprememba v razmišljanju in iskanje novih spojin sinteznega izvora, zlasti kinolonov, oz. sintezna modifikacija naravnih antibiotikov (16).

Preglednica 1: Seznam skupin protimikrobnih učinkovin z najpomembnejšimi predstavniki in letnico odkritja.
Table 1: List of groups of antimicrobial compounds with the most important representatives and the year of their discovery.

Skupina protimikrobnih učinkovin	INN najpomembnejših predstavnikov	Leto odkritja
Sulfanilamidi	sulfanilamid sulfametoksazol	1930 1938
Betalaktamski antibiotiki	benzilpenicilin ampicilin amoksicilin cefazolin cefaleksin cefuroksim aztreonam	1929 1958 1958 1967 1967 1971 1982
Tetraciklini	tetraciklin	1953
Aminoglikozidi	streptomicin neomicin gentamicin	1943 1949 1962
Glikopeptidi	vankomicin	1954
Makrolidi	eritromicin klaritromicin azitromicin	1952 1980 1980
Oksazolidinoni	linezolid	1994
Polipeptidni antibiotiki	bacitracin daptomicin kolistin	1945 1988 1947
Kinoloni	ciprofloksacin moksifloksacin	1980 1988
Amfenikoli	kloramfenikol	1947
Ansamicini	rifamicin	1957
Streptogramini	pristinamicin	1990
Linkozamidi	linkomicin klindamicin	1960 1966
Nitrofurani	nitrofurantoin	1953

Uporaba, včasih tudi povsem neracionalna, velikih količin antibiotikov za obvladovanje okužb pri živalih in ljudeh, uporaba protimikrobnih učinkovin v živinoreji in nenadzorovano vračanje učinkovin v naravo so glavni razlogi za zelo hiter pojav odpornosti, rezistence, na protimikrobne učinkovine, ki pridejo v klinično uporabo. Odpornost na več protimikrobnih učinkovin pri patogenih je značilna za zadnjih trideset let in bistveno zmanjšuje našo sposobnost zdravljenja okužb z antibiotiki. Glede na stopnjo rezistence bakterijske seve delimo na multirezistentne, ki so odporni proti vsaj eni učinkovini v najmanj treh različnih skupinah protibakterijskih učinkovin, zelo rezistentne, odporne proti vsem učinkovinam dveh ali več skupin učinkovin, in panrezistentne, ki so odporni skoraj proti vsem učinkovinam iz vseh skupin protibakterijskih učinkovin (17). Navadno se rezistenca pojavi v nekaj letih po prihodu nove protimikrobne učinkovine na tržišče, pogosto že v obdobju kliničnega vrednotenja posamezne molekule. V zadnjih desetletjih sta opazna še dva fenomena v razvoju novih protimikrobnih učinkovin. Prvi je prehod od širokospektralnih učinkovin, ki so jih za zdravljenje bakterijskih okužb z velikim uspehom uporabljali v desetletjih po drugi svetovni vojni, v iskanje bolj specifičnih molekul z

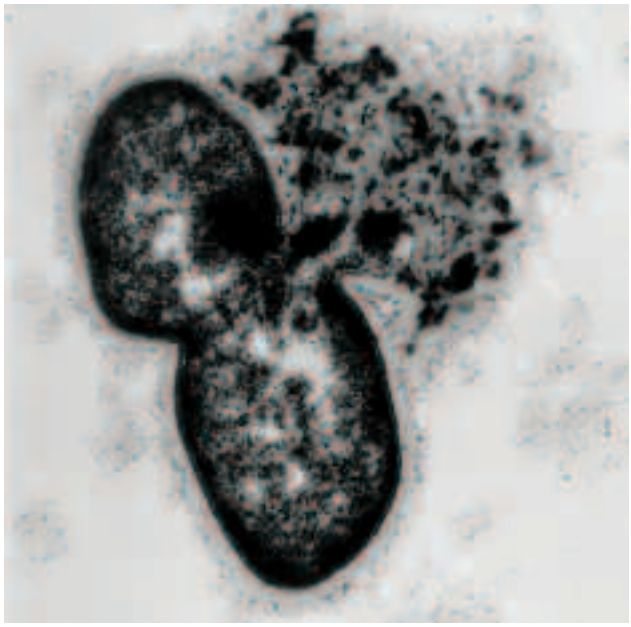
ožjim spektrom delovanja, oz. v uporabo kombinacij protimikrobnih zdravilnih učinkovin, pogosto z učinkovinami, ki neposredno ne delujejo protimikrobno, ampak skušajo zaobiti ali preprečiti rezistenco pri mikroorganizmih. Klasičen primer so zaviralci betalaktamaz. Drugi pojav, ki je značilen za zadnje obdobje, pa je čedalje manjši interes farmacevtske industrije za iskanje novih protimikrobnih učinkovin, kar je v veliki meri pogojeno tudi z relativno nizkimi dobički prodaje zdravil, ki jih uporabljamo občasno za zdravljenje akutnih bolezenskih stanj. Danes so najpogosteje nosilci razvoja manjša in srednje velika razvojna podjetja, pogosto tudi raziskovalne inštitucije, inštituti in univerze. Čedalje glasnejši so pozivi k spremembi načina razmišljanja in strategij na področju razvoja novih zdravilnih učinkovin, saj naj bi počasi vstopali v t. i. postantibiotično obdobje, ko nadzor nad z bakterijami povzročenimi okužbami ne bo več tako samoumeven kot danes (18, 19).

3 KATEDRA ZA FARMACEVTSKO KEMIJO V ISKANJU NOVIH PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN

Razvoj novih protimikrobnih učinkovin je eno izmed temeljnih področij znanstveno-raziskovalnega dela na Katedri za farmacevtsko kemijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) v zadnjih dveh desetletjih, financiranega v sklopu programske skupine P1-0208: Farmacevtska kemija; načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin, poleg tega pa tudi sodelovanja v štirih evropskih projektih, številnih projektov ARRS in projektnega dela s farmacevtsko industrijo. Celoten raziskovalni opus je nemogoče podrobno predstaviti v obliki kratkega preglednega članka v Farmacevtskem vestniku, zato opisujemo samo izbrane najpomembnejše mejnike in dosežke naših raziskovalcev.

Osnova raziskovalnega dela je program raziskovalne skupine, ki ga na kratko povzemamo iz prijave raziskovalnega programa na ARRS: Dolgoročni cilj je odkrivanje novih majhnih biološko aktivnih molekul s potencialom za razvoj do učinkovin na pomembnih terapevtskih področjih ob uporabi kombinacije različnih farmacevtsko-kemijskih pristopov. Raziskovalni program se osredotoča na odkrivanje in racionalno načrtovanje spojin z delovanjem na validirane tarče, njihovo sintezo in biološko vrednotenje, z namenom odkrivanja spojin s protimikrobnim, protinevrodegenerativnim, imunomodulatornim in protirakavim delovanjem, ki so velikega pomena za zdravje ljudi zaradi naraščajoče rezistence bakterij in staranja prebivalstva. Med področji raziskav je na prvem mestu navedeno odkrivanje protibakterijskih učinkovin, katerih tarče so bakterijski encimi in človeški lektini (optimizacija predhodno odkritih zaviralcev MurA-F, zaviralcev D-Ala-D-Ala ligaze, aspartat ligaze, transpeptidazne in transglikozilazne domene penicilin vezočih proteinov z vidika jakosti delovanja, fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih lastnosti, odkrivanje zaviralcev reduktaze enoil acil prenašalnega proteina (InhA), DNA giraze B in topoizomeraze IV (ParE) in odkrivanje antagonistov lektinov DC-SIGN and FimH). Slednje se prekriva tudi z vključenostjo v delo na posameznih raziskovalnih projektih.

Prvi pomemben mednarodni preboj je bilo sodelovanje v integriranem evropskem projektu EUR-INTAFAR (*Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance*) v letih 2005–2010. V petletnem projektu je sodelovalo 16 partnerjev iz šestih evropskih držav: Belgije, Francije, Nizozemske, Velike Britanije, Nemčije in Slovenije. Koordinator integriranega projekta je bil prof. dr. Jean-Marie Frère iz Univerze v Liegu, vodja projekta na UL FFA pa prof. dr. Stanislav Gobec (20). V okviru projekta smo proučevali zaviralce biosinteze bakterijskega peptidoglikana, katerega glavna naloga je ohranjanje oblike celice in zaradi njegove čvrstosti vzdrževanje celične integritete pred vplivi okolja, kar bakterijam omogoča preživetje. Hkrati tvori tudi oporo drugim gradnikom celične membrane, kot so proteini in tehojska kislina, sodeluje pa tudi v procesih celične rasti in delitve. Kakršna koli motnja v biosintezi peptidoglikana lahko vodi v lizo celice (slika 1). Mnogi znani antibiotiki, kot so penicilini, cefalosporini in vankomicin ovirajo ali preprečijo biosintezo peptidoglikana, ki jo katalizira vrsta znotrajceličnih, membranskih in zunajceličnih encimov, ki predstavljajo še dokaj neraziskana in neizkoriščena tarčna mesta (21). S pomočjo sodobnih pristopov farmacevtske kemije smo načrtovali spojine, ki z delovanjem na te nove tarče ovirajo in/ali preprečujejo biosintezo peptidoglikana in povzročijo smrt bakterij. V okviru projekta smo se osredotočili zlasti na encime iz družine ligaz Mur, ki so si strukturno podobne in imajo enak mehanizem delovanja (22). Kristalne strukture ligaz Mur v različnih bakterijskih vrstah razkrivajo, da imajo ti encimi skupne tri domene. *N*-terminalna in centralna domena sta odgovorni za vezavo prekurzorja UDP in ATP, medtem ko je *C*-terminalni del odgovoren za vezavo aminokislinskega ostanka. Sodelujejo pri znotrajcelični sintezi pentapeptida, ki se nato prenese na zunanjo stran bakterijske membrane in vgradi v nastajajoči peptidoglikan. Kljub zavedanju pomena ligaz Mur v biosintezi peptidoglikana pa je bilo pred začetkom projekta znanih le malo njihovih zaviralcev. Na Katedri smo bili še posebej uspešni pri razvoju zaviralcev encima MurD, ki v nastajajoči peptidoglikan

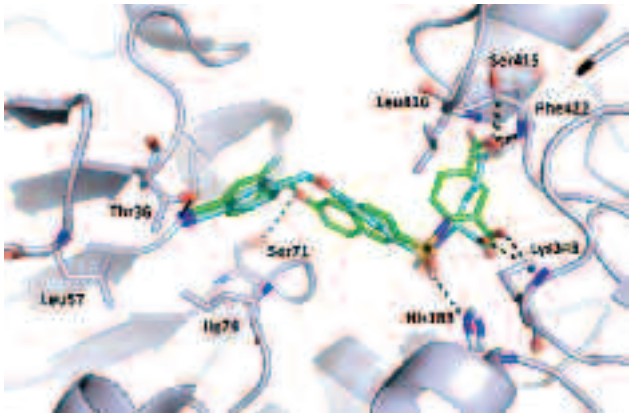


Slika 1: Zaviranje biosinteze peptidoglikana je pogubno za bakterije, ki se ne morejo več upirati osmotskemu tlaku.
Figure 1: Inhibition of peptidoglycan biosynthesis is fatal for bacteria as they can't resist the external osmotic pressure.

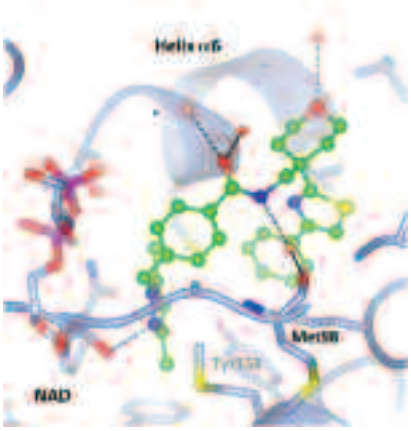
vgrajuje D-glutaminsko kislino in je zaradi tega še posebej zanimiva tarča za razvoj protimikrobnih učinkovin. Razvili smo obsežno serijo zaviralcev MurD (slika 2), kar je omogočilo, da smo kot prvi na svetu skupaj s partnerji na projektu uspeli razrešiti več kristalnih struktur tega encima v kompleksu z nizkomolekularnimi zaviralci (23-27).

Logično vsebinsko nadaljevanje projekta INTAFAR je bilo sodelovanje v evropskem projektu ORCHID (*Open Collaborative Model for Tuberculosis Lead Optimisation*) v letih 2010–2015 (28). ORCHID je bil ambiciozen štiriletni projekt s ciljem razvoja novih molekul, ki bi jih lahko uporabljali za zdravljenje na več zdravil odporne tuberkuloze. Projekt je združeval ekspertizo 12 akademskih inštitucij, vladnih raziskovalnih centrov, neprofitnih organizacij in manjših biotehnoloških podjetij s sredstvi iz sedmega okvirnega programa za razvoj EU in je potekal pod vodstvom podjetja GlaxoSmithKline (GSK). Cilj projekta je bil razviti in validirati novo spojino vodnico, primerno za testiranje na človeku. Raziskovalci Katedre smo bili vključeni predvsem v razvoj novih zaviralcev InhA, encima, ki je nujen za preživetje mikobakterij (29). Najbolj znan zaviralec InhA je izoniazid. Ta pomembna učinkovina za zdravljenje tuberkuloze za svoje delovanje potrebuje aktivacijo z encimom KatG, ki pa je dovzeten za mutacije, kar vodi v odpornost na izoniazid. Uspeli smo razviti zaviralce InhA, ki ne potrebujejo aktivacije s KatG (t. i. »direktne zaviralce«, slika 3), in kot prvi na svetu dokazali, da taki zaviralci lahko delujejo tudi v živalskih modelih tuberkuloze (30-32).

Vzporedno je v istem obdobju potekal tudi evropski projekt MAREX (*Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds: From Discovery to Sustainable Production and Industrial Applications*). Združeval je 19 akademskih organizacij, raziskovalnih in industrijskih partnerjev iz 13 držav. Glavni namen je bilo odkrivanje in proučevanje biološko aktivnih snovi iz morskih organizmov (33). Protimikrobne



Slika 2: Prileganje kristalnih struktur dveh sulfonamidnih zaviralcev (modre in zelene barve), razvitih na UL FFA, v aktivnem mestu MurD.
Figure 2: Superposition of crystal structures of two sulphonamide inhibitors (blue and green), developed at the Faculty of Pharmacy, in MurD active site.

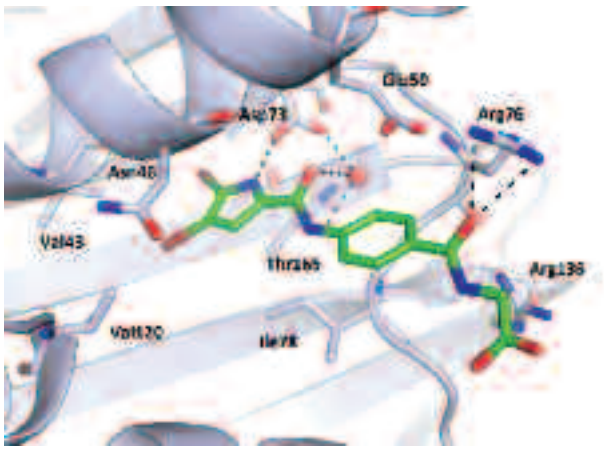


Slika 3: Kristalna struktura InhA v kompleksu s tetrahidropiranskim zaviralcem (zelene barve), razvitim na Fakulteti za farmacijo (31).
Figure 3: Crystal structure of InhA in complex with tetrahydropyrane inhibitor (green), developed at the Faculty of Pharmacy (31).

spojine niso bile osrednji cilj projekta, vseeno pa so bile rezultat biokemijskega vrednotenja sinteznih analogov alkaloida iz morskih spužev, oroidina, in njihovega delovanja proti trem bakterijskim sevom (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* in *Escherichia coli*). Številni novi imidazolni in indolni derivati so v nizkem mikromolarnem območju zavirali tvorbo biofilmov pri grampozitivnih sevih MRSA in *S. mutans* (34). Presenetljiva strukturna podobnost med nekaterimi predhodno opisanimi zaviralci bakterijske DNA giraze B in derivati katrodina in oroidina je vodila v načrtovanje in sintezo več sto spojin različnih strukturnih razredov, med katerimi smo identificirali nekaj zelo močnih nanomolarnih zaviralcev giraze in topoizomeraze s protibakterijskim delovanjem (35).

V letih 2015–2018 je Katedra sodelovala pri projektu Marie Skłodowska Curie INTEGRATE (*Interdisciplinary Training Network for Validation of Gram-Negative Antibacterial Targets*), v okviru katerega smo uspeli pripraviti nove močne zaviralce bakterijske giraze (slika 4) in topoizomeraze IV (36, 37).

UL FFA je od 1. novembra 2018 partner na mednarodnem projektu IMI – ENABLE (38), pri katerem sodelujejo štiri mednarodne farmacevtske družbe (AstraZeneca, Basilea, Evotec in GlaxoSmithKline) ter 24 univerz, raziskovalnih inštitucij, javnih ustanov in 15 majhnih in srednje velikih podjetij. Projekt spada v okvir programa IMI *New Drugs for Bad Bugs* (ND4BB). Namen projekta ENABLE je predklinični in zgodnji klinični razvoj novih učinkovin z delovanjem proti gramnegativnim bakterijam, ki zaradi pogoste rezistence na obstoječe protibakterijske učinkovine predstavljajo velik terapevtski problem in izziv. Cilj projekta, ki je bil podaljšan do 31. januarja 2021, je razviti tri spojine vodnice in dva klinična kandidata ter najmanj z eno spojino začeti prvo fazo kliničnih testiranj. Raziskovalna skupina Katedre pod vodstvom prof. dr. Danijela Kiklja v okviru projekta ENABLE raziskuje optimizacijo v skupini nedavno odkritih in s patentno prijavo PCT (39) zaščitenih ATP-kompetitivnih zaviralcev DNA giraze in topoizomeraze IV z močnim delovanjem proti bakterijam *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* do spojine vodnice. Odbor za upravljanje portfelja vsake tri mesece ocenjuje dosežen napredek in odloča o nadaljnjem financiranju partnerjev projekta ENABLE .



Slika 4: Kristalna struktura DNA giraze B iz E. coli v kompleksu s pirolamidnim zaviralcem (zelene barve), razvitim na Fakulteti za farmacijo.

Figure 4: Crystal structure of DNA gyrase B from E. coli in complex with pyrolamide inhibitor (green), developed at the Faculty of Pharmacy.

4 SKLEP

Dolgoročno zmaga proti prokariontskim povzročiteljem bolezni verjetno ni možna, sploh če se bo nadaljeval trenutni trend prekomerne in neracionalne porabe protimikrobnih učinkovin in z njo povezan pojav rezistence pri mikroorganizmih. Zaradi kritičnosti omenjenega področja so dobrodošle vse farmacevtsko-kemijske iniciative na tem področju in spremembe v zavedanju pomena področja infekcijskih bolezni s strani farmacevtske industrije. Katedra za farmacevtsko kemijo UL FFA na področju načrtovanja, sinteze in vrednotenja teh molekul že desetletja zelo uspešno deluje tako na nacionalnem kot tudi mednarodnem področju. Ob upoštevanju materialnih in kadrovskih zmožnosti Katedre in ob dejstvu, da so protimikrobne učinkovine le eno izmed raziskovalnih področij, lahko rečemo, da upravičeno govorimo o odličnosti raziskovalnega, ki se preliva tudi v vrhunsko pedagoško delo.

5 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo vsem sedanjim in bivšim redno in dopolnilno zaposlenim članom Katedre za farmacevtsko kemijo UL FFA za njihov prispevek k razvoju in promociji slovenske farmacije in farmacevtske kemije.
Hvala Tihomirju Tomašiču za pomoč pri pripravi slik.

6 LITERATURA

1. Holladay AJ, Poole JCF. Thucydides and the Plague of Athens. Classical Q. 1979; 29:282-300.
2. Papagrigorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou-Valavani E. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. Int J Infect Dis. 2006;10:206-14.
3. Duncan-Jones RP. The Antonine plague revisited. Arctos. 2018;52:41-72.
4. Drancourt M, Raoult D. Molecular history of plague. Clin Microbiol Infect. 2016;22:911-5.
5. Eisenberg M, Mordechai L. The Justinianic Plague: an interdisciplinary review. BMGS. 2019;43:156-80.
6. Benedictow OJ. The black death 1346-1353, The Complete History. Woodbridge: The Boydell Press; 2004. p. 433.
7. Bos KI, Schuenemann VJ, Brian Golding G, Burbano HA, Waglechner N, Coombes BK, et al. A draft genome of Yersinia pestis from victims of the Black Death. Nature. 2011;478:506-10.
8. Alchon SA. New world epidemics in a global perspective. Albuquerque: University of New Mexico press; 2003. p. 215.
9. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med. 2002;76:105-15.
10. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. J Antimicrob Chemother. 2016;71:572-5.
11. Basset EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (AD 350). Science. 1980;209:1532-4.
12. Obreza A. Zgodovina uporabe anorganskih arzenovih spojin v terapiji. Farm Vestn. 2008;59:245-9.
13. Marshall EK. The Present Status and Problems of Bacterial Chemotherapy. Science. 1940;91:345-50.
14. Fleming A. On antibacterial action of culture of Penicillium, with special reference to their use in isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol. 1929;10:226-36.
15. Lewis K. Antibiotics: recover the lost art of drug discovery. Nature. 2012;485:439-40.
16. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. J Antimicrob Chemother. 2003;51:13-20.
17. Theuretzbacher U. Global antibacterial resistance: The never-ending story. J Glob Antimicrob Resist. 2013;1:63-9.
18. Brown FD, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. Nature. 2016;529:336-43.
19. O'Neall J. Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. AMR Review paper. 2014; p. 16.
20. INTAFAR [Internet, cited 2020 Jan 13]. Available from: http://www.eur-intafar.ulg.ac.be/.
21. Silver LL, Does the cell wall of bacteria remain a viable source of targets for novel antibiotics? Biochem Pharmacol. 2006;71:996-1005.
22. Barreteau H, Kovač A, Boniface A, Sova M, Gobec S, Blanot D. Cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis. FEMS Microb Rev. 2008,32:168-207.
23. Kotnik M, Humljan J, Contreras-Martel C, Oblak M, Kristan K, Herve M, et al. Structural and functional characterization of enantiomeric glutamic acid derivates as potentional transition state analogue inhibitors of Mur D ligase. J Mol Biol. 2007;1:107-15.
24. Zidar N, Tomašič T, Šink R, Kovač A, Patin D, Blanot D, et al. New 5-benzylidenethiazolidin-4-one inhibitors of bacterial MurD ligase: design, synthesis, crystal structures, and biological evaluation. Eur J Med Chem. 2011;46:5512-23.
25. Tomašič T, Zidar N, Šink R, Kovač A, Blanot D, Contreras-Martel C, et al. Structure-based design of a new series of D-Glutamic acid-based inhibitors of bacterial UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanine:D-glutamate ligase (MurD). J Med Chem. 2011;54:4600-10.
26. Humljan J, Kotnik M, Contreras-Martel C, Blanot D, Urleb U, Dessen A, et al. Novel naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives as inhibitors of MurD, a key peptidoglycan biosynthesis enzyme. J Med Chem. 2008;51:7486-94.
27. Sosič I, Barreteau H, Simčič M, Šink R, Cesar J, Zega A, et al. Second-generation sulfonamide inhibitors of d-glutamic acid-adding enzyme: activity optimisation with conformationally rigid analogues of d-glutamic acid. Eur J Med Chem. 2011;46:2880-94.
28. ORCHID [Internet, cited 2020 Jan 13]. Available from: https://projectorchid.org/project-overview/.
29. Rožman K, Sosič I, Fernandez-Menendez R, Young RJ, Mendoza A, Gobec S, et al. A new 'golden age' for the antitubercular target InhA. Drug Disc Today. 2017;22:492-502.
30. Šink R, Sosič I, Živec M, Fernandez-Menendez R, Turk S, Pajk S, et al. Design, synthesis and evaluation of new thiadiazole-based direct inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) for the treatment of tuberculosis. J Med Chem. 2015;58:613-24.
31. Pajk S, Živec M, Šink R, Sosič I, Neu M, Chung CW, et al. New direct inhibitors of InhA with antimycobacterial activity based on a tetrahydropyran scaffold. Eur J Med Chem 2016;112:252-7.
32. Encinas L, O'Keefe H, Neu M, Remuinan MJ, Patel AM, Guardia A, et al. Encoded library technology as a source of hits for the discovery and lead optimization of a potent and selective class of bactericidal direct inhibitors of mycobacterium tuberculosis inhA. J Med Chem. 2014;57:1276-88.
33. MAREX [Internet, cited 2020 Jan 13]. Available from: https://www.marex.fi/.
34. Zidar N, Montalvao S, Hodnik Ž, Nawrot DA, Žula A, Ilaš J, et al. Antimicrobial activity of the marine alkaloids, clathrodin and oroidin, and their synthetic analogues. Marine drugs. 2014;12:940-63.
35. Tomašič T, Katsamakas S, Hodnik Ž, Ilaš J, Brvar M, Šolmajer T, et al. Discovery of 4,5,6, 7-tetrahydrobenzo[1,2-d]thiazoles as novel DNA gyrase inhibitors targeting the ATP-binding site. J Med Chem. 2015;58: 501-21.
36. Zidar N, Macut H, Tomašič T, Brvar M, Motalvao S, Tammela P, et al. N-phenyl-4,5-dibromopyrrolamides and N-phenylindolamides as ATP competitive DNA gyrase B inhibitors : design, synthesis, and evaluation. J Med Chem 2015;58:6179-94.
37. Gjorgjieva M, Tomašič T, Barančokova M, Katsamakas S, Ilaš J, Tammela P, et al. Discovery of benzothiazole scaffold-based DNA gyrase B inhibitors. J Med Chem 2016;59:8941-54.
38. ENABLE [Internet, cited 2020 Jan 13]. Available from: https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/enable.
39. Tomašič T, Zidar N, Durcik M, Ilaš J, Zega A, Durante Cruz C, et al. New class of DNA gyrase and/or topoisomerase IV inhibitors with activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Demande de brevet d'invention LU 100918 (3.9.2018); PCT/EP2019/073412. Munich: Zacco, 2019. p. 115.

KATEDRA ZA FARMACEVTSKO TEHNOLOGIJO

Člani Katedre za farmacevtsko tehnologijo (od leve proti desni): doc. dr. Ilija German Ilić, asist. Maja Bjelošević, asist. dr. Katarina Bolko Seljak, Tatjana Hrovatič, Mojca Keržan, asist. Mercedes Vitek, prof. dr. Odon Planinšek, prof. dr. Stanko Srčič, doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, asist. Blaž Grilc, Mila Kovačević, prof. dr. Mirjana Gašperlin (predstojnica), asist. dr. Zoran Lavrič, asist. Anže Zidar, asist. Črt Dragar, prof. dr. Julijana Kristl, asist. dr. Barbara Sterle Zorec, Valerija Garb, doc. dr. Špela Zupančič, doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk, izr. prof. dr. Pegi Ahlin Grabnar, asist. Janja Mirtič, izr. prof. dr. Rok Dreu. Manjkajo: izr. prof. dr. Petra Kocbek, asist. Tanja Potrč, prof. dr. Janez Kerč, prof. dr. Franc Vrečer, doc. dr. Biljana Jankovič.

Katedra za farmacevtsko tehnologijo raziskovalno in študijsko pokriva področja farmacevtske tehnologije, nanotehnologije, industrijske farmacije, farmacevtskega inženirstva, fizikalne farmacije, farmacevtskotehnološke analitike in kozmetologije. Usmerjeni smo v razvoj, izdelavo in vrednotenje klasičnih farmacevtskih oblik in naprednih dostavnih sistemov za humana in veterinarska zdravila ter kozmetičnih izdelkov. Uspešno sooblikujemo sodobne trende razvoja inovativnih dostavnih sistemov, kot so nanodostavni sistemi, bolnikom prijazne oblike, pristopi za povečanja topnosti, biofarmacevtiki, oblike s podaljšanim sproščanjem in teranostiki. Aktualne trende razvoja predajamo študentom, z aplikativnimi projekti pa prenašamo izkušnje tudi v gospodarstvo. Ponosni smo na svoje diplomante in doktorje znanosti, ki se s sodobnim tehnološkim znanjem uspejo uveljaviti v zahtevnem delovnem okolju doma in v tujini.

Razvijamo specifične tehnologije (vrtinčnoslojno tehnologijo, visokostrižno granuliranje, granuliranje s talinami, večplastno tabletiranje in oblaganje, sušenje/strjevanje z razprševanjem, visokotlačno in ultrazvočno homogenizacijo, liofilizacijo, mikroenkapsuliranje, elektrostatsko sukanje in razprševanje) za izdelavo zdravil z vgrajeno kakovostjo. Uporabljamo najsodobnejše tehnološko-analizne tehnike za karakterizacijo pomožnih snovi in končnih oblik, varnost in toksičnost nanozdravil. Vključujemo numerične modele za napovedovanje procesov in formulacij s simulacijami.

Katedra je vključena v raziskovalni program Farmacevtska tehnologija, uspešno izvaja več interdisciplinarnih raziskovalnih projektov in je aktivna v mednarodnem prostoru (CEEPUS, PSSRC mreža, bilaterale).

Z RAZVOJEM SODOBNIH TEHNOLOGIJ IN NAPREDNIH DOSTAVNIH SISTEMOV DO UČINKOVITEJŠEGA ZDRAVLJENJA

DEVELOPMENT OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES AND ADVANCED DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR MORE EFFICIENT THERAPY

AVTORJI / AUTHORS:
Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm.
Doc. dr. Špela Zupančič, mag. farm.
Izr. prof. dr. Rok Dreu, mag. farm.
Prof. dr. Odon Planinšek, mag. farm.
Doc. dr. Alenka Zvonar Pobirk, mag. farm.
Doc. dr. Ilija German Ilić, mag. farm.
Izr. prof. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm.
Doc. dr. Mirjam Gosenca Matjaž, mag. farm.
Izr. prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.
Prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.
Prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mirjana.gasperlin@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Razvoj optimalnega dostavnega sistema je pomemben dejavnik v celotnem procesu razvoja zdravila. Z naraščajočo kompleksnostjo novih zdravilnih učinkovin in postopkov zdravljenja postajajo tudi dostavni sistemi vse naprednejši, kar prispeva k večji učinkovitosti in podaljšanju življenjskega cikla zdravil. Na Katedri za farmacevtsko tehnologijo uspešno sledimo sodobnim trendom razvoja inovativnih dostavnih sistemov, z našo ekspertizo pa se učinkovito vključujemo tudi v reševanje perečih izzivov industrijsko že uveljavljenih tehnologij. V članku predstavljamo naše najpomembnejše raziskovalne dosežke predvsem v zadnjih desetih letih: razvoj bolnikom prijaznih dostavnih sistemov, uporaba sodobnih tehnologij za izdelavo zdravil z vgrajeno kakovostjo, pristopi za povečanje topnosti in biološke uporabnosti, razvoj stabilnih biofarmacevtikov ter nanodostavnih sistemov, vse z namenom učinkovitejšega zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:
bolnikom prijazni dostavni sistemi, zdravila z vgrajeno kakovostjo, lipidni sistemi, nanozdravila, stabilni biofarmacevtki, večenotne farmacevtske oblike

ABSTRACT

Development of an optimal drug delivery system is a key factor within development process of a medicine. In concordance with increasing complexity of active pharmaceutical ingredients and medical treatments, advanced drug delivery systems are implemented, contributing to the increased efficiency and prolonged life cycle of medicines. At the Department of Pharmaceutical Technology the contemporary trends in development of innovative delivery systems are successfully followed and expertise based solutions are provided for the challenges arising within industrially established technologies. The present paper represents our most valuable research achievements in the last ten years: development of patient-friendly drug delivery systems, implementation of modern technologies in manufacturing medicines by quality by design, technological approaches for improving solubility and bioavailability of active pharmaceutical ingredients,

development of stable biopharmaceutics and nanocarriers, all for the purpose of more effective therapy.

KEY WORDS:
lipid based systems, nanomedicine, multiple-unit dosage forms, stable biopharmaceuticals, patient friendly dosage forms, quality by design

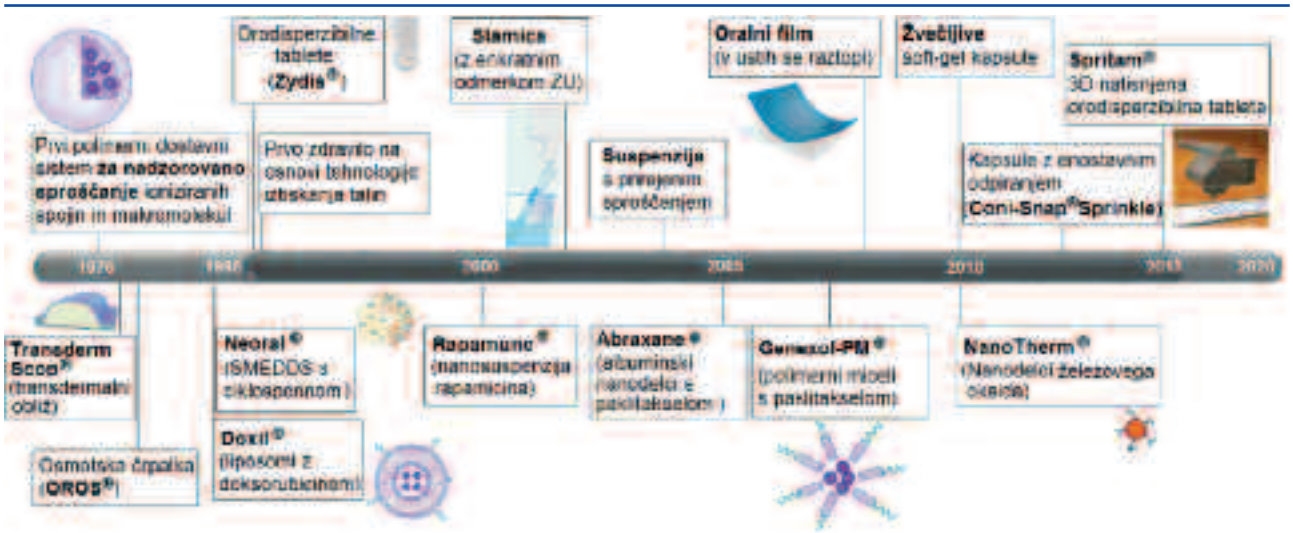
1 UVOD

Sodobna farmakoterapija se usmerja v personalizirano zdravljenje, ki omogoča boljše zdravstvene izide in večjo varnost bolnika. Razvoj novih farmacevtskih oblik je prednostno usmerjen k bolnikom prijaznim oblikam, ki predstavljajo osnovo personalizirane farmakoterapije in ustreznega sodelovanja bolnikov, kar je pomembno predvsem pri zdravljenju kroničnih bolezni. Sodobna zdravila za starostnike vsebujejo kombinacijo več zdravilnih učinkovin. Pri otrocih je pomembno načrtovati nove farmacevtske oblike, ki bodo prilagojene posebej zanje, medtem ko je pri klasičnih farmacevtskih oblikah odločilnega pomena prijeten in sprejemljiv okus. Ne glede na starost pacienta pa večje sodelovanje bolnika in posledično boljše izide zdravljenja dosežemo s farmacevtskimi oblikami, ki jih enostavno zaužijemo, kot so zrnca, pelete, minitablete, orodisperzibilne tablete, oralni mukoadhezivni filmi idr. Sodobne bolnikom prijazne farmacevtske oblike olajšajo jemanje zdravil predvsem zaradi svoje majhnosti, prisotnosti več učinkovin v eni odmerni enoti, hitrega razpada v ustih in prebavnem traktu ali neinvazivne aplikacije. Izzive, povezane z razvojem bolnikom prijaznih dostavnih sistemov, rešujemo z uporabo inovativnih tehnologij, ki omogočajo dostavo zdravilnih učinkovin na želena mesta v telesu z vnaprej določenimi kinetikami sproščanja. Inovativni dostavni sistemi lahko predstavljajo končno farmacevtsko obliko ali pa so le njen sestavni del. Časovni prikaz prihoda na trg za nekatere sodobne, bolnikom prijazne oblike, je prikazan na sliki 1 (1).

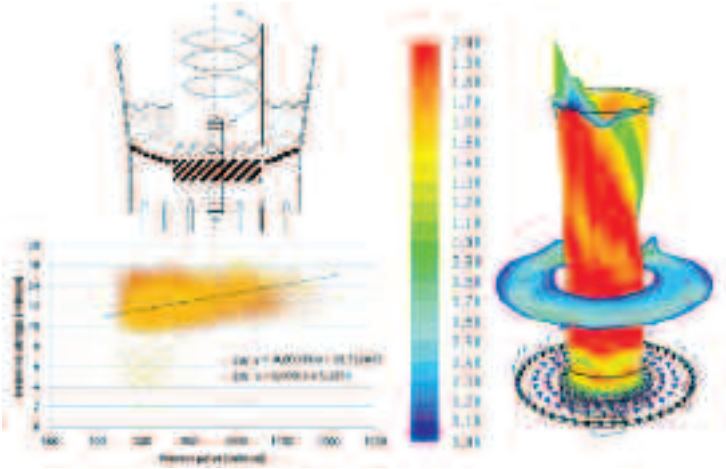
Na Katedri za farmacevtsko tehnologijo Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) uspešno sledimo sodobnim trendom razvoja inovativnih dostavnih sistemov, z našo ekspertizo pa se učinkovito vključujemo tudi v reševanje perečih izzivov industrijsko že uporabljanih tehnologij. Nekaj naših najodmevnejših raziskovalnih dosežkov predstavljamo v naslednjih poglavjih.

2 SODOBNE TEHNOLOGIJE PRI RAZVOJU IN IZDELAVI ZDRAVIL

Področje farmacevtske tehnologije pokriva številne že znane in dobro uveljavljene tehnologije izdelave zdravil kot tudi razvoj novih pristopov. Nekatere tehnologije, kot npr. filmsko oblaganje pelet (slika 2) ali tablet in izdelava mini ter več-



Slika 1: Časovna umestitev lansiranja nekaterih sodobnih in bolnikom prijaznih dostavnih sistemov.
Figure 1: Timeline of launching for some advanced and patient-friendly delivery systems.



Slika 2: Razvoj inovativnega »swirl« vrtinčnoslojnega oblagalnika pelet in mini tablet, podprt z eksperimentalnimi in simulacijskimi tehnikami, ki glede na primerljivo procesno opremo omogoča tvorbo enakomernejše obloge. Pri razvoju je UL FFA sodelovala s podjetjem Brinox, d.o.o., in Fakulteto za strojništvo Univerze v Ljubljani (13) .

Figure 2: Development of innovative pellets and mini tablets fluid bed coater, supported by experimental and simulation techniques, which enables formation of a more uniform coating in comparison with comparable process equipment. Development was performed at the Faculty of Pharmacy in collaboration with Brinox d.o.o. company and the Faculty of Mechanical Engineering, University of Ljubljana (13).

plastnih tablet v kombinaciji s filmskim oblaganjem, še danes pridobivajo na pomenu. To je razvidno iz visoke rasti deleža filmsko obloženih tablet in večenotnih farmacevtskih oblik na trgu v zadnjih desetletjih. Po drugi strani se nekatere novejše tehnologije šele prebijajo iz raziskovalnih in razvojnih laboratorijev v proizvodne obrate. Med temi lahko izpostavimo elektrostatsko razprševanje/sukanje (2–4), mikrofluidiko (načrtovanje delcev učinkovin in pomožnih snovi za razvoj dostavnih sistemov na področju nanotehnologije) ter 2D in 3D tiskanje (pristopa, ki omogočata prožno odmerjanje učinkovine z nizkimi stroški proizvodnje zdravila). Veljavo pridobivajo tudi tehnologije, ki vnašajo prednosti v samo proizvodnjo, kjer pričakujemo postopen prehod iz serijske v kontinuiran način proizvodnje zdravil. Tu je v ospredju predvsem tehnologija dvovijačnih naprav za iztiskanje/granuliranje, namenjena vlažnemu granuliranju in iztiskanju talin (5). S takšnimi tehnološkimi rešitvami je mogoče kontinuirano procesirati praške v tablete, in sicer v več sklopljenih zaporednih korakih, ki vključujejo mešanje, izdelavo zrnc in stiskanje tablet. Kontinuirana proizvodnja predstavlja za industrijo številne prednosti, predvsem bistveno višjo stroškovno učinkovitost, kar še posebej velja za originatorska zdravila v velikih serijah. Hkrati lahko s takšnim pristopom lažje in bolje obvladujemo proces in variabilnost vstopnih surovin. S kontinuiranim načinom proizvodnje v največji meri izkoristimo vse prednosti procesno analizne tehnologije (PAT, *process analytical technology*), kar omogoča uporaba najsodobnejših medprocesnih analiznih tehnik, kot so optična koherenčna tomografija, bližnja infrardeča (NIR) in ramanska spektroskopija (6) ter dinamična slikovna analiza (7, 8). Uporaba PAT, sklopljena s serijskimi ali kontinuiranimi proizvodnimi procesi, sovpada tudi s paradigmo izdelave zdravil z vgrajeno kakovostjo (QbD, *quality by design*), ki zagotavlja sistematičen razvoj in kasnejšo industrijsko izdelavo učinkovitega in kakovostnega zdravila. Z uporabo in podporo statističnih pristopov in načrtovanja eksperimentov (DoE, *design of experiments*) pridobimo boljši vpogled v razumevanje mehanizmov tako s stališča farmacevtske oblike, npr. pelet (9), kot samega tehnološkega procesa (10). S pristopom DoE lahko izredno učinkovito in poglobljeno identificiramo kritične lastnosti surovin ali procesa in njihov vpliv na želene kakovostne parametre končnega izdelka. Na ta način lahko načrtujemo izdelke s ciljnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi, kar podpira njihovo tehnološko konkurenčnost (11, 12). Pristop je uporaben že v razvojni fazi izdelka, kasneje pa zagotavlja dobro obvladovanje prenosa izdelka na proizvodno raven ter spremljanje procesa skozi celoten cikel v proizvodnji.

3 PACIENTOM PRIJAZNE FARMACETVSKE OBLIKE

Na Katedri razvijamo tudi farmacevtske oblike, ki sledijo sodobnim trendom zdravljenja, predvsem mini ta-

blete (14) in pelete za vgradnjo v kapsule ali tablete (15). Te oblike zahtevajo tudi uporabo funkcionalnih pomožnih snovi, kot je npr. v našem laboratoriju razvita sferično kristalizirana laktoza (16), in dobro poznavanje procesov granuliranja, tabletiranja (17) ter razvoja pelet (18). Prof. dr. Saša Baumgartner je dosegla mednarodno odmevne rezultate na področju plavajočih tablet (19) in hidrofilnih ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem, za katere je prva izračunala in slikovno predstavila mehanizem in hitrost penetracije medija v tableto z jedrsko magnetno resonanco (20, 21). Kontinuirane raziskave in razvoj na področju večenotnih farmacevtskih oblik je uvedel prof. dr. Stanko Srčič (22, 23), ki velja za utemeljitelja t. i. ljubljanske šole izdelave pelet.

Nove farmacevtske oblike, ki se še uveljavljajo, so mukoadhezivni filmi, s katerimi se v veliki meri izognemo metabolizmu prvega prehoda in omogočajo hiter začetek delovanja zdravila, ali pa slamice za otroke in bolnike z disfagijo, ki omogočajo enostavno zaužitje zdravila s tekočino, zagotavljajo točno odmerjanje in za bolnika sprejemljiv okus ter imajo boljšo stabilnost v primerjavi s tekočimi pripravki (25).

(Trans)dermalne oblike omogočajo bolnikom prijazno, neinvazivno aplikacijo. Na Katedri proučujemo različne nanodostavne sisteme, kot so liposomi in etosomi (elastični liposomi z velikim deležem etanola) (26), ter koloidne strukture površinsko aktivnih snovi, zlasti mikroemulzije in lamelarne tekoče kristale. Edinstvene lastnosti teh sistemov so odraz njihove specifične mikrostrukture, zato je pomemben segment raziskovanja usmerjen v inovativne metodološke pristope za zaznavo mikro sprememb (27) z namenom razumevanja porazdeljevanja in posledično sproščanja vgrajene učinkovine (28, 29). Ugotovili smo, da lahko z elastičnimi vezikli dostavimo hidrofilno molekulo transdermalno v sistemski krvni obtok, medtem ko z rigidnejšimi liposomi povečamo le dermalni vnos v primerjavi s samo raztopino iste učinkovine (26). Razvili smo model za proučevanje strukture koncentriranih mikroemulzij (30) ter z uporabo različnih kožnih modelov potrdili, da je citotoksični potencial odvisen tudi od (mikro)strukture dostavnega sistema (31). Prebojni dosežek pri razumevanju vpliva mikrostrukture dostavnih sistemov na dermalno uporabnost pa predstavlja določitev mehanskih in elastičnih interakcij na celičnem nivoju z mikroskopom na atomsko silo in nanoindentacijo (32). Uporabljeni pristopi so uporabni tudi na področju razvoja sodobnih kozmecevtičnih izdelkov z dodano vrednostjo (33).

4 Z IZBOLJŠEVANJEM TOPNOSTI DO VEČJE BIOLOŠKE UPORABNOSTI

Večina novih zdravilnih učinkovin je v vodi težko topnih, zato so pristopi za povečanje topnosti in s tem izboljšanje biološke uporabnosti v današnjem času še posebej aktualni (slika 3). Na Katedri se lotevamo povečevanja topnost z različnimi pristopi. Eden od načinov je zmanjšanje velikosti delcev učinkovine do nanorazsežnosti. Kot zelo obetavne so se tako izkazale nanosuspenzije, ki jih lahko posušimo in uporabimo v klasičnih trdnih farmacevtskih oblikah (34, 35). Njihov potencial so prepoznali tudi v industriji, kar dokazujejo zdravila na njihovi osnovi, ki so danes že na trgu (36). V zadnjem času pa je za povečevanje topnosti aktualna tudi izdelava nanovlaken, ki zaradi hitrega sušenja polimerne raztopine omogoča nastanek amorfnih trdnih disperzij (37).

Zelo velika pozornost je namenjena lipidnim dostavnim sistemom, ki omogočajo poleg izboljšanja topnosti tudi povečanje permeabilnosti in zmanjšanje predsistemskega metabolizma učinkovin (npr. z absorpcijo v limfni obtok), kar se lahko odraža z zmanjšanjem neželenih učinkov in/ali odmerka (38). Med lipidnimi sistemi so najbolj poznani samo(mikro)emulgirajoči sistemi (S(M)ES), ki so postali komercialno zanimivi po uspehu zdravila Sandimmune Neoral™® (ciklosporin A). S premišljenim izborom sestavin ter

Slika 3: Pristopi za povečanje topnosti v vodi slabo topnih učinkovin.

Figure 3: Approaches for solubility enhancement of poorly water soluble drugs.

njihovega razmerja, določenega na osnovi psevdoternarnih faznih diagramov, smo izkoristili prednosti S(M)ES za izboljšanje biofarmacevtskih lastnosti resveratrola ter proučili njegovo obnašanje med procesoma redčenja in prebave *in vivo* (39, 40). Trenutno smo usmerjeni v postopke solidifikacije, ki omogočajo izdelavo formulacij, ki združujejo tako prednosti lipidih sistemov kot trdnih farmacevtskih oblik in so primerne tudi za proizvodnjo v industrijskem merilu (41). Tako smo razvili trdne S(M)ES s furosemidom s postopkom mikrokapsuliranja (42) in suhe emulzije s simvastatinom (9). Uspešno smo preskusili tudi ostale primerne tehnologije, kot so adsorpcija na trdne nosilce, sušenje z razprševanjem, visokostrižno granuliranje s talinami in granuliranje/oblaganje v zvrtinčenih plasteh, s pomočjo katerih lahko izdelamo tako samomikroemulgirajoče praške kot tudi zrnca in pelete (15, 43). Ob ustrezni izbiri pomožnih snovi lahko slednje stisnemo v tablete in pacientom prijaznejše minitablete, pri čemer se prednosti S(M)ES v veliki meri ohranijo (44).

5 RAZVOJ STABILNIH BIOFARMACEVTIKOV

Biološka in biološko podobna zdravila predstavljajo eno izmed najhitreje razvijajočih se področij farmacevtske industrije. V preteklih letih so naredila velik preboj in spremenila nekatere dosedanje smernice zdravljenja številnih bolezni. Z raziskovalnega vidika predstavljajo številne izzive, predvsem zaradi kompleksne strukture in nestabilnosti proteinskih molekul, RNA in DNA. Skladno z usmeritvami domače farmacevtske industrije in v tesnem sodelovanju z njimi razvijamo varne, kakovostne in učinkovite formulacije z biološkimi učinkovinami. Raziskujemo stabilnost formulacij monoklonskih protiteles ter se ukvarjamo z optimizacijo procesa liofilizacije, pri čemer smo z optimizacijo sestave in procesnih parametrov skrajšali liofilizacijo za kar 50 % in ob tem ohranili kritične lastnosti kakovosti izdelka (45, 46). Razvijamo tudi inovativne dostavne sisteme za biološke molekule z namenom doseganja podaljšanega sproščanja. Razvili smo sistem za subkutano aplikacijo, ki temelji na kombinaciji temperaturno odzivnih hidrogelov iz poloksamerov (blok kopolimerov) in pH-odzivnih nanokompleksov heparina in hitosana. Dokazali smo, da takšen dostavni sistem lahko zmanjša pogostnost dajanja zdravila, kar je tako z vidika sodelovanja bolnikov pri zdravljenju kot z vidika znižanja stroškov zdravljenja izrednega pomena pri dolgotrajnem zdravljenju tromboemboličnih bolezni (47–50). Proučujemo tudi sisteme, ki so zanimivi za zdravljenje kroničnih ran. Z metodo elektrostatskega sukanja smo izdelali nanovlakna in vanje vgradili rastne dejavnike, ne da bi zmanjšali njihovo biološko aktivnost (51).

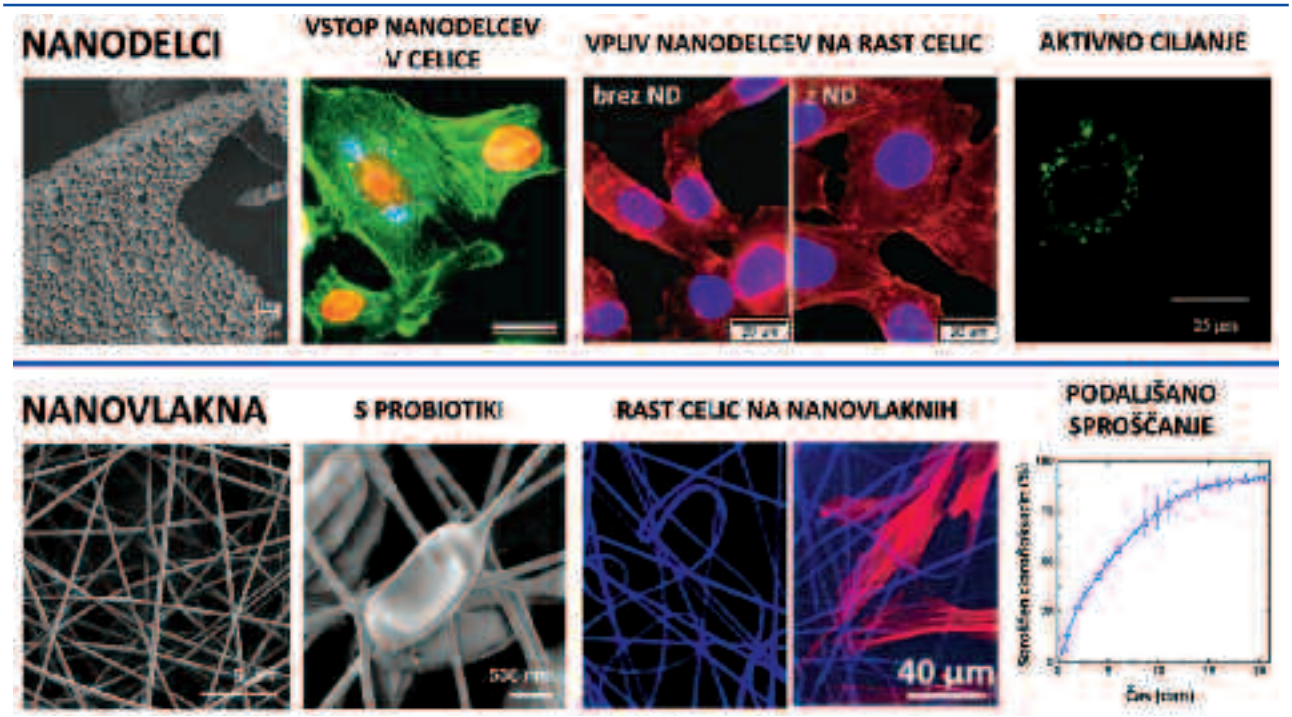
6 CILJANO ZDRAVLJENJE Z NANODOSTAVNIMI SISTEMI

Nanodostavni sistemi zaradi svoje velikosti izkazujejo specifične fizikalno-kemijske in biološke lastnosti (52), kar omogoča reševanje izzivov dostave učinkovin, ki jih s klasičnimi dostavnimi sistemi ne moremo izpolniti. Potencial nanodostavnih sistemov proučujemo že od leta 1996, ko je prof. dr. Julijana Kristl pripravila prve polimerne nanodelce (53). Od takrat naprej razvijamo vrsto različnih nanodostavnih sistemov, in sicer polimerne nanodelce (54–57), trdne lipidne nanodelce (52, 58), liposome (26, 59, 60), nanosuspenzije (34, 35), nanokomplekse (50, 61), nanoteranostike (62) in druge (26, 63). Dokazali smo, da nanodelci omogočajo (i) vgrajevanje različnih nizkomolekularnih učinkovin (58, 62), proteinov (54) in genskega materiala, (ii) zaščito zdravilnih učinkovin (55, 64), (iii) ciljano dostavo zdravilnih učinkovin v celice (slika 4) (55, 58, 64) in (iv) njihovo lokalizacijo v specifične organele (63). Ugotovili smo, da je bil prehod proteina v celice povečan, ko je bil vgrajen v nanodelce, v primerjavi s samo raztopino istega proteina (54). S fluorescenčno mikroskopijo v realnem času smo dokumentirali vstopanje nanodelcev v celice in njihovo prehajanje med celicami po nanotubularnih medceličnih povezavah (65). Za ciljano zdravljenje raka izkoriščamo različne nanotehnološke pristope, ki omogočajo ciljanje rakavih celic. Pasivno ciljanje je osnovano na podlagi majhne velikosti nanodostavnih sistemov, povečane permeabilnosti tumorskega žilja in zadrževanja nanodelcev v tumorskem tkivu (učinek EPR, *enhanced permeability and retention*) (66). Aktivno ciljanje pa temelji na vezavi ligandov, kot so npr. specifična protitelesa (t. i. imunonanodelci), na nanodelce (55). Alternativno lahko uporabimo tudi magnetno ciljanje po i. v. aplikaciji magnetno odzivnega nanodostavnega sistema (62). Ciljana dostava zdravilnih učinkovin z nanodostavnimi sistemi tako izzove terapevtski učinek na tarčnem mestu in prepreči pojav neželenih učinkov na netarčnih (zdravih) tkivih (celicah). Za doseganje ugodnih terapevtskih izidov je pomembno tudi proučevanje in zagotavljanje varnosti izdelkov z nanodelci (67). Inovativnost in

kakovost raziskovalnega dela potrjuje velika odmevnost, saj je kar osem naših objav (34, 35, 55, 58, 59, 67–69) doseglo preko sto citatov v bazi *Web of Science*, med njimi pa še posebej izstopa članek (55) z 270 citati.

7 OD DOSTAVE ZDRAVILNIH UČINKOVIN DO REGENERACIJE TKIV Z NANOVLAKNI

Nanovlakna so vlakna s premerom v nanometrskem območju in zaradi svoje unikatne morfologije predstavljajo izredno obetaven material za tkivno inženirstvo in dostavo učinkovin (2). Od leta 2011 na Katedri razvijamo platformo za izdelavo nanovlaken iz različnih biokompatibilnih polimerov z vgrajenimi učinkovinami, proteini in tudi s celicami. Izpostavili bi, da smo prvi ugotovili in objavili vpliv relativne vlažnosti (4) in interfacialnih reoloških lastnosti polimernih raztopin (3) na nastanek nanovlaken s procesom elektrostatskega sukanja. Z optimizacijo procesa izdelave lahko vplivamo na morfologijo izdelanih nanovlaken in tako pripravimo material podoben zunajceličnemu ogrodju (70), tako po morfoloških lastnostih kot po mehanski trdnosti (70, 71). Dokazali smo, da lahko že sama topografija nanovlaken izboljša pritrjanje, deljenje, metabolno aktivnost in mobilnost različnih vrst celic (slika 4) (70, 71). Z vgradnjo rastnih dejavnikov iz krvi v nanovlakna pa smo dokazali, da lahko deljenje celic še dodatno spodbudimo (51), kar potencialno omogoča učinkovito regeneracijo tkiv in nakazuje njihovo uporabnost v tkivnem inženirstvu in sodobnih oblogah za celjenje (kroničnih) ran. Poleg proteinskih smo v nanovlakna uspešno vgradili tudi klasične nizkomolekularne zdravilne učinkovine (37, 72–74) in tako dosegli njihovo podaljšano, nekajdnevno sproščanje (slika 4), ki je ključnega pomena za uspešno lokalno zdravljenje številnih bolezni, kot so npr. kronične rane in parodontalna bolezen (72, 73). Poseben tehnološki izziv predstavlja tudi vgrajevanje živih mikroorganizmov, kot so probiotiki. Dokazali smo, da je elektrostatsko sukanje primerna metoda za izdelavo nanovlaken z vgrajenimi živimi mikroorganizmoi, saj je bilo preživetje desetih različnih sevov laktobakterij (75) in seva iz rodu *Bacillus*, izoliranega iz ustne mikrobiote zdravih prostovoljcev (76), odlično. Nanovlakna s probiotiki predstavljajo inovativen pristop za lokalno zdravljenje bolezni s porušenim ravnotežjem mikrobiote. Do leta 2020 so bile naše objave o izdelavi, vrednotenju in učinkih nanovlaken citirane preko 800-krat.



Slika 4: Nanodelci in nanovlakna kot dostavni sistemi.
Figure 4: Nanoparticles and nanofibers as drug delivery systems.

8 NAMESTO SKLEPA – POGLED V PRIHODNOST

Razvoj ustreznega dostavnega sistema je pomemben dejavnik v celotnem procesu razvoja zdravila. Z naraščajočo kompleksnostjo novih zdravilnih učinkovin in postopkov zdravljenja postajajo tudi ti sistemi vse zahtevnejši, zagotavljajo večjo učinkovitost in podaljšujejo življenjski cikel zdravil. V prvo generacijo sodobnih dostavnih sistemov, ki je bila razvita v letih 1950–1980 sodijo peroralne farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem, aerosoli in suhi praški za inhaliranje ter transdermalni obliži. Z drugo generacijo v letih 1980–2010 se je fokus raziskav preusmeril na nanonosilce (liposomi, nanodelci) in pametne dostavne sisteme za gene. Raziskovalci pa smo seveda že zazrti v prihodnost. Področja, ki so aktualna, že danes vključujejo uporabo metod umetne inteligence, »*big data in multiple scale*« modeliranje za načrtovanje dostavnih sistemov *in silico*, pametne materiale, ki delujejo biomimetično, celične terapije, kombinacije učinkovin in (mikro)pripomočkov za aplikacijo, tehnologije 3D in 4D tiskanja z računalniško programiranim odlaganjem materiala v zaporedne plasti za fleksibilne dostavne sisteme in druge. Raziskovalci Katedre za farmacevtsko tehnologijo UL FFA bomo sledili mednarodnim trendom in jih po svojih močeh tudi soustvarjali.

9 ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo vsem sedanjim in nekdanjim redno in dopolnilno zaposlenim članom Katedre za farmacevtsko tehnologijo UL FFA za njihov doprinos k razvoju in promociji slovenske farmacevtske tehnologije doma in v svetu.

10 LITERATURA

1. *Zhong H, Chan G, Hu Y, Hu H, Id- Orcid X, Ouyang D. A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products. Pharmaceutics. 2018;10(4).*
2. *Pelipenko J, Kocbek P, Kristl J. Critical attributes of nanofibers: preparation, drug loading, and tissue regeneration. Int J Pharm. 2015;484(1-2):57-74.*
3. *Rošic R, Pelipenko J, Kocbek P, Baumgartner S, Bešter-Rogač M, Kristl J. The role of rheology of polymer solutions in predicting nanofiber formation by electrospinning. Eur Polym J. 2012;48(8):1374-84.*
4. *Pelipenko J, Kristl J, Janković B, Baumgartner S, Kocbek P. The impact of relative humidity during electrospinning on the morphology and mechanical properties of nanofibers. Int J Pharm. 2013;456(1):125-34.*
5. *Aleksovski A, Van Bockstal PJ, Roškar R, Sovany T, Regdon G, Jr., De Beer T, et al. Comparison of metoprolol tartrate multiple-unit lipid matrix systems produced by different technologies. Eur J Pharm Sci. 2016;88:233-45.*
6. *Korasa K, Vrečer F. A study on the applicability of multiple process analysers in the production of coated pellets. Int J Pharm. 2019;560:261-72.*
7. *Oman Kadunc N, Šibanc R, Dreu R, Likar B, Tomaževič D. In-line monitoring of pellet coating thickness growth by means of visual imaging. Int J Pharm. 2014;470(1-2):8-14.*
8. *Podrekar G, Kitak D, Mehle A, Lavrič Z, Likar B, Tomaževič D, et al. In-line film coating thickness estimation of minitablets in a fluid-bed coating equipment. AAPS PharmSciTech. 2018;19(8):3440-53.*
9. *Pohlen M, Pirker L, Luštrik M, Dreu R. A redispersible dry emulsion system with simvastatin prepared via fluid bed layering as a means of dissolution enhancement of a lipophilic drug. Int J Pharm. 2018;549(1-2):325-34.*
10. *Kukec S, Vrečer F, Dreu R. A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology. Acta Pharm. 2012;62(4):497-513.*
11. *Čerpnjak K, Pobirk AZ, Vrečer F, Gašperlin M. Tablets and minitablets prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen. Int J Pharm. 2015;495(1):336-46.*
12. *Grmaš J, Stare K, Božič D, Injac R, Dreu R. Elucidation of formulation and delivery device-related effects on in vitro performance of nasal spray with implication to rational product specification identification. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2017;30(4):230-46.*
13. *Savič S, Gregorka M, Dreu R, Srčič S, Šibanc R, Luštrik M, et al., inventors; A process device for coating particles: patent : EP2382036 (B1), 27.04.2016. München: European Patent Office.*
14. *Aleksovski A, Luštrik M, Šibanc R, Dreu R. Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets. Eur J Pharm Sci. 2015;75:114-22.*
15. *Mandić J, Luštrik M, Vrečer F, Gašperlin M, Zvonar Pobirk A. Solidification of carvedilol loaded SMEDDS by swirling fluidized bed pellet coating. Int J Pharm. 2019;566:89-100.*
16. *Lamešić D, Planinšek O, Lavrič Z, Ilić I. Spherical agglomerates of lactose with enhanced mechanical properties. Int J Pharm. 2017;516(1-2):247-57.*
17. *Ilić I, Govedarica B, Šibanc R, Dreu R, Srčič S. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. Int J Pharm. 2013;446(1-2):6-15.*
18. *Šibanc R, Luštrik M, Dreu R. Analysis of pellet coating uniformity using a computer scanner. Int J Pharm. 2017;533(2):377-82.*
19. *Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. Int J Pharm. 2000;195(1-2):125-35.*
20. *Mikac U, Sepe A, Kristl J, Baumgartner S. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength. J Control Release. 2010;145(3):247-56.*

21. Mikac U, Sepe A, Baumgartner S, Kristl J. The influence of high drug loading in xanthan tablets and media with different physiological pH and ionic strength on swelling and release. Mol Pharm. 2016;13(3):1147-57.
22. Širca J, Srčič S, Kofler B. Influence of disintegrants on the drug release from ketoprofen pellets. Eur J Pharm Biopharm. 1996;42.
23. Pišek R, Planinšek O, Tuš M, Srčič S. Influence of rotational speed and surface of rotating disc on pellets produced by direct rotor pelletization. Pharm Ind. 2000;62(4):312-9.
24. Grilc B, Zdovc J, Planinšek O. Advanced flow cell design for in vitro release testing of mucoadhesive buccal films. Acta Pharm. 2020;70.
25. Planinšek O, Simšič T, Nolimal B, Minova J. Development of high dose and bitter taste active pharmaceutical ingredient granules filed into paediatric dosing device in form of a straw. Pharmaceutics. 2020;v recenziji.
26. Zorec B, Zupančič Š, Kristl J, Pavšelj N. Combinations of nanovesicles and physical methods for enhanced transdermal delivery of a model hydrophilic drug. Eur J Pharm Biopharm. 2018;127:387-97.
27. Gosenca Matjaž M, Mravljak J, Bešter Rogač M, Šentjurc M, Gašperlin M, Zvonar Pobirk A. Microstructure evaluation of dermally applicable liquid crystals as a function of water content and temperature: Can electron paramagnetic resonance provide complementary data? Int J Pharm. 2017;533(2):431-44.
28. Gosenca Matjaž M, Bešter Rogač M, Gašperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):114-22.
29. Gosenca Matjaž M, Gašperlin M. Dermal delivery of ascorbyl palmitate: the potential of colloidal delivery systems. J Drug Deliv Sci Technol. 2011;21(6):535-7.
30. Gašperlin M, Bešter Rogač M. Physicochemical characterization od pharmaceutically applicable microemuslions: Twenn 40/Imwitor 308/isopropylmirstat/water. Microemulsions: Properties and Applications, Fanun (Ed): Francis Taylor group; 2008.
31. Rozman B, Gosenca Matjaž M, Falson F, Gašperlin M. The influence of microemulsion structure on their skin irritation and phototoxicity potential. Int J Pharm. 2016;499(1-2):228-35.
32. Gosenca Matjaž M, Škarabot M, Gašperlin M, Janković B. Lamellar liquid crystals maintain keratinocytes' membrane fluidity: An AFM qualitative and quantitative study. Int J Pharm. 2019;572:118712.
33. Gašperlin M, Gosenca Matjaž M. Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. Expert Opin Drug Deliv. 2011 Jul;8(7):905-19.
34. Dolenc A, Kristl J, Baumgartner S, Planinšek O. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. Int J Pharm. 2009;376(1-2):204-12.
35. Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. Int J Pharm. 2006;312(1-2):179-86.
36. Kocbek P. Nanosuspenzije - aktualni nanotehnološki pristop za izdelavo farmacevtskih oblik s težko topnimi učinkovinami? Farmacevtski vestnik. 2016;67(4):296-302.
37. Kajdič S, Zupančič Š, Roskar R, Kocbek P. The potential of nanofibers to increase solubility and dissolution rate of the poorly soluble and chemically unstable drug lovastatin. Int J Pharm. 2019:118809.
38. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Williams HD, Pouton CW, et al. 50years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. Adv Drug Deliv Rev. 2016;101:167-94.
39. Bolko Seljak K, Zvonar A, Gašperlin M. Mixed lipid phase SMEDDS as an innovative approach to enhance resveratrol solubility. Drug Dev Ind Pharm. 2014;40(1):102-9.
40. Bolko Seljak K, Berginc K, Trontelj J, Zvonar Pobirk A, Kristl A, Gašperlin M. A self-microemulsifying drug delivery system to overcome intestinal resveratrol toxicity and presystemic metabolism. J Pharm Sci. 2014;103(11):3491-500.
41. Mandić J, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, Gašperlin M. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. Int J Pharm. 2017;533(2):335-45.
42. Zvonar Pobirk A, Berginc K, Kristl A, Gašperlin M. Microencapsulation of self-microemulsifying system: improving solubility and permeability of furosemide. Int J Pharm. 2010;388(1-2):151-8.
43. Čerpnjak K, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, Gašperlin M. Characterization of naproxen-loaded solid SMEDDSs prepared by spray drying: the effect of the polysaccharide carrier and naproxen concentration. Int J Pharm. 2015;485(1-2):215-28.
44. Bolko Seljak K, Ilić IG, Gašperlin M, Zvonar Pobirk A. Self-microemulsifying tablets prepared by direct compression for improved resveratrol delivery. Int J Pharm. 2018;548(1):263-75.
45. Bjelošević M, Seljak Bolko K, Trstenjak U, Logar M, Brus B, Ahlin Grabnar P. Aggressive conditions during primary drying as a contemporary approach to optimise freeze-drying cycles of biopharmaceuticals. Eur J Pharm Sci. 2018;122:292-302.
46. Anko M, Bjelošević M, Planinšek O, Trstenjak U, Logar M, Ahlin Grabnar P, et al. The formation and effect of mannitol hemihydrate on the stability of monoclonal antibody in the lyophilized state. Int J Pharm. 2019;564:106-16.
47. Radivojša Matanović M, Ahlin Grabnar P, Voinovich D, Golob S, Mijovski MB, Grabnar I. Development and preclinical pharmacokinetics of a novel subcutaneous thermoresponsive system for prolonged delivery of heparin. Int J Pharm. 2015 Dec 30;496(2):583-92.
48. Radivojša Matanović M, Grabnar I, Gosenca M, Ahlin Grabnar P. Prolonged subcutaneous delivery of low molecular weight heparin based on thermoresponsive hydrogels with chitosan nanocomplexes: Design, in vitro evaluation, and cytotoxicity studies. Int J Pharm. 2015;488(1-2):127-35.
49. Radivojša Matanović M, Kristl J, Ahlin Grabnar P. Thermoresponsive polymers: insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. Int J Pharm. 2014 Sep 10;472(1-2):262-75.
50. Radivojša Matanović M, Grabnar I, Ahlin Grabnar P. Thermoreversible in situ gelling poloxamer-based systems with chitosan nanocomplexes for prolonged subcutaneous delivery of heparin: design and in vitro evaluation. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):93-101.
51. Bertoncelj V, Pelipenko J, Kristl J, Jeras M, Cukjati M, Kocbek P. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. Eur J Pharm Biopharm. 2014;88(1):64-74.
52. Kristl J, Teskač K, Ahlin Grabnar P. Current view on nanosized solid lipid carriers for drug delivery to the skin. J Biomed Nanotechnol. 2010;6(5):529-42.
53. Kristl J, Allèmann E, Gurny R. Formulation and evaluation of zinc-phthalocyanine loaded poly(D,L-lactic acid) nanoparticles. Acta Pharm. 1996;46(1):1-12.
54. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Intracellular delivery of cysteine protease inhibitor cystatin by polymeric nanoparticles. J Nanosci Nanotechnol. 2006;6(9-10):3087-94.

55. Kocbek P, Obermajer N, Cegnar M, Kos J, Kristl J. Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody. J Control Release. 2007;120(1-2):18-26.
56. Ahlin Grabnar P, Kristl J. The manufacturing techniques of drug-loaded polymeric nanoparticles from preformed polymers. J Microencapsul. 2011;28(4):323-35.
57. Cegnar M, Kristl J, Kos J. Nanoscale polymer carriers to deliver chemotherapeutic agents to tumours. Expert Opin Biol Ther. 2005;5(12):1557-69.
58. Teskač K, Kristl J. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. Int J Pharm. 2010;390(1):61-9.
59. Šentjurc M, Vrhovnik K, Kristl J. Liposomes as a topical delivery system: the role of size on transport studied by the EPR imaging method. J Control Release. 1999;59(1):87-97.
60. Kristl J, Teskač K, Caddeo C, Abramović Z, Šentjurc M. Improvements of cellular stress response on resveratrol in liposomes. Eur J Pharm Biopharm. 2009;73(2):253-9.
61. Mirtič J, Ilaš J, Kristl J. Influence of different classes of crosslinkers on alginate polyelectrolyte nanoparticle formation, thermodynamics and characteristics. Carbohydr Polym. 2018;181:93-102.
62. Kocbek P, Kralj S, Kreft ME, Kristl J. Targeting intracellular compartments by magnetic polymeric nanoparticles. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):130-8.
63. Zupančič Š, Kocbek P, Zariwala MG, Renshaw D, Gul MO, Elsaid Z, et al. Design and development of novel mitochondrial targeted nanocarriers, DQAsomes for curcumin inhalation. Mol Pharm. 2014;11(7):2334-45.
64. Cegnar M, Kos J, Kristl J. Cystatin incorporated in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. Eur J Pharm Sci. 2004;22(5):357-64.
65. Kristl J, Teskač Plajnšek K, Kreft ME, Janković B, Kocbek P. Intracellular trafficking of solid lipid nanoparticles and their distribution between cells through tunneling nanotubes. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):139-48.
66. Kocbek P. Novosti na področju farmacevtske nanotehnologije. Farmacevtski vestnik. 2012;63:75-81.
67. Kocbek P, Teskač K, Kreft ME, Kristl J. Toxicological aspects of long-term treatment of keratinocytes with ZnO and TiO2 nanoparticles. Small. 2010;6(17):1908-17.
68. Caddeo C, Teskač K, Sinico C, Kristl J. Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation and UV-B protection of cells. Int J Pharm. 2008;363(1-2):183-91.
69. Ahlin Grabnar P, Kristl J, Kristl A, Vrečer F. Investigation of polymeric nanoparticles as carriers of enalaprilat for oral administration. Int J Pharm. 2002;239(1-2):113-20.
70. Janković B, Pelipenko J, Škarabot M, Muševič I, Kristl J. The design trend in tissue-engineering scaffolds based on nanomechanical properties of individual electrospun nanofibers. Int J Pharm. 2013;455(1-2):338-47.
71. Pelipenko J, Kocbek P, Janković B, Rošic R, Baumgartner S, Kristl J. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. Eur J Pharm Biopharm. 2013;84(2):401-11.
72. Zupančič Š, Casula L, Rijavec T, Lapanje A, Luštrik M, Fadda AM, et al. Sustained release of antimicrobials from double-layer nanofiber mats for local treatment of periodontal disease, evaluated using a new micro flow-through apparatus. J Control Release. 2019;316:223-35.
73. Zupančič Š, Sinha-Ray S, Sinha-Ray S, Kristl J, Yarin AL. Controlled release of ciprofloxacin from core-shell nanofibers with monolithic or blended core. Mol Pharm. 2016;13(4):1393-404.
74. Potrč T, Baumgartner S, Roškar R, Planinšek O, Lavrič Z, Kristl J, et al. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. Eur J Pharm Sci. 2015;75:101-13.
75. Zupančič Š, Škrlec K, Kocbek P, Kristl J, Berlec A. Effects of electrospinning on the viability of ten species of lactic acid bacteria in poly(ethylene oxide) nanofibers. Pharmaceutics. 2019;11(9).
76. Zupančič Š, Rijavec T, Lapanje A, Petelin M, Kristl J, Kocbek P. Nanofibers with incorporated autochthonous bacteria as potential probiotics for local treatment of periodontal disease. Biomacromolecules. 2018;19(11):4299-306.

KATEDRA ZA KLINIČNO BIOKEMIJO IN LABORATORIJSKO MEDICINO

Člani Katedre za klinično biokemijo (od leve proti desni): Petra Ferkov, Majda Sirnik, doc. dr. Nika Marija Lovšin, asist. dr. Tijana Markovič, Manja Cedilnik, izr. prof. dr. Barbara Ostanek, prof. dr. Janja Marc, prof. dr. Joško Osredkar, prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, asist. dr. Jasna Omersel, prof. dr. Borut Božič, doc. dr. Nataša Karas Kuželički (predstojnica), doc. dr. Martina Gobec, Matej Godec, doc. dr. Janja Zupan, prof. dr. Darko Černe, dr. Klemen Kodrič, doc. dr. Alenka Šmid. Manjkajo: izr. prof. dr. Matjaž Jeras, asist. Klemen Čamernik, doc. dr. Mojca Božič Mijovski, izr. prof. dr. Helena Podgornik, asist. dr. Irena Prodan Žitnik, asist. dr. Dunja Urbančič, asist. Taja Zore, Simona Gričar, asist.-raz. dr. Jasna Lojk, Damjan Avsec, asist. Sanja Nabergoj, Lucija Ana Vrščaj.

Poslanstvo Katedre za klinično biokemijo je skrb za izobraževanje in razvoj na področju klinično-biokemijske laboratorijske diagnostike v zdravstvu. Katedra, ki je bila ustanovljena leta 1986, pokriva širok spekter laboratorijske medicine. Zato smo člani Katedre močno vpeti v strokovne organizacije in smo aktivni na različnih znanstvenih področjih. Na raziskovalnem področju je naše delo usmerjeno v razvoj celovite klinično-biokemijske diagnostike s poudarkom na molekularni in celični diagnostiki. Znanstvena vpetost nam omogoča kakovostno pedagoško delo ter delovanje v interdisciplinarnih raziskovalnih skupinah. Smo nosilci in skrbniki prvostopenjskega in magistrskega študijskega programa laboratorijske medicine ter znanstvene smeri Klinična biokemija in laboratorijska medicina na doktorskem študiju Biomedicine, sodelujemo pa tudi pri izvedbi študijskih programov Farmacija in Kozmetologija. Klinično biokemijo so kot samostojni predmet (Analizna farmacevtska biokemija) uvedli v študij farmacije leta 1977, visokošolski študijski program laboratorijske medicine pa so ustanovili leta 1995. Z uvedbo bolonjskega sistema se je leta 2008 le-ta preoblikoval v prvostopenjski univerzitetni študijski program S1 LBM, ki ga je že naslednje leto nadgradila magistrska stopnja in tako povezala z doktorskim programom Podiplomski študij iz klinične biokemije. Slednji poteka na Fakulteti za farmacijo od leta 1987, 1999 pa se je preoblikoval v znanstveno smer na doktorskem študiju Biomedicine.

Pomemben del Katedre predstavlja Laboratorij za molekularno diagnostiko, ki izvaja storitve za potrebe terciarnega zdravstva in predstavlja primer uspešne translacije raziskav v klinično prakso. Več o Katedri najdete na povezavi: http://www.ffa.uni-lj.si/fakulteta/organiziranost/katedre/katedra-za-klinicno-biokemijo.

PERSONALIZIRANI PRISTOPI V KLINIČNI BIOKEMIJI IN LABORATORIJSKI MEDICINI: VČERAJ, DANES, JUTRI

PERSONALISED APPROACHES IN CLINICAL BIOCHEMISTRY IN LABORATORY MEDICINE: PAST, PRESENT AND FUTURE

AVTORJI / AUTHORS:
Prof. dr. Janja Marc, mag. farm.
Prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, mag. farm.
Prof. dr. Borut Božič, mag. farm.
Izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.
Doc. dr. Janja Zupan, mag. farm.
Izr. prof. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.
Doc. dr. Alenka Šmid, mag. farm.
Asist. dr. Dunja Urbančič, mag. farm.
Doc. dr. Nika Marija Lovšin, univ. dipl. kem.
Asist. Klemen Čamernik, mag. farm.
Asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.
Doc. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: natasa.karas@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Personalizirani pristopi v obravnavi številnih kroničnih bolezni, kot so rak, osteoporoza, avtoimunske in sklepne bolezni, v zadnjem desetletju nezadržno prodirajo iz raziskovalne sfere v klinično prakso. Cilj teh pristopov je, da na osnovi genetskih in drugih dejavnikov individualiziramo zdravljenje v smislu doseganja optimalnih učinkovitosti in varnosti. Ključno vlogo v tem procesu imajo poleg zdravnikov in farmacevtov tudi strokovnjaki laboratorijske medicine, saj zagotavljajo informacije, na osnovi katerih oblikujemo optimalno zdravljenje za določenega bolnika. Na Katedri za klinično biokemijo in laboratorijsko medicino razvijamo različna področja personalizirane (oz. precizne) medicine, kot so farmakogenomika, nutrigenomika, in celično zdravljenje, in sicer v kontekstu različnih bolezni, kot so akutna limfoblastna levkemija, kronična limfatična levkemija, osteoporoza in degenerativne bolezni sklepov ter avtoimunske bolezni. Nadaljnja translacija omenjenih pristopov v klinično prakso je odvisna od stopnje izobraženosti zdravstvenih delavcev na tem področju. Zato je pomemben cilj Katedre in Fakultete za farmacijo uvajanje teh vsebin tudi v študijske programe.

KLJUČNE BESEDE:
avtoimunske bolezni, degenerativne bolezni sklepov, levkemija, osteoporoza, personalizirana medicina

ABSTRACT

Recently, personalised approaches in the treatment of several chronic diseases such as cancer, osteoporosis, autoimmune and joint diseases are being translated from the research to the clinical practice. The goal of the personalised medicine is individualisation of therapy to achieve its optimal efficiency and safety. Laboratory medicine professionals play a key role in this process, since they provide the information needed to optimize the therapy. Researchers at the Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine have been developing several fields of personalised (or precision) medicine, such as pharmacogenomics, nutrigenomics and cell ther-

apy, in the context of various diseases, such as acute lymphoblastic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia, osteoporosis, degenerative joint disease and autoimmune diseases. Further translation of these approaches into clinical practice depends on the level of education of health professionals in this field. Thus, the incorporation of these topics into study programs is of the utmost importance.

KEY WORDS:
autoimmune diseases, degenerative joint diseases, leukaemia, osteoporosis, personalized medicine

1 UVOD

Sledeč najnovejšim trendom v znanosti na Katedri za klinično biokemijo in laboratorijsko medicino s Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) v zadnjih dveh desetletjih intenzivno razvijamo različne personalizirane diagnostične in terapevtske pristope, kot so farmakogenomika, nutrigenomika in celična zdravljenja, ki spadajo na področje t. i. precizne medicine.

Precizna medicina je nov pristop v medicini in farmaciji, ki pri zdravljenju in preprečevanju bolezni upošteva genetsko ozadje posameznika, pa tudi njegov življenjski slog in okoljske dejavnike, ki jim je izpostavljen. Ta pristop omogoča zdravstvenim delavcem oblikovanje optimalnih terapevtskih in preventivnih strategij za posamezne skupine bolnikov z diagnozo določene bolezni (npr. rak, avtoimunske bolezni). Gre za nadgradnjo trenutno najbolj razširjenega pristopa v medicini, kjer terapevtske strategije prilagodijo »povprečnemu« bolniku in zanemarijo interindividualne razlike med bolniki. Čeprav je izraz precizna medicina relativno nov, pa omenjeni princip v medicini že dolgo uporabljamo. Na primer, pri transfuziji krvi ne apliciramo krvi naključno izbranega donorja, ampak izberemo tistega s skladno krvno skupino, saj bi v nasprotnem primeru bolniku lahko škodovali. Čeprav posamezne podobne primere lahko najdemo v različnih vejah medicine, je rutinska uporaba tovrstnih pristopov v zdravstvu relativno omejena. Raziskovalci, ki se s tem področjem ukvarjamo, pa upamo, da bo v prihajajočih letih uporaba preciznih oz. personaliziranih pristopov v medicini postala bolj razširjena (1).

V strokovni literaturi pogosto pride do prekrivanja izrazov precizna in personalizirana medicina. Izraz personalizirana medicina je starejši in ima zelo podoben pomen kot precizna medicina. Izraz precizna medicina je uvedel *US National Research Council*, ker bi izraz personalizirana medicina lahko napačno razumeli v smislu razvoja zdravil in drugih terapevtskih pristopov za vsakega posameznika posebej, v resnici pa gre za identifikacijo pristopov, ki bodo najbolj učinkoviti in varni za določeno skupino bolnikov z določenimi gentskimi in okoljskimi dejavniki tveganja (2).

Personalizirane pristope razvijajo v sklopu več različnih znanstvenih področij, kot so farmakogenomika, nutrigenomika, vakcinogenomika, toksigenomika, celična zdravljenja idr.

Farmakogenomika je ena izmed najbolj razvitih vej precizne medicine, ki proučuje, kako genetski ustroj posameznika vpliva na njegov odziv na zdravila. To relativno novo področje združuje farmakologijo in genomiko z namenom razvoja učinkovitih in varnih zdravil, katerih odmerki so prilagojeni posameznikovi genetski zasnovi (1). Nutrigenomika poskuša identificirati optimalen način prehrane, ki ustreza posameznikovi genetski sestavi, vakcinogenomika poskuša identificirati genetske označevalce učinkovitosti in varnosti cepiv, toksigenomika pa proučuje genetske vzroke za variabilnost v občutljivosti posameznikov na različne ksenobiotike in toksine. Celična zdravljenja predstavljajo najsodobnejši personalizirani pristop v zdravljenju raka, sklepnih in drugih bolezni.

V naslednjih poglavjih bomo predstavili raziskovalne dosežke Katedre s področja precizne medicine. To je raziskovalno področje, ki ga Katedra razvija že več kot 15 let, in sicer v sklopu zdravljenja in preventive različnih patoloških stanj, kot so osteoporoza, sklepne bolezni, rak in levkemije, avtoimunske bolezni in ateroskleroza.

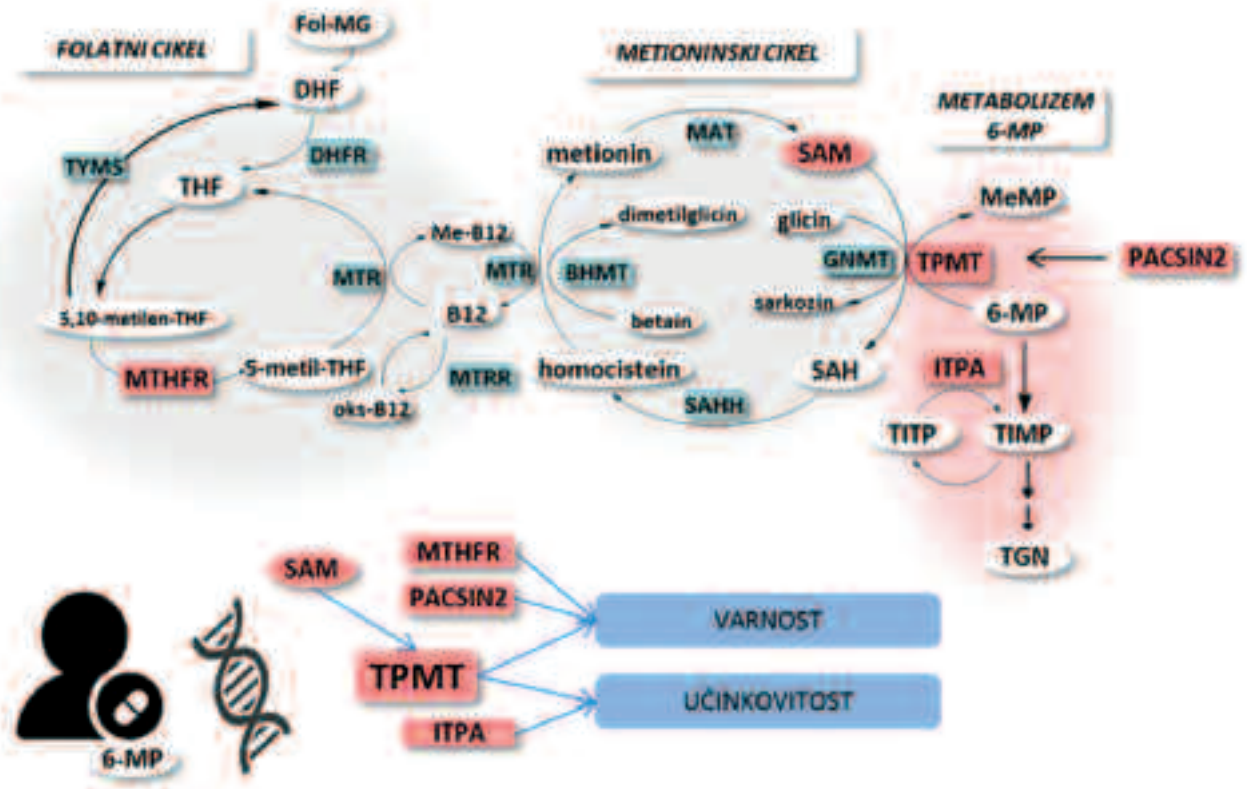
2 TRANSLACIJSKE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

V okviru translacijskih raziskav v onkologiji smo na UL FFA soustvarjali razvoj znanosti in s sodobnimi pristopi prenašali spoznanja v klinično prakso in v procese predkliničnih raziskav zdravil. Najvidnejše rezultate razisko-

valna skupina prof. dr. Irene Mlinarič-Raščan dosega na področjih patologij limfocitov B, in sicer smo s farmakogenetskimi pristopi proučevali toksičnost 6-merkaptopurina, ki predstavlja temelj vzdrževalnega zdravljenja akutne limfoblastne levkemije. Nadalje smo s proučevanjem molekularnih mehanizmov celične smrti doprinesli k identifikaciji novih tarčnih molekul, ki omogočajo razvoj novih ciljanih zdravljenj pri kronični limfocitni levkemiji.

2.1 PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE AKUTNE LIMFOBLASTNE LEVKEMIJE

Med najuspešnejše primere uvajanja farmakogenetskih označevalcev v klinično prakso z namenom prilagajanja odmerjanja zdravil posamezniku sodi zdravljenje akutne limfoblastne levkemije. Na UL FFA smo v sodelovanju s Pediatrično kliniko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana nosilci razvoja farmakogenetike v Sloveniji. Prvi



Slika 1: Personalizirani pristop k zdravljenju s tiopurini. Poleg gena TPMT na varnost in učinkovitost tiopurinskih zdravil vplivajo še drugi geni in intermediati metioninskega in folatnega cikla, ki smo jih identificirali v naših raziskavah. Fol-MG: folat monoglukuronid, DHF: dihidrofolat, DHFR: dihidrofolat reduktaza, THF: tetrahidrofolat, TYMS: timidilat sintaza, MTHFR: 5,10-metilen-tetrahidrofolat reduktaza, MTR: metionin sintaza, MTRR: reduktaza metionin sintaze, BHMT: betain homocistein metiltransferaza, MAT: S-adenozilmetionin sintaza, SAM: S-adenozilmetionin, GNMT: glicin N-metil transferaza, SAH: S-adenozil-homocistein, SAHH: S-adenozil-homocistein hidrolaza, TPMT: tiopurin-S-metil transferaza, 6-MP: 6-merkaptopurin, MeMP: metil-merkaptopurin, PACSIN2: substrat protein kinaze C in kazein kinaze v nevronih 2, ITPA: inozin trifosfataza, TIMP: 6-tioinozin-5`-monofosfat, TITP: tioinozin trifosfat, TGN: tiogvanin nukleotidi.

Figure 1: Personalised approach in thiopurine therapy. In addition to the TPMT gene, other genes and intermediates of the methionine and folate cycles, identified in our research, also influence the safety and efficiency of the thiopurine therapy. Fol-MG: folate monoglucuronide, DHF: dihydrofolate, DHFR: dihydrofolate reductase, THF: tetrahydrofolate, TYMS: thymidylate synthase, MTHFR: 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase, MTR: methionine synthase, MTRR: methionine synthase reductase, BHMT: betaine-homocysteine methyltransferase, MAT: S-adenosylmethionine synthetase, SAM: S-adenosylmethionine, GNMT: glycine N-methyltransferase, SAH: S-adenosyl homocysteine, SAHH: S-adenosyl homocysteine hydrolase, TPMT: thiopurine S-methyltransferase, 6-MP: 6-mercaptopurine, MeMP: methyl- mercaptopurine, PACSIN2: protein pinase C and casein kinase substrate in neurons 2, ITPA: inosine triphosphatase, TIMP: 6-thioinosine-5`-monophosphate, TITP: thioinosine triphosphate, TGN: thioguanine nucleotides.

slovenski raziskovalni projekt smo na področju farmakogenetike pridobili leta 2002. Na osnovi farmakogenetskih spoznanj (3) smo razložili vzrok za interindividualno raznolikost v odzivu na zdravljenje s 6-merkaptopurinom in pojavnost toksičnosti. V ta namen smo proučili genetske variabilnosti v encimu tiopurin S-metiltransferaza (TPMT), ki ima poglavitno vlogo pri deaktivaciji tiopurinov in v veliki meri vpliva na razlike v odzivu posameznikov na zdravljenje (4). Sledili so številni projekti, ki so širili meje znanja in prinašali nova spoznanja. V sodelovanju z Estonskim genomskim centrom in Univerzo v Tartuju smo v metaanalizi vsegenomskih podatkov potrdili pomembno povezanost med genetskimi polimorfizmi v TPMT in aktivnostjo tega encima (5). Med pomembnejše dosežke sodi tudi identifikacija novih bioloških označevalcev, kot so genetske različice v genih MTHFR (4, 6), PACSIN (7), ITPA (8) ter vsebnost metabolita S-adenozil-metionina (9) (slika 1). Kot največji uspeh dela na področju zdravljenja otroške akutne limfoblastne levkemije vidimo uspešen prenos naših spoznanj v klinično prakso. Z obravnavo in z genotipizacijo pacientov z življenje ogrožajočimi neželenimi učinki tiopurinov smo zmanjšali neželene učinke zdravljenja in izboljšali kakovost življenja pacientov. Še več, spoznanja teh raziskav vključujemo tudi v Laboratorij za molekularno diagnostiko, ki deluje v okviru Katedre.

2.2 RAZISKAVE KRONIČNE LIMFOCITNE LEVKEMIJE

Drugi segment raziskav raziskovalne skupine prof. Mlinarič-Raščan posega v področje razumevanja malignih pretvorb limfocitov B s poudarkom na patologiji kronične limfocitne levkemije, najpogostejše in trenutno neozdravljive krvne novotvorbe pri odraslih. Večina sodobnih zdravil za njeno zdravljenje sicer povzroči apoptozo celic, vendar pa predstavlja odpornost proti zdravilom resen problem in poziva k iskanju inovativnih in učinkovitih farmakoloških pristopov za zdravljenje kronične limfocitne levkemije. Ugotovili smo, da imajo serinske proteaze (10, 11) in prostaglandinski receptor EP4 (12–14) odločilno vlogo v regulaciji procesov celične proliferacije in celične smrti v limfocitih B. S farmakološkim pristopom smo ugotovili, da EP4 inducira od kaspaz odvisno programirano celično smrt v maligno spremenjenih celicah B, najizraziteje v celicah Burkittovega limfoma (15, 16). S tem smo nakazali na potencial uporabe agonistov receptorja EP4 v optimizaciji zdravljenja maligno spremenjenih celic B, kar je tudi predmet trenutnih raziskav (17).

V procesih nadaljnjega odkrivanja novih zdravil smo kot obetavno farmakološko tarčo identificirali ubikvitin-proteasomski sistem (UPS) (15). Proteasom in za imunske celice specifičen imunoproteasom sta multikatalitična kompleksa, ki preko razgradnje proteinov regulirata številne znotrajcelične procese. Kot izjemen dosežek raziskovalne skupine štejemo raziskave na področju zaviralcev imunoproteasoma. V sodelovanju s sodelavci Katedre za farmacevtsko kemijo UL FFA smo uspeli razviti in biološko ovrednotiti nove reverzibilne zaviralce imunoproteasoma z nepeptidno osnovno strukturo, ki selektivno zavirajo kimotripsinu podobno podenoto (β5i) človeškega imunoproteasoma, medtem ko je delovanje na konstitutivni proteasom zanemarljivo (18).
K znanstveni pomembnosti raziskav, ki smo jih vodili na UL FFA na področju translacijskih raziskav v onkologiji je doprineslo plodno interdisciplinarno sodelovanje naše skupine z raziskovalci s Pediatrične in Hematološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Estonskega genomskega centra Univerze v Tartuju, Sacklerjeve Medicinske fakultete Univerze v Tel-Avivu ter Univerz v Trstu, Bernu in Linköpingu na Švedskem.

3 RAZISKAVE NA PODROČJU KRONIČNIH BOLEZNI

Na UL FFA že več desetletij razvijamo področje diagnostike in optimizacije zdravljenja kostnih bolezni v sklopu raziskovalne skupine prof. Janje Marc, ki se osredotoča na iskanje mehanizmov bolezni in tako na iskanje novih genetskih označevalcev osteoporoze kot tudi farmakogenetskih kazalcev zdravljenja le-te.

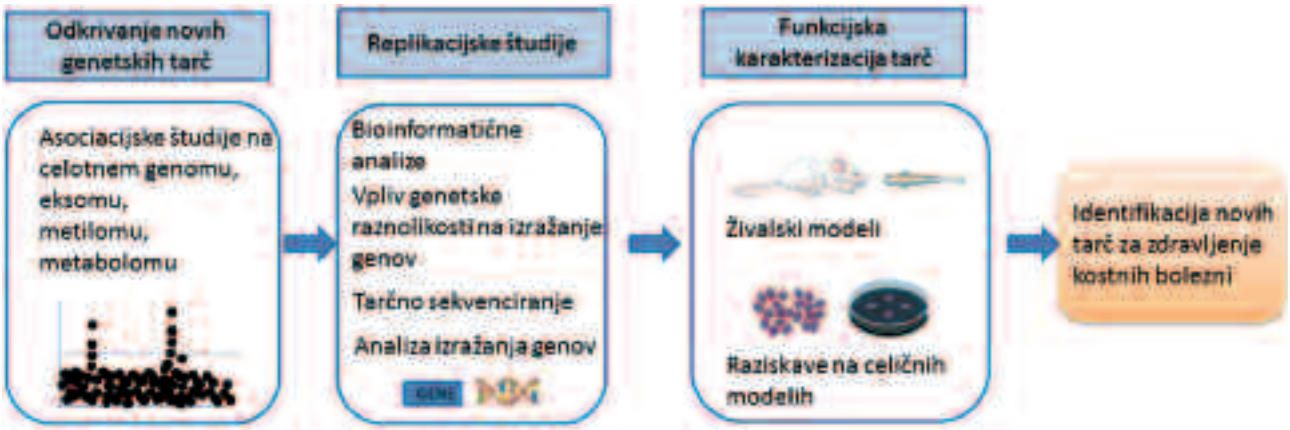
3.1 VSEGENOMSKE RAZISKAVE IN FUNKCIJSKA GENETIKA ZA PERSONALIZIRANO LABORATORIJSKO DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE KOSTNIH IN DRUGIH KRONIČNIH BOLEZNIH

Eden izmed najpogostejših načinov za odkrivanje genetskih lokusov, ki so vpleteni v nastanek kroničnih bolezni, so vsegenomske asociacijske raziskave (*GWAS, genome wide association studies*). Osteoporoza in osteoartroza sta primera takšnih večfaktorskih in poligenskih kroničnih bolezni kostnega tkiva (19). Za tovrstne raziskave je po-

trebna analiza zelo velikega števila (nekaj deset tisoč) bolnikov in vzorcev, zato je nujno združevanje nacionalnih raziskovalnih skupin v večje mednarodne konzorcije. Raziskovalna skupina prof. Janje Marc je del konzorcija GEFOS/GENOMOS že od leta 2008 (20–23). V asociacijskih študijah v celotnem genomu smo odkrili več kot 150 genetskih lokusov, ki so povezani z mineralno kostno gostoto (21, 24–29), in dokazali, da je za izgubo kostnega tkiva pri starejših ljudeh odgovorno tudi povečanje količine maščobnega tkiva v kostnem mozgu. V vsegenomski metaanalizi smo odkrili, da je 49 novih genskih lokusov, povezanih s porazdelitvijo maščevja, pomembnih tudi za kostno biologijo (22). Odkriti genski lokusi predstavljajo nov pristop k razlagi mehanizmov, ki so vpleteni v etiologijo kostnih bolezni, ter pomembno izhodišče za zgodnjo diagnostiko osteoporoze in njeno personalizirano zdravljenje. Potencialno vlogo teh genskih lokusov je potrebno predhodno funkcijsko ovrednotiti. Slednje predstavlja izjemno zahtevno delo na celičnih, tkivnih in živalskih modelih (Slika 2). Skupina postaja mednarodno prepoznavna na tem področju. V funkcijski raziskavi smo pokazali vpletenost adrenergičnega receptorja α2A (α2A-AR) v nevroendokrino uravnavanje kostne prenove na nivoju človeškega kostnega tkiva z uporabo imunohistokemije in ocene izražanja gena ob prisotnosti in odsotnosti genetskih polimorfizmov α2A-AR (30). V zadnji funkcijski raziskavi smo z uporabo metod utišanja genov in povišanega izražanja gena (*loss and gain of function*) na primarnih celicah skupaj z analizo človeških kostnih vzorcev razložili razlike v kakovosti kosti (kostni gostoti) med moškimi in ženskami na molekulskem nivoju (31).

3.2 FARMAKOGENETIKA KOSTNIH BOLEZNI

Osteoporoza je najpogostejša kostna bolezen, ki prizadene vsako tretjo žensko in vsakega petega moškega po 55. letu starosti. Za zdravljenje osteoporoze imamo danes na voljo več zdravil, pri čemer se učinkovitost zdravljenja med posamezniki, ki prejemajo enako zdravilo, razlikuje. Eden od možnih razlogov za to so razlike v zapisu posameznikovega genoma, ki jih proučuje farmakogenomika. Farmakogenomski pristop bi pri osteoporozi pomenil veliko prednost za zgodnejše ugotavljanje, ali bo zdravljenje uspešno ali ne, saj danes učinkovitost zdravljenja preverjamo šele po enem letu ali več, prav tako se tudi pomembnejši neželeni učinki razvijejo šele po večletnem zdravljenju. Farmakogenomskih raziskav na področju osteoporoze zaenkrat ni veliko. Večinoma gre za ocenjevanje vpliva posameznih farmakogenetskih polimorfizmov/označevalcev na mineralno kostno gostoto in raziskave navadno ne vključujejo povezanosti genetskih variabilnosti s koncentracijo



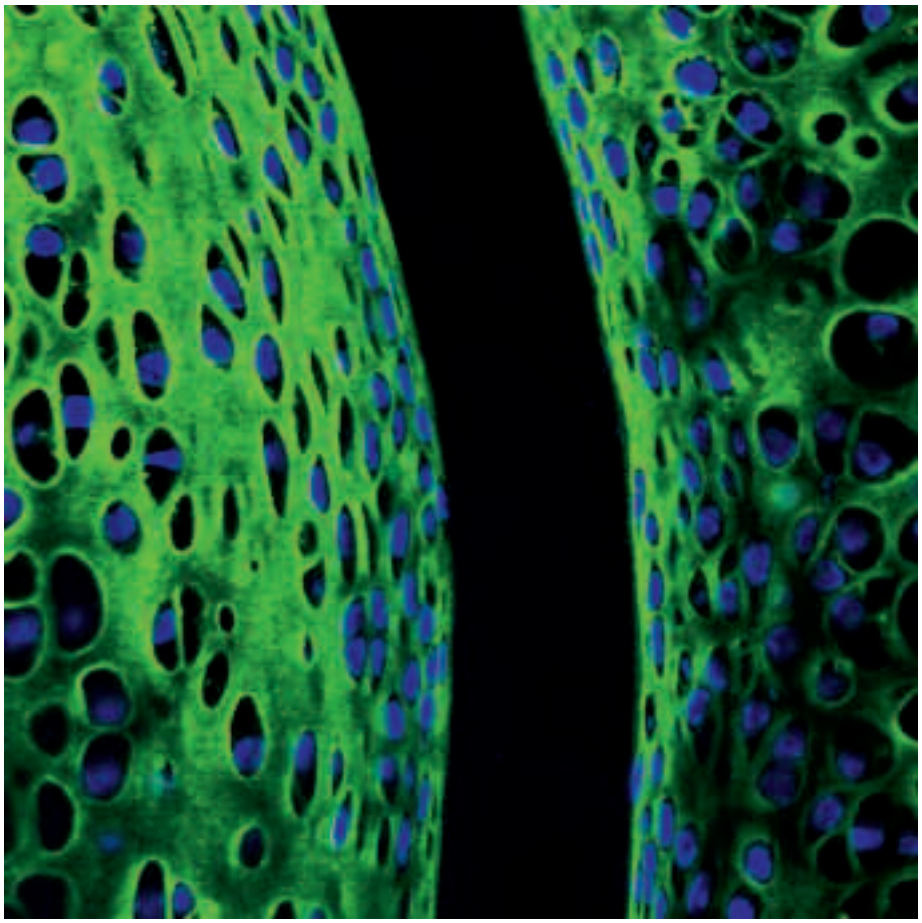
Slika 2: Predstavitev glavnih raziskovalnih korakov pri iskanju novih tarč, primernih za razvoj zdravil za zdravljenje kostnih bolezni. V vsegenomskih, eksomskih, metilomskih in metabolomskih asociacijskih raziskavah odkrijemo potencialne tarčne lokuse, ki so povezani s pojavom kostnih bolezni. V replikacijskih raziskavah te tarčne lokuse potrdimo in jih ovrednotimo z računalniškimi analizami. Najbolj pomembne tarče okarakteriziramo na sesalskih celičnih kulturah ali živalskih modelih. Rezultat je odkritje novih tarč, ki bi bile lahko vpletene v metabolizem kosti (povzeto po (19)).

Figure 2: Representation of main steps in search of new drug targets for bone disease therapy. First, genetic loci associated with the development of bone diseases are identified through genome-, exome-, methylome- and metabolome-wide association studies. These loci must be confirmed in replication studies and further evaluated by bioinformatic analysis. Finally, the most significant targets are investigated using mammalian cell lines and animal models, resulting in the identification of potential drug targets involved in the bone metabolism.

zdravilne učinkovine ali njenih metabolitov, kar bi omogočilo proučevanje funkcionalnosti farmakogenetskih kazalcev. Enega od pomembnih prispevkov na tem področju predstavlja naša raziskava farmakogenomike raloksifena, ki je bila zasnovana večstopenjsko. V njej smo najprej na celičnih modelih potrdili, da so raloksifen in njegovi metaboliti substrati za prenašalec OATP1B1, ter nato na vzorcih bolnikov dokazali, da funkcionalni polimorfizem v genu za OATP1B1 vpliva na serumske koncentracije raloksifena in njegovih metabolitov ter tudi na uspešnost zdravljenja (32). Vključeni smo v mednarodni projekt, v katerem želimo raziskati farmakogenomiko osteoanabolne učinkovine teriparatida. Tu se nismo osredotočili na posamezne gene, ampak smo z vsegenomskim pristopom identificirali genetske polimorfizme, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja, v teku pa so tudi funkcijske raziskave (33).

4 NAPREDNO CELIČNO ZDRAVLJENJE DEGENERATIVNIH BOLEZNI SKLEPOV

Popolnoma novo področje, ki smo ga na Katedri začeli razvijati šele pred nekaj leti, je zdravljenje degenerativnih sklepnih bolezni z matičnimi celicami. Degenerativne bolezni sklepov, med katerimi je najpogostejša osteoartroza, okrnijo posameznikovo gibanje in predstavljajo veliko



Slika 3: Slika prikazuje hialini hrustanec, ki ga tvori kolagen tipa II (zelena barva), s hrustančnimi celicami (njihova jedra so označena modro) v kolenskem sklepu. Pri degenerativnih boleznih sklepov pride do obrabe hrustanca. Cilj regenerativne medicine pri degenerativnih boleznih sklepov je obnova oz. nastanek hialinega hrustanca, ki sklepom omogoča normalno funkcijo.

Figure 3: Figure shows hyaline cartilage formed by type II collagen (green) with cartilage cells (their nuclei are highlighted in blue) in the knee joint. In degenerative joint disease, cartilage wear occurs. The goal of regenerative medicine in degenerative joint disease is to restore or reform the hyaline cartilage which allows the joints to function normally.

breme zdravstvenih sistemov v sodobni družbi. Po najnovejšem poročilu *UK Arthritis* za leto 2019 je približno 8,75 milijonov ljudi starih 45 let in več, kar je 33 % vseh prebivalcev Združenega kraljestva, potrebovalo zdravljenje za osteoartrozo, tretjina teh pa se jih mora bodisi zgodaj upokojiti, opustiti delo ali zmanjšati število delovnih ur.

Osteoartroza je posledica kombinacije razgradnje sklepa in poskusa popravila škode z endogenim regenerativnim procesom, ki pa naj bi bil pri tej bolezni oslabljen. Pri mladih zdravih posameznikih regenerativni proces po poškodbi tkiv uspešno izvedejo mezenhimske matične/stromalne celice, ki sicer gradijo naša tkiva med embrionalnim razvojem. V odraslem organizmu jih najdemo kot redke populacije v več tkivih (kostni mozeg, maščobno tkivo, mišice, sinoviji itd.). Sposobne so regenerirati poškodovana tkiva, npr. zlomljene kosti ali raztrgane mišice (34, 35). Večina dokazov o njihovi regenerativni sposobnosti izhaja iz bazičnih raziskav, objavljenih v uglednih znanstvenih revijah, kjer z uporabo sofisticiranih transgenih živalskih modelov sledijo matičnim/stromalnim celicam, bodisi od embrionalnega razvoja do odrasle življenjske dobe ali pa v fizioloških in patoloških pogojih (36–38). Njihovi izsledki dokazujejo, da ima vsak odrasel organizem v svojih tkivih endogeni komplet matičnih/stromalnih celic za popravilo tkiv. Izziv trenutnih raziskav na področju regenerativne medicine je, kako endogene matične/stromalne celice spodbuditi k ponovnemu opravljanju nalog, ki so jih vršile med embrionalnim razvojem (slika 3).

V sedanji praksi naprednega zdravljenja se izraz matične celice nanaša na različne oblike celičnih koncentratov, večinoma pridobljenih iz kostnega mozga ali maščobnega tkiva bolnikov samih, ki pa vsebujejo majhne oz. nedoločene količine matičnih/stromalnih celic z neznanimi lastnostmi (34, 35). Poleg tega so ugotovili, da se matične/stromalne celice iz kostnega mozga bolnikov z osteoartrozo razlikujejo od zdravih po številu, topografskih in diferenciacijskih lastnostih (39, 40). V naši raziskovalni skupini smo ugotovili, da obstajajo razlike tudi med matičnimi/stromalnimi celicami iz kostnega tkiva in skeletnih mišic pri istih bolnikih z osteoartrozo (41). To nakazuje, da bi lahko prisotnost degenerativnih bolezni sklepov negativno vplivala na lastnosti matičnih/stromalnih celic, zato avtologna celična zdravljenja morda niso najbolj primerna za njihovo obravnavo.

Trenutno je edini način za obnovo degeneriranega sklepa njegova kirurška zamenjava z umetno protezo. Kljub temu, da je to edino učinkovito zdravljenje osteoartroze, pa bi bilo zaželeno bolezen zdraviti v zgodnji fazi in zaustaviti njeno napredovanje. Na tem področju veliko obetajo prav napredna celična zdravljenja in regenerativna medicina, katerih končni cilji so obnova celic, tkiv ali organov ter vzpostavitev njihovih normalnih funkcij. Pri osteoartrozi in degeneraciji sinovijskih sklepov bi bilo na ta način možno regenerirati zlasti hrustanec in subhondralno kost.

Čeprav matičnih/stromalnih celic še vedno ne poznamo dovolj dobro, pa trenutno velja, da so to heterogene in tkivno specifične populacije z različnimi sposobnostmi regeneracije tkiv (42). V sinoviji smo pri miših odkrili populacijo, ki ima sposobnost regeneracije poškodovanega hrustanca ter celo sposobnost tvorbe sklepu podobne strukture (43). To razburljivo odkritje je odprlo povsem nova vprašanja: Ali lahko to populacijo matičnih/stromalnih celic identificiramo tudi pri človeku? Kako bi lahko izkoristili njihove sposobnosti v regenerativni medicini? Ali se ta populacija matičnih/stromalnih celic pri degenerativnih boleznih sklepov spremeni in nato prispeva k njihovemu napredovanju? Upamo, da nam bodo odgovore na ta vprašanja ponudile nadaljnje raziskave, ki jih trenutno izvajamo na Katedri.

5 AVTOIMUNSKE BOLEZNI

Avtoimunske bolezni prizadenejo 5 do 8 % populacije, torej okoli 150.000 Slovencev. Kot kronične bolezni predstavljajo veliko breme za bolnika, njegovo okolico in državo. Več kot sto poznanih avtoimunskih bolezni se med seboj pomembno razlikuje v kliničnem izražanju, na katerega vplivajo imunski, okoljski, hormonski in genetski dejavniki. Pri sumu na avtoimunske bolezni je ključna zgodnja prepoznava, ki je zaradi izrazite heterogenosti v razvoju in poteku večine teh bolezni velikokrat težka in zamudna, vključuje pa klinični pregled, slikovno in laboratorijsko diagnostiko (44).

V dolgoletnem sodelovanju Katedre in Kliničnega oddelka za revmatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter drugih domačih in tujih inštitucij smo naredili pomembne korake k učinkovitejši in kakovostni diagnostiki avtoimunskih bolezni v Sloveniji. Ponosni smo, da smo skupaj razvili metodo določanja avtoprotiteles proti b2-glikoproteinu I, ki so eden od diagnostičnih kriterijev v obravnavi antifosfolipidnega sindroma (45), in da smo sodelovali pri razvoju in zamenjavi radioaktivne metode določanja protiteles proti

DNA z varnejšo fluorescenčno metodo, ki smo jo tudi patentirali (46). V primeru revmatoidnega artritisa smo ugotavljali ojačano citrulinizacijo strukturnih proteinov. Če so spremembe obsežne, take proteine imunski sistem prepozna kot tuje. Nastanejo vezišča, proti katerim v zorenju limfocitov ne pride do izločitve (47). Dokazali smo, da lahko spremembe nastanejo tudi na protitelesih. Delna oksidacija hipervariabilne regije naravnih ali protimikrobnih protiteles tako povzroči spremembo specifičnosti vezave protiteles, s čimer pridobijo avtoimunske in vnetne značilnosti (48, 49).

Za raziskave poškodb, ki jih povzročijo avtoimunske reakcije, smo uporabili različne pristope – od analiz medmolekulskih interakcij z metodami molekularne biologije, mikroskopije na atomsko silo in plazmonske resonance (50), do raziskav interakcij na umetnih ali celičnih membranah (51). Še zahtevnejše so bile raziskave z uporabo tkiv bolnikov, kot je to v primeru celiakije, kjer ni na voljo živalskih modelov bolezni (52, 53). Iz multicentričnih raziskav pa vseskozi pridobivamo informacije, ki jih vključimo v eksperimente za razumevanje patogeneze (54), testiranja novih metod ali oblikovanje učinkovitejših algoritmov za laboratorijsko diagnostiko avtoimunskih bolezni (55–57).

Cilj personalizirane medicine v obravnavi bolnika z avtoimunsko boleznijo je izbrati pravo zdravilo ali shemo zdravljenja za specifične značilnosti bolnika v posameznem stadiju bolezni (zagon ali umiritev bolezni). Zaradi številnih na bolnika vezanih dejavnikov lahko prihaja pri uporabi sicer neprecenljivih bioloških zdravil do neželenih imunskih reakcij, kar neposredno vpliva na farmakodinamiko/farmakokinetiko biološkega zdravila, varnost in učinkovitost zdravljenja (58). Zato se tudi na področju avtoimunskih bolezni krepi spremljanje koncentracije bioloških zdravil v krvi in razvoj metod določanja nevtralizirajočih protiteles, ki jih lahko tvori imunski sistem zdravljenega bolnika. S skupnimi močmi je tako Laboratorij za imunologijo revmatizma Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana razvil in uvedel metodo za določanje omenjenih protiteles (anti-adalimumab, anti-infliksimab) (59).

Poznavanje mehanizmov nastanka avtoimunskih bolezni je še vedno relativno slabo, zaradi dviga razširjenosti teh bolezni pa je zanimanje za področje veliko. To je pokazal tudi 7. Mednarodni kongres avtoimunosti v Ljubljani leta 2010, kjer smo kot soorganizatorji združili 1800 strokovnjakov. Prihodnost personalizirane obravnave v diagnostiki bolnikov z avtoimunskimi boleznimi se kaže v dobri oceni tveganja skozi družinsko anamnezo, pregledu označevalcev vnetja in imunskega odziva ter oceni genetskega tveganja. Raziskave pa potekajo tudi v smeri ocene statusa eksposoma posameznika, ki bo vključeval vplive številnih okoljskih dejavnikov na organizem. Vedno bolj je aktualna tudi analiza glikoma, rezultat katere daje vpogled v vrsto, obseg in spremembo glikozilacije proteinov, kar dokazano lahko vpliva na razvoj številnih avtoimunskih bolezni.

6 SKLEP

Katedra za klinično biokemijo UL FFA že več desetletij tako raziskovalno kot pedagoško razvija številna diagnostična področja in tehnologije, kot so molekularna biologija, celična biologija, translacijske preiskave, tkivno in celično inženirstvo. V tem obdobju smo prispevali k razvoju slovenske stroke, prav tako pa v zadnjem obdobju aktivno razvijamo diagnostične pristope, usmerjene k posamezniku. V zadnjem desetletju se naglo uveljavlja personalizirana oz. precizna medicina, kjer diagnostika predstavlja glavno orodje, ki zdravstvene delavce (zdravnike in farmacevte) zalaga z informacijami, ki so osnova za implementacijo personaliziranih zdravljenj. Prihodnost personalizirane medicine v klinični praksi je v tej fazi razvoja odvisna predvsem od pripravljenosti zdravstvenih delavcev (farmacevtov, zdravnikov in strokovnjakov laboratorijske medicine) za njeno implementacijo v klinično prakso, kar pa je neposredno povezano z izobraženostjo omenjenih deležnikov na tem področju. V tem izobraževalnem procesu bodo pomembni vlogo odigrali tako Fakulteta za farmacijo z vključevanjem omenjenih vsebin v študijske programe farmacije in laboratorijske medicine kot tudi Zbornica laboratorijske medicine Slovenije (ZLMS) in Slovensko združenje za klinično kemijo in laboratorijsko medicino (SZKKLM) z organizacijo izobraževanj za strokovnjake iz prakse. Prihodnji projekti na področju personalizirane medicine bodo (in deloma že so) usmerjeni v izobraževanje in seznanjanje zdravstvenih delavcev s temi pristopi.

7 ZAHVALE

Avtorji se zahvaljujejo vsem članom Katedre za klinično biokemijo UL FFA, ki so sodelovali pri nastajanju v članku opisanih rezultatov, pa niso sodelovali pri pisanju tega

članka in so navedeni v uvodniku članka. Zahvaljujemo se tudi bivšim članom Katedre, ki so v preteklosti sodelovali pri raziskovalnem in pedagoškem delu Katedre: prvemu predstojniku Katedre, pokojnemu prof. dr. Niku Jesenovcu, zaslužni profesorici dr. Jani Lukač-Bajalo, prof. dr. Darku Černetu, doc. dr. Ivanu Malešiču, doc. dr. Barbari Mlinar, asist. mag. Lidiji Gobec, asist. mag. Sanji Jurada, asist. dr. Darji Bitenc, asist. dr. Simoni Mencej Bedrač, asist. dr. Zoranu Troštu, asist. dr. Tilnu Kranjcu, asist. dr. Mihi Mileku, asist. dr. Teji Čelhar, asist. dr. Matevžu Prijatelju, asist. dr. Vidu Mlakarju, asist. dr. Simoni Jurkovič Mlakar, dr. Jerneju Murnu, dr. Jani Dragojevič, dr. Petru Vrtačniku, dr. Klemnu Kodriču in drugim, ki so na Katedri delovali krajši čas.

8 LITERATURA

1. *Hodson R. Precision medicine. Nature. 2016 Sep 8;537(7619):S49.*
2. *Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. p. 142.*
3. *Milek M, Murn J, Jakšič Z, Lukač Bajalo J, Jazbec J, Mlinarič Raščan I. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: genotype to phenotype correlation in the Slovenian population. Pharmacology. 2006;77(3):105-14.*
4. *Karas-Kuželički N, Jazbec J, Milek M, Mlinarič-Raščan I. Heterozygosity at the TPMT gene locus, augmented by mutated MTHFR gene, predisposes to 6-MP related toxicities in childhood ALL patients. Leukemia. 2009 May;23(5):971-4.*
5. *Tamm R, Magi R, Tremmel R, Winter S, Mihailov E, Smid A, et al. Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: A meta-analysis of three genome-wide association studies. Clin Pharmacol Ther. 2017 May;101(5):684-95.*
6. *Karas-Kuželički N, Milek M, Mlinarič-Raščan I. MTHFR and TYMS genotypes influence TPMT activity and its differential modulation in males and females. Clin Biochem. 2010 Jan;43(1-2):37-42.*
7. *Šmid A, Karas-Kuželički N, Jazbec J, Mlinarič-Raščan I. PACSIN2 polymorphism is associated with thiopurine-induced hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia undergoing maintenance therapy. Sci Rep. 2016 Jul 25;6:30244.*
8. *Šmid A, Karas-Kuželički N, Milek M, Jazbec J, Mlinarič-Raščan I. Association of ITPA genotype with event-free survival and relapse rates in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing maintenance therapy. PLoS One. 2014;9(10):e109551.*
9. *Karas-Kuželički N, Šmid A, Tamm R, Metspalu A, Mlinarič-Raščan I. From pharmacogenetics to pharmacometabolomics: SAM modulates TPMT activity. Pharmacogenomics. 2014 Aug;15(11):1437-49.*
10. *Čelhar T, Batista Napotnik T, Obreza A, Zega A, Anderluh PS, Kikelj D, et al. Azaphenylalanine-based serine protease inhibitors induce caspase-mediated apoptosis. Eur J Pharmacol. 2009 Jan 5;602(1):15-22.*
11. *Murn J, Urleb U, Mlinarič-Raščan I. Internucleosomal DNA cleavage in apoptotic WEHI 231 cells is mediated by a chymotrypsin-like protease. Genes Cells. 2004 Nov;9(11):1103-11.*
12. *Murn J, Alibert O, Wu N, Tendil S, Gidrol X. Prostaglandin E2 regulates B cell proliferation through a candidate tumor suppressor, Ptger4. J Exp Med. 2008 Dec 22;205(13):3091-103.*
13. *Murn J, Mlinarič-Raščan I, Vaigot P, Alibert O, Frouin V, Gidrol X. A Myc-regulated transcriptional network controls B-cell fate in response to BCR triggering. BMC Genomics. 2009 Jul 17;10:323.*
14. *Prijatelj M, Čelhar T, Mlinarič-Raščan I. Prostaglandin EP4 receptor enhances BCR-induced apoptosis of immature B cells. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2011 Aug;95(1-4):19-26.*
15. *Gobec M, Obreza A, Prijatelj M, Brus B, Gobec S, Mlinarič-Raščan I. Selective cytotoxicity of amidinopiperidine based compounds towards Burkitt's lymphoma cells involves proteasome inhibition. PLoS One. 2012;7(7):e41961.*
16. *Gobec M, Sosič I, Brus B, Obreza A, Gobec S, Mlinarič-Raščan I. Discovery of novel small-molecule compounds with selective cytotoxicity for Burkitt's lymphoma cells using 3D ligand-based virtual screening. Molecules. 2014 Nov 19;19(11):19209-19.*
17. *Markovič T, Jakopin Z, Dolenc Sollner M, Mlinarič-Raščan I. Structural features of subtype-selective EP receptor modulators. Drug Discov Today. 2017 Jan;22(1):57-71.*
18. *Sosič I, Gobec M, Brus B, Knez D, Živec M, Konc J, et al. Nonpeptidic Selective Inhibitors of the Chymotrypsin-Like (beta5 i) Subunit of the Immunoproteasome. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 May 4;55(19):5745-8.*
19. *Lovšin N, Zupan J, Marc J. Genetic effects on bone health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018 Jul;21(4):233-9.*
20. *Alonso N, Estrada K, Albagha OME, Herrera L, Reppe S, Olstad OK, et al. Identification of a novel locus on chromosome 2q13, which predisposes to clinical vertebral fractures independently of bone density. Ann Rheum Dis. 2018 Mar;77(3):378-85.*
21. *Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. Nat Genet. 2012 Apr 15;44(5):491-501.*
22. *Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Magi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015 Feb 12;518(7538):187-96.*
23. *Trajanoska K, Morris JA, Oei L, Zheng HF, Evans DM, Kiel DP, et al. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study. BMJ. 2018 Aug 29;362:k3225.*
24. *Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C, Forgetta V, Warrington NM, Youlten SE, et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. Nat Genet. 2017 Oct;49(10):1468-75.*
25. *Liu YJ, Zhang L, Papasian CJ, Deng HW. Genome-wide Association Studies for Osteoporosis: A 2013 Update. J Bone Metab. 2014 May;21(2):99-116.*

26. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. Am J Hum Genet. 2018 Jan 4;102(1):88-102.
27. Richards JB, Zheng HF, Spector TD. Genetics of osteoporosis from genome-wide association studies: advances and challenges. Nat Rev Genet. 2012 Jul 18;13(8):576-88.
28. Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV, Hsu YH, Richards JB, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. Nat Genet. 2009 Nov;41(11):1199-206.
29. Sabik OL, Farber CR. Using GWAS to identify novel therapeutic targets for osteoporosis. Transl Res. 2017 Mar;181:15-26.
30. Mlakar V, Jurkovič Mlakar S, Zupan J, Komadina R, Prezelj J, Marc J. ADRA2A is involved in neuro-endocrine regulation of bone resorption. J Cell Mol Med. 2015 Jul;19(7):1520-9.
31. Kodrič K, Zupan J, Kranjc T, Komadina R, Mlakar V, Marc J, et al. Sex-determining region Y (SRY) attributes to gender differences in RANKL expression and incidence of osteoporosis. Exp Mol Med. 2019 Aug 14;51(8):97.
32. Trdan Lušin T, Stieger B, Marc J, Mrhar A, Trontelj J, Zavratnik A, et al. Organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 and their genetic variants influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene. J Transl Med. 2012 Apr 25;10:76.
33. Alonso N AO, Azfer A, Riches P, Ostanek B, Kocjan T, et al. Genome-wide association analysis identifies Cxcr4 gene as predictor of therapeutic response to teriparatide in severe osteoporosis. Calcified tissue international, Abstracts of the ECTS congress 2017; Salzburg, Austria2017. p. s22.
34. Čamernik K, Barlič A, Drobnič M, Marc J, Jeras M, Zupan J. Mesenchymal Stem Cells in the Musculoskeletal System: From Animal Models to Human Tissue Regeneration? Stem Cell Rev Rep. 2018 Jun;14(3):346-69.
35. Zupan J. ČK, Jeras M., Barlič A., Drobnič M., Marc J. Mezenhimske matične celice: Uporaba in potencial za zdravljenje in diagnostiko mišično-skeletnih bolezni. Farmacevtski vestnik. 2017:234–47.
36. Chan CK, Seo EY, Chen JY, Lo D, McArdle A, Sinha R, et al. Identification and specification of the mouse skeletal stem cell. Cell. 2015 Jan 15;160(1-2):285-98.
37. Worthley DL, Churchill M, Compton JT, Tailor Y, Rao M, Si Y, et al. Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential. Cell. 2015 Jan 15;160(1-2):269-84.
38. Zhou S, Greenberger JS, Epperly MW, Goff JP, Adler C, Leboff MS, et al. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts. Aging Cell. 2008 Jun;7(3):335-43.
39. Campbell TM, Churchman SM, Gomez A, McGonagle D, Conaghan PG, Ponchel F, et al. Mesenchymal Stem Cell Alterations in Bone Marrow Lesions in Patients With Hip Osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jul;68(7):1648-59.
40. Murphy JM, Dixon K, Beck S, Fabian D, Feldman A, Barry F. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2002 Mar;46(3):704-13.
41. Čamernik K, Mihelič A, Mihalič R, Marolt Presen D, Janez A, Trebše R, et al. Skeletal-muscle-derived mesenchymal stem/stromal cells from patients with osteoarthritis show superior biological properties compared to bone-derived cells. Stem Cell Res. 2019 Jul;38:101465.
42. Sacchetti B, Funari A, Remoli C, Giannicola G, Kogler G, Liedtke S, et al. No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels. Stem Cell Reports. 2016 Jun 14;6(6):897-913.
43. Roelofs AJ, Zupan J, Riemen AHK, Kania K, Ansboro S, White N, et al. Joint morphogenetic cells in the adult mammalian synovium. Nat Commun. 2017 May 16;8:15040.
44. Čučnik S, Žigon, P, Švec, T, Božič, B. Diagnostični postopki. In: Gašperšič N, Ambrožič, A., editor. Žepna revmatologija. Ljubljana: Društvo za razvoj revmatologije; 2019. p. 43-54.
45. Čučnik S, Ambrožič A, Božič B, Skitek M, Kveder T. Anti-beta2-glycoprotein I ELISA: methodology, determination of cut-off values in 434 healthy Caucasians and evaluation of monoclonal antibodies as possible international standards. Clin Chem Lab Med. 2000 Aug;38(8):777-83.
46. Kveder T, Lakota K, Švec T, Čučnik S, Žigon P, Ambrožič A, et al., inventors; Fluorometric immunoassay for detection of anti-dsDNA antibodies = Dosage immunologique fluorométrique pour la détection d'anticorps anti-adndb : United States patent US 10,191,048 B2, 2019-01-29. USA2019.
47. van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, Oosterink E, Božič B, Pruijn GJ. The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and beta-actin. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):69-80.
48. Artenjak A, Omersel J, Ahlin Grabnar P, Mlinarič-Raščan I, Shoenfeld Y, Sodin-Šemrl S, et al. Oxidatively altered IgG with increased immunoreactivity to beta2-glycoprotein I and its peptide clusters influence human coronary artery endothelial cells. Lupus. 2015 Apr;24(4-5):448-62.
49. Omersel J, Jurgec I, Čučnik S, Kveder T, Rozman B, Sodin-Šemrl S, et al. Autoimmune and proinflammatory activity of oxidized immunoglobulins. Autoimmun Rev. 2008 Jul;7(7):523-9.
50. Irman S, Škarabot M, Muševič I, Rozman B, Božič B. The use of atomic force microscopy to study the pathologic effects of anti-annexin autoantibodies. J Autoimmun. 2011 Mar;36(2):98-105.
51. Frank M, Sodin-Šemrl S, Irman S, Božič B, Rozman B. Beta2-glycoprotein I and annexin A5 phospholipid interactions: artificial and cell membranes. Autoimmun Rev. 2009 Sep;9(1):5-10.
52. Juretič D, Bernik S, Čop L, Hadžija M, Petlevski R, Lukač-Bajalo J. Short-term effect of acarbose on specific intestinal disaccharidase activities and hyperglycaemia in CBA diabetic mice. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2003 Aug;87(7-8):263-8.
53. Šuligoj T, Ciclitira PJ, Božič B. Diagnostic and Research Aspects of Small Intestinal Disaccharidases in Coeliac Disease. J Immunol Res. 2017;2017:1042606.
54. De Laat B, Derksen RH, Reber G, Musial J, Swadzba J, Božič B, et al. An international multicentre-laboratory evaluation of a new assay to detect specifically lupus anticoagulants dependent on the presence of anti-beta2-glycoprotein autoantibodies. J Thromb Haemost. 2011 Jan;9(1):149-53.
55. Ambrožič A, Božič B, Čučnik S, Gašperšič N, Hočevar A, Huzjan B, et al., editors. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. 5 ed: Revma.net; 2013.
56. Homšak E, Mičetič-Turk D, Božič B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence,

characteristics and diagnostic value. Wien Klin Wochenschr. 2010 May;122 Suppl 2:19-25.
57. *Žigon P, Perdan Pirkmajer K, Tomšič M, Kveder T, Božič B, Sodin Šemrl S, et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. J Immunol Res. 2015;2015:975704.*
58. *Laptoš T, Omersel J. The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies. Exp Ther Med. 2018 Apr;15(4):3161-8.*
59. *Ogrič M, Tercelj M, Praprotnik S, Tomšič M, Božič B, Sodin-Šemrl S, et al. Detection of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with rheumatoid arthritis: a comprehensive overview of methodology pitfalls and benefits. Immunol Res. 2017 Feb;65(1):172-85.*

KATEDRA ZA SOCIALNO FARMACIJO

Člani Katedre za socialno farmacijo (od leve proti desni): asist. dr. Nanča Čebron Lipovec, doc. dr. Lea Knez, asist. Urška Nabergoj Makovec, doc. dr. Nejc Horvat, prof. dr. Mitja Kos (predstojnik), izr. prof. dr. Igor Locatelli, asist. Ana Kodrič, asist. Janja Jazbar, Marija Babnik Gatej, asist. Špela Žerovnik. Manjka: asist. dr. Andreja Čufar.

Na Katedri za socialno farmacijo proučujemo vpliv zdravil na sodobnega človeka in družbo v mednarodnem in domačem okolju. Ukvarjamo se z nadzorom zdravil po prihodu na trg oz. v roke bolnika. Pri svojem delu prepletamo naravoslovne in družboslovne metode raziskovanja.

V okviru farmakoepidemiologije spremljamo varnost in učinkovitost zdravil na ravni populacije, s farmakoekonomiko pa osvetlimo stroškovne vidike uporabe zdravil v relaciji do njihovih koristi. Zanima nas vrednotenje storitev farmacevta v lekarni, pri čemer posvečamo posebno pozornost raziskovanju vidika pacienta. S pomočjo rezultatov raziskav pripomoremo h gradnji farmacevtskih storitev. Raziskujemo tudi delovanje zdravstvenega sistema in vlogo pacienta v njem. V tem okviru gradimo in proučujemo storitve, ki jih prinaša sodoben način pristopa k pacientu v obliki eZdravja in mZdravja.

Raziskujemo tudi značilnosti domače in mednarodne regulative, ki ureja področje zdravil in farmacevtske stroke. Pri tem tvorno prispevamo k nastajanju nove zakonodaje in uvajanju najvišjih standardov v vsakodnevno prakso.

IZZIVI NA POTI ZDRAVILA OD PRIHODA NA TRG DO VARNEGA IN UČINKOVITEGA ZDRAVLJENJA PACIENTA

CHALLENGES ON THE MEDICATION PATHWAY FROM MARKET LAUNCH TO THE SAFE AND EFFECTIVE PATIENT TREATMENT

AVTORJI / AUTHORS:
Asist. dr. Nanča Čebron Lipovec, mag. farm.
Doc. dr. Lea Knez, mag. farm.
Asist. Špela Žerovnik, mag. farm.
Asist. Ana Kodrič, mag. farm.
Asist. Janja Jazbar, mag. farm.
Asist. Urška Nabergoj Makovec, mag. farm.
Doc. dr. Nejc Horvat, mag. farm.
Izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
Prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za socialno farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mitja.kos@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Vsako zdravilo pridobi dovoljenje za promet na podlagi pozitivnega razmerja med koristmi in tveganji, ki izhaja iz kliničnih preskušanj. Vendar pa se s tem pot do učinkovitega in varnega zdravljenja pacienta šele prične. Po pridobitvi dovoljenja za promet se začne postopek umeščanja zdravila v zdravstveni sistem. Zdravilu določimo ceno, višino financiranja iz javnih sredstev in morebitne omejitve predpisovanja. Ko je zdravilo umeščeno in prisotno na slovenskem trgu, postane dostopno pacientom. Pogosto pa pacientom niso razumljiva navodila zdravljenja. Poleg tega pacienti še posebno pri kroničnih boleznih izkazujejo slabo sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Pojavljajo se lahko tudi druge težave, povezane z zdravili, kot npr. neželeni učinki ali predpisovanje zdravila ranljivim populacijam, npr. starostnikom. Težave na ravni pacienta naslavljajo in razrešujejo farmacevtske storitve, kot so pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled. Pot zdravila do učinkovitega in varnega zdravljenja je tako polna izzivov, tako na ravni sistema kot pacienta. Na te izzive je osredotočeno raziskovanje Katedre za socialno farmacijo.

KLJUČNE BESEDE:
dostop do zdravil, pismenost, pregled zdravil, socialna farmacija, sodelovanje, težave, povezane z zdravili, vrednotenje zdravstvenih tehnologij

ABSTRACT

Each medication receives marketing authorisation based on its proven safety and effectiveness in clinical trials. However, this is just the start of the path to the effective and safe patient treatment. After obtaining a marketing authorisation, the medication goes through the process of market uptake. The medication price is set, the reimbursement from public funds is determined and potential prescribing restrictions are specified. Once the medication is reimbursed and present on the Slovenian market, it becomes available to patients. However, the treatment instructions are often not understandable to patients. Particularly in chronic diseases, patients

show poor adherence in medication therapy. Other medication related problems can also occur, such as side-effects or medication prescribing to different vulnerable populations, e.g. the elderly. Patient-related challenges are addressed and resolved by various pharmacy services, such as medication review and pharmacotherapy review. The path to effective and safe treatment is fraught with challenges, both at the system and patient level. These challenges are the central focus of research in the Chair of Social Pharmacy at the Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana.

KEY WORDS:
social pharmacy, access to medicines, health technology assesement, drug related problems, literacy, adherence, medication review

1 UVOD

Pot zdravila od prihoda na trg do učinkovitega in varnega zdravljenja pacienta je polna izzivov, tako na ravni sistema kot na ravni pacienta. V članku predstavljamo izbrane vsebine na tej poti, ki so tudi del strokovnega in raziskovalnega dela Katedre za socialno farmacijo Fakultete za farmacijo (UL FFA). Za bolj slikovit prikaz vas bomo skoznje popeljali s prikazom primera pacientke.

Gospa Novak, 49 let, ima novo odkritega raka. Za tovrstno obliko raka se je v primerjavi s sedaj razpoložljivimi zdravljenji izkazalo kot bistveno bolj učinkovito zdravilo Novost, vendar še nima dovoljenja za promet. Za zdravilo Novost v Sloveniji ni aktivnih kliničnih raziskav, ki bi gospe omogočile zdravljenje z zdravilom, prav tako ni programov sočutne uporabe (*compassionate use*), s katerimi farmacevtsko podjetje omogoči zdravljenje z zdravilom že med postopkom pridobivanja dovoljenja za promet. Da bo gospa Novak prejela zdravilo, mora počakati, da pridobi dovoljenje za promet preko Evropske agencije za zdravila (EMA) oz. Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), da Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) z razvrstitvijo odobri kritje v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja in imetnik dovoljenja za promet zagotovi prisotnost na slovenskem trgu.

2 IZZIVI NA RAVNI SISTEMA

2.1 DOSTOP PACIENTOV DO ZDRAVIL

Dostop pacientov do zdravil (*patient access*) je opredeljen kot možnost, da pacienti v zdravstvenem sistemu določene države zdravilo lahko prejmejo (1). Po pridobitvi dovoljenja za promet je dostop do zdravila pogojen s postopki umeščanja zdravila v zdravstveni sistem, ki so pogojeni z mehanizmi upravljanja stroškov zdravil, npr. omejitvami predpisovanja, ki so ključni za ohranjanje vzdržnosti zdravstvenega sistema ob vse večjem številu vse dražjih zdravil.

V Sloveniji omogočamo dostop do večine sodobne farmakoterapije in s tem zagotavljamo razpoložljivost zdravila vsem pacientom, ki ga potrebujejo ob hkratni skrbi za vzdržnost sistema. Izzivi pa se pojavljajo v postopkih umeščanja zdravil, ki lahko dostop do teh zdravil zakasnijo oz. omejijo. Na Katedri smo vrednotili dostop pacientov do zdravil za zdravljenje redkih bolezni, zdravil za zdravljenje rakavih bolezni in novih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (1–3).

Delež zdravil za zdravljenje rakavih bolezni in novejših zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (tj. zaviralci DPP-4, analogi GLP-1, zaviralci SGLT 2, inzulin degludek), ki so dostopna slovenskim pacientom, je primerljiv deležu zdravil, dostopnih pacientom v Nemčiji in Veliki Britaniji. Slednji v evropskem prostoru zagotavljata najhitrejši in najširši dostop do teh zdravil vsem relevantnim pacientom (1, 3). Kljub temu pa je povprečen čas do dostopa do teh zdravil v Sloveniji daljši kot v Nemčiji, na kar močno vpliva drugačen postopek umeščanja zdravil. Nemčija zagotavlja dostop do teh zdravil takoj po registraciji, medtem ko slovenski pacienti dostopajo do zdravil za zdravljenje rakavih bolezni v povprečju 15 mesecev po registraciji (1, 4), do novih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni pa v povprečju slabi 2 leti po registraciji (3). Na področju dostopa do zdravil za zdravljenje redkih bolezni Slovenija prav tako zaostaja za Nemčijo, tako z vidika deleža dostopnih zdravil kot tudi z vidika povprečnega časa do dostopa. Ta znaša 3 mesece za Nemčijo in 15 mesecev za Slovenijo (1, 2). V Sloveniji skoraj vsa zdravila za zdravljenje redkih bolezni in rakavih bolezni financiramo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja (5). Kljub temu bi bil čas do dostopa do teh zdravil lahko tudi krajši. Za pacienta je namreč lahko ta čas izjemnega pomena za njegovo zdravje ali celo preživetje.

2.2 UMEŠČANJE ZDRAVIL

Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom mora imetnik dovoljenja za promet ZZZS predložiti vlogo za razvrstitev zdravila na listo. Vlogo pregleda Komisija za razvrščanje zdravil na listo, strokovno neodvisno posvetovalno telo ZZZS, in poda mnenje o razvrstitvi zdravila na listo ter predlaga morebitne omejitve predpisovanja. Temu sledijo pogajanja o ceni zdravila med ZZZS in imetnikom dovoljenja za promet. Pri razvrščanju zdravil na listo uporabljamo nabor meril, ki med drugim vključuje tudi relativno terapevtsko vrednost zdravila in stroškovno učinkovitost. Sistematični pregled z metaanalizo je najpogostejša metoda za vrednotenje relativne terapevtske vrednosti zdravil. Nekaj metaanaliz smo izvedli tudi na Katedri (6, 7). Prav tako smo z različnimi raziskavami vrednotili stroškovno učinkovitost novih zdravstvenih strategij, ki so v zadnjem desetletju korenito spremenile potek zdravljenja z zdravili (npr. novi peroralni antikoagulanti (8)). Pri razvrščanju zdravil na listo pa poleg teh meril uporabljamo še druge vidike, npr. etični vidik, pomembnost zdravila z vidika javnega zdravja, prioritete programov zdravstvenega varstva itd., kar je opredeljeno v Pravilniku o razvrščanju zdravil na listo (9). Trenutna uporaba meril ne omogoča nujno transparentnih in ponovljivih odločitev, kar lahko v prihodnje predstavlja izziv z vidika dostopa pacientov do zdravil (10). V raziskavi, v okviru katere smo vrednotili trenutni nabor meril za razvrščanje, so predstavniki ključnih deležnikov v zdravstvenem sistemu izpostavili, da bi bilo pri vrednotenju smiselno upoštevati širši nabor meril. Merila za vsa zdravila bi morala biti enaka, vendar bi jih bilo potrebno pri vrednotenju določenih zdravil, npr. zdravil za zdravljenje redkih bolezni, kvantitativno utežiti drugače kot v primeru drugih zdravil (10).

2.3 CENE ZDRAVIL IN DOPLAČILA

Upravljanje s cenami zdravil ima izjemen pomen pri ohranjanju vzdržnosti zdravstvenega sistema in omogoča umeščanje novih (inovativnih) zdravil v sistem, kar je še posebej pomembno zaradi vedno večjega števila dragih zdravil. Cene zdravil v Sloveniji in večini drugih evropskih držav določajo na podlagi sistema zunanje primerjave cen zdravil z upoštevanjem cen v referenčnih državah. Referenčne države za Slovenijo so Avstrija, Francija in Nemčija (11). Iz tega izhaja najvišja dovoljena cena, ki pa v večini primerov ne predstavlja dejanske cene, temveč le izhodišče za nadaljnje oblikovanje cene zdravila (11). Dogovorjeno ceno zdravila oblikujejo na podlagi dogovora med ZZZS in imetnikom dovoljenja za promet o neposrednem znižanju najvišje dovoljene cene. V sklopu pogajanj lahko določijo dodatne popuste na ceno zdravila, rabate in druge vrste dogovorov o znižanju cene zdravila (11, 12). Posledično dejanska cena zdravila ni javno objavljena, kar sicer vodi v netransparentnost cen zdravil, vendar pa pacientom omogoča dostop do zdravil, ki bi jih proizvajalci v nasprotnem primeru zaradi sistema zunanje primerjave cen najverjetneje umaknili s trga (11, 12). Netransparentnost cen zdravil ni težava le v Sloveniji, temveč tudi v drugih evropskih državah. Raziskav, ki poročajo o dejanskih cenah, je zelo malo, še manj pa je takih, ki vrednotijo razliko med javno objavljenimi in dejanskimi cenami zdravil. Večina evropskih držav sicer ima javno objavljene podatke o cenah zdravil, vendar so le-te nerealne zaradi velikega števila različnih zaupnih dogovorov o cenah, dejanske cene pa pogosto niso dostopne (13).

Slovenija je poleg ukrepov za neposredno zniževanje cen uvedla tudi druge sisteme za upravljanje stroškov za zdravila. V letu 2003 je uvedla sistem najvišjih priznanih vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila. Sistem najvišjih priznanih vrednosti so v letu 2013 razširili tudi na terapevtske skupine zdravil (12, 14). Oba sistema sta povezana z zmanjšanjem izdatkov za zdravila v slovenskem zdravstvenem sistemu (15, 16). Sistem medsebojno zamenljivih zdravil je v obdobju med januarjem 2012 in decembrom 2013 v povprečju prispeval k 45-odstotnem znižanju najvišjih priznanih vrednosti in 20-odstotnem znižanju izdatkov za zdravila, vključena v sistem medsebojno zamenljivih zdravil (5). Uvedba sistema terapevtskih skupin zdravil je bila povezana s takojšnjim prihrankom, in sicer s 45-odstotnim znižanjem izdatkov za zdravila za zniževanje holesterola, 25-odstotnim znižanjem izdatkov za zaviralce angiotenzin konvertaze (ACE) in 10-odstotnim znižanjem izdatkov za zaviralce protonske črpalke. Uvedba sistemov medsebojno zamenljivih zdravil in terapevtskih skupin zdravil torej prinaša finančne koristi, vendar lahko hkrati predstavlja breme za paciente. Večina pacientov je pripravljena doplačati zdravljenje z obstoječim zdravilom; za to so pripravljeni prispevati povprečno okrog 10 EUR za trimesečno zdravljenje (17). Trenutno je v Sloveniji implementiranih 15 terapevtskih skupin zdravil (18), ob čemer se lahko vprašamo, kaj bi tak izdatek pomenil za paciente, ki hkrati jemljejo več zdravil iz različnih terapevtskih skupin zdravil, in kako bi to vplivalo npr. na njihovo sodelovanje. Vendar pa podatki pri pacientih s hipertenzijo kažejo, da uvedba terapevtskih skupin zdravil ne vodi v slabši nadzor bolezni, temveč je celo povezana z boljšim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili (19).

3 IZZIVI NA RAVNI PACIENTA

Gospa Novak po več kot letu dni od začetka postopka za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in po dodatnem letu od pridobitve dovoljenja za promet in njegove razvrstitve v Sloveniji prejme zdravilo Novost in prične z zdravljenjem. Njeno stanje se kmalu izboljša in je ponovno delovno aktivna. Gospa potoži zaradi vsakodnevnega odvajanja tekočega blata, ki jo ovira v službenem času. Zato včasih izpusti odmerek zdravila. Gospe so ob uvedbi zdravljenja sicer svetovali, kako naj ukrepa ob pojavu teh neželenih učinkov, vendar si gospa v množici novih informacij tega ni zapomnila oz. ukrepov ni razumela.

3.1 ZDRAVSTVENA PISMENOST

Zdravilo je lahko prestalo vse izzive na ravni sistema, je umeščeno in s tem pacientu dostopno, vendar se bo polni učinek zdravljenja izrazil le, če bo pacient ustrezno jemal zdravilo. Zdravstvene informacije, povezane z zdravjem in zdravili, so danes sicer enostavno dostopne širši množici ljudi, a so pogosto zastavljene preveč zahtevno, zaradi česar so splošni populaciji mnogokrat nerazumljive, hkrati pa ljudje pogosto nimajo ustrezne podlage za njihovo kritično presojo (20). Zdravstveni delavci se tako vsakodnevno srečujejo s situacijami, ko ljudje ne razumejo navodil, posredovanih s strani zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, kar lahko vodi v neustrezno sodelovanje pri zdravljenju in druge možne zaplete (21). V takih okoliščinah postaja vse pomembnejši koncept zdravstvene pismenosti. Obstaja več definicij zdravstvene pismenosti, vendar nobena ni splošno sprejeta. Vsem definicijam je skupno to, da zdravstveno pismenost obravnavajo kot več med seboj povezanih sposobnosti, ki jih posameznik potrebuje in uporablja v zdravstvenem sistemu z namenom, da sprejema pravilne in koristne odločitve, povezane s svojim zdravjem. Zdravstveno manj pismeni pacienti pogosto izkazujejo manjše znanje o boleznih in terapiji, bolj tvegan življenjski slog, slabše sodelovanje v preventivnih aktivnostih (npr. presejalni programi, cepljenja), kasnejši vstop v proces zdravstvene oskrbe ter slabše sodelovanje pri zdravljenju (22). To se odraža v slabšem zdravstvenem stanju, številčnejših in daljših hospitalizacijah ter povečani umrljivosti kot tudi višjih stroških zdravljenja (22).

Merjenje zdravstvene pismenosti pomaga pri razvoju in zagotavljanju storitev, ki so dostopne in prilagojene predvsem osebam z nizko zdravstveno pismenostjo. Zato so se raziskovalci usmerili tudi v iskanje primernega instrumenta za njeno merjenje. Na Katedri smo razvili vprašalnik, ki preverja funkcionalno zdravstveno pismenost, povezano z zdravili, v Sloveniji in ga uporabili pri slovenski odrasli populaciji. Slednja je izkazovala visok nivo funkcionalne zdravstvene pismenosti, pri čemer so imeli pacienti največ težav z razumevanjem informacij v daljših besedilih, ki so zahtevala računske spretnosti. Posebej ranljiva skupina s tega vidika so bili starejši z nižjim dohodkom in slabšim zdravstvenim stanjem (23), kar moramo nujno upoštevati pri načrtovanju in izvajanju farmacevtskih storitev.

3.2 SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Zdravstvena pismenost je zgolj eden od razlogov za slabše sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili. Posebno pri kroničnih boleznih, ki običajno zahtevajo dolgotrajno jemanje zdravil, se polni učinek zdravljenja pogosto ne izrazi, saj približno polovica pacientov svojih zdravil ne jemlje skladno s predhodnim dogovorom z zdravstvenimi delavci (24, 25). Raziskave, opravljene na Katedri, kažejo, da pri terapiji dobro sodeluje le polovica pacientov, ki imajo bodisi hipertenzijo (19), astmo in kronično obstruktivno pljučno bolezen (26, 27), ter pacientov, ki so jim uvedli zdravljenje z antilipemiki (28). Sodelovanje se pričakovano še poslabša pri bolnikih s polifarmakoterapijo; pri slednjem dobro sodeluje zgolj tretjina pacientov (29).

Ugotavljanje sodelovanja pri pacientih predstavlja precejšnji izziv. Neposredne metode, kot je merjenje plazemskih koncentracij, so objektivne in praviloma dajejo točnejše rezultate, vendar pa so povezane z visokimi stroški, zahtevne za izvedbo ter obremenjujoče za paciente. Zato pogosteje uporabljamo posredne metode, kot je ocenjevanje kliničnega odziva, štetje tablet ali uporaba vprašalnikov (24). Slednji predstavljajo dober način za vrednotenje sodelovanja tako v raziskavah kot tudi v praksi, vendar pa so zanesljivi in veljavni le, če so ustrezno validirani. V raziskavi Katedre smo pri pacientih z astmo potrdili kriterijsko veljavnost enega najpogosteje uporabljenih vprašalnikov za vrednotenje sodelovanja, *Morisky Medication Adherence Scale* z 8 postavkami, in ga s tem potrdili kot ustreznega za uporabo v klinični praksi (26).

Pacienti z dobrim sodelovanjem imajo skoraj dvakrat večje obete za urejeno astmo v primerjavi s pacienti s srednjo stopnjo sodelovanja, ti pa skoraj dvakrat večje obete za urejeno astmo kot pacienti s slabo stopnjo sodelovanja (26). Zagotavljanje ustreznega sodelovanja pri zdravljenju

pri pacientih je zato ključni vidik za doseganje optimalnih zdravstvenih izidov. V ta namen sta pomembna načrtovanje in izvajanje učinkovitih intervencij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju, npr. tehnične intervencije z namenom poenostavitve režima odmerjanja zdravil ali opominjanja pacientov. Kot najučinkovitejše veljajo kompleksne intervencije, ki združujejo več različnih strategij. Za doseganje čim večje uspešnosti intervencij je ključnega pomena ustrezna prepoznava nesodelovanja in njegovih vzrokov ter prilagajanje intervencij individualnim pacientom (30), k čemur lahko pomembno prispevamo tudi farmacevti s storitvami lekarniške dejavnosti.

3.3 TVEGANJE ZA NEŽELENE DOGODKE

Tveganje za neželene dogodke je potrebno oceniti pri posameznem pacientu. Randomizirane kontrolirane klinične raziskave ostajajo standard pri dokazovanju učinkovitosti in varnosti zdravil, vendar ne odražajo nujno učinkovitosti in varnosti v širši populaciji. Omejene so npr. na skrbno izbrane populacije pacientov, poleg tega klinične raziskave tudi ne vključujejo številnih ranljivih populacij, npr. otrok in starostnikov. Posebej starostniki so trenutno zelo izpostavljena populacija, ki se sooča s številnimi farmakoterapijskimi izzivi, od potencialno neprimernega predpisovanja (31), antiholinergičnega in sedativnega bremena (32) do potencialnih interakcij med zdravili (33). Te izzive smo zaznali tudi na populaciji slovenskih starostnikov (31, 33). Vsak deseti Slovenec in vsak četrti starostnik je izpostavljen klinično pomembnim potencialnim interakcijam med zdravili. Če privzamemo konzervativno oceno iz literature, da se približno 1 % potencialnih interakcij klinično izrazi, potem približno 1800 Slovencev letno doživi neželeni dogodek zaradi interakcije med zdravili (33). Informacije o ranljivih populacijah torej lahko pridobimo s pomočjo opazovalnih farmakoepidemioloških raziskav na velikih populacijah oseb in s tem pomembno prispevamo k celoviti sliki o uporabi ter želenih in neželenih učinkih zdravil v realnem okolju (34). T. i. *real world data* predstavljajo bogato zbirko podatkov, ki lahko v prihodnosti pomembno doprinese k optimizaciji farmakoterapije v korist pacientov in zdravstvenega sistema. Z razvojem tehnologije in velikih baz podatkov nam farmakoepidemiologija danes omogoča raziskave zelo velikih populacij, tudi več milijonov oseb, in s tem na primer boljše razumevanje neželenih učinkov in proučevanje zelo redkih neželenih učinkov. Raziskujemo lahko tudi dolga časovna obdobja, na primer učinke zdravil po več letih ali celo desetletjih uporabe. Na Katedri med drugim raziskujemo dolgoročne srčno-žilne in mikrovaskularne učinke novejših zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

4 STORITVE, KI IZBRANE IZZIVE NASLAVLJAJO

Farmacevt gospe Novak ponovno obrazloži ukrepe ob pojavu driske, po čemer neželeni učinki izzvenijo in je ne ovirajo več. Gospa prične zdravilo Novost tudi redno jemati. Gospa čez nekaj tednov zboli za pljučnico, zaradi katere je hospitalizirana. Za zdravljenje ji uvedejo nova zdravila, v laboratorijskih izvidih opazijo tudi slabšanje ledvične funkcije. Klinični farmacevt zato opravi farmakoterapijski pregled. Ob odpustu iz bolnišnice ima predpisanih več novih zdravil, pretekla pa v spremenjenih odmerkih, zato ji klinični farmacevt uskladi terapijo in obrazloži spremembe.

4.1 PREGLED ZDRAVIL

Storitve, osnovane na pregledu zdravil (*medication review*), v zadnjih desetletjih predstavljajo osrednjo vlogo farmacevta pri zdravljenju z zdravili in skrbi za pacienta (35, 36). Uspešna implementacija in zagotavljanje učinkovitosti ter kakovosti vpeljanih storitev sta neločljivo povezana z ustrezno raziskovalno podporo, ki ovrednoti zdravstvene izide in mnenja vseh deležnikov (37, 38). V mednarodnem prostoru zasledimo različno oblikovane storitve na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti. Kažejo se pozitivni vplivi na sodelovanje pacientov pri zdravljenju z zdravili, na identifikacijo in reševanje težav, povezanih z zdravili, ter na ekonomske izide. Obenem pa še ni jasnih dokazov o vplivu na število zapletov, hospitalizacij in smrtnosti (39, 40). Standarde in dobre prakse storitev oblikujejo tudi v okviru mednarodnih raziskovalnih in strokovnih združenj (PCNE, ESCP), v katerih Katedra aktivno sodeluje ter skuša uspešne zglede prenašati v domači prostor. V Sloveniji izvajamo številne dejavnosti z elementi pregleda zdravil, v zakonodaji pa imamo definirani dve storitvi – pregled uporabe zdravil in farmakoterapijski pregled, ki ga financira ZZZS. V prepletu s prakso sta bili storitvi predmet različnih raziskav. Raziskava koristi pregleda uporabe zdravil je pokazala izboljšanje sodelovanja pri slabo sodelujočih pacientih, manjšo zaskrbljenost in visoko število rešenih dejanskih težav, povezanih z zdravili. V nadaljevanju je potreben bolj ciljan pristop na specifične skupine s prepoznanimi izzivi v sodelovanju, saj je trenutno delež vključenih pacientov s slabim sodelovanjem nizek (17 %) (29).

Koristi farmakoterapijskega pregleda se odražajo predvsem v zmanjšanju števila predpisanih zdravil, manjšem tveganju za interakcije med zdravili in finančnih prihrankih. Tako sodelovanje kot priporočila farmacevta svetovalca pri zdravljenju so med družinskimi zdravniki dobro sprejeta (41, 42). Na podlagi zbranih dokazov ugotavljamo, da storitvi predstavljata pomembno orodje pri zagotavljanju učinkovite in varne uporabe zdravil, obenem pa se srečujeta tudi z različnimi izzivi, ki kličejo po nadaljnji, z dokazi podprti nadgradnji.

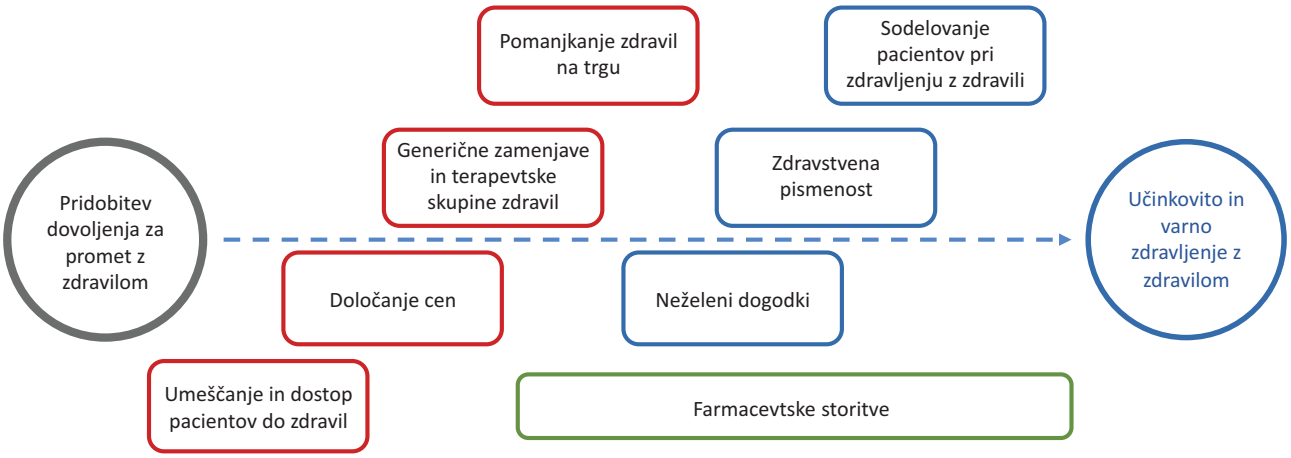
4.2 BREZŠIVNA SKRB

Prehodi med ravnmi zdravstvenega sistema predstavljajo še posebno občutljivo točko pri zagotavljanju učinkovitega in varnega zdravljenja. Kontinuirano zagotavljanje varne in kakovostne oskrbe pacienta na teh prehodih oz. brezšivna skrb (*seamless care*) je proces, ki pridobiva pomen tudi na področju farmacevtske obravnave. Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili ima pozitiven vpliv na zmanjševanje neželenih dogodkov, povezanih z zdravili, ter zmanjšuje napake pri zdravljenju z zdravili, dolgoročnejši učinki pa so, verjetno zaradi številnih drugih dejavnikov v tem procesu, težje sledljivi (43). Prav tako iz trenutno razpoložljivih podatkov še ni jasno, katere intervencije v sklopu brezšivne skrbi pri zdravljenju z zdravili so najbolj učinkovite. Najverjetneje je tudi pri brezšivni skrbi, podobno kot pri izboljšanju sodelovanja pri zdravljenju, najučinkovitejša celostna oskrba, sodelovanje različnih zdravstvenih delavcev in naslavljanje individualnih potreb pacienta (43). V slovenski zdravstveni sistem smo brezšivno skrb pri zdravljenju z zdravili sistemsko uvedli z Zakonom o lekarniški dejavnosti v letu 2016, opredeljeni pa so bili tudi vsebinski vidiki izvajanja brezšivne skrbi v bolnišnici, ki bodo stopili v veljavo leta 2023 (44).

4.3 SPREMLJANJE IN VREDNOTENJE TEŽAV, POVEZANIH Z ZDRAVILI

V zadnjih dveh desetletjih so procesi identifikacije, preprečevanja, reševanja in dokumentacije težav, povezanih z zdravili, postali središče farmacevtskih intervencij. Dokumentacija in klasifikacija težav, povezanih z zdravili, izkazujeta številne prednosti. Povečata znanje o naravi in pogostosti težav, povezanih z zdravili. S primerno povratno informacijo farmacevtom, zdravnikom in pacientom podpirata razvoj svetovalnih spretnosti in izboljšata racionalno uporabo zdravil (45). Dokumentacija in klasifikacija prav tako spodbujata razvoj lekarniške dejavnosti in sta pomembni pri raziskavah farmacevtske skrbi (46). Dokumentacija je tudi predpogoj dokazovanja koristi storitev farmacevtske skrbi (45).

Razvili so več klasifikacij težav, povezanih z zdravili, npr. PI-DOC, sistem Westerlund, Granada, DOCUMENT in klasifikacija PCNE. V Sloveniji ni bilo standardiziranega klasifikacijskega sistema, ki bi ga uporabljali v lekarniški praksi. Zato smo na Katedri s pomočjo kolegov iz prakse razvili in validirali klasifikacijo težav, povezanih z zdravili, ki je bila osnovana na klasifikaciji PCNE (47). Z nadgradnjami klasifikacije PCNE se je povečala tudi sprejemljivost klasifikacije med slovenskimi lekarniškimi farmacevti. Razvita klasifikacija se sedaj standardno uporablja za dokumentacijo intervencij, ki jih izvedejo slovenski lekarniški farmacevti.



Slika 1: Pot zdravila.
Figure 1: Medication pathway.

5 POGLED V PRIHODNOST

Na poti do učinkovitega in varnega zdravljenja se srečujemo z mnogimi izzivi, ki se bodo v prihodnosti še krepili. Na vrata zdravstvenih sistemov že trkajo nove tehnologije zdravljenja, od npr imunoonkoloških zdravil, ki predstavljajo izziv z vidika njihovega financiranja, do novih tehnologij, ki vključujejo gensko zdravljenje. Ker zdravstveni sistemi ne bodo sposobni umeščanja vseh novosti, bo še toliko bolj pomemben pristop ustreznega vrednotenja zdravstvenih tehnologij. Pri tem bodo postali še bolj pomembni tudi izsledki raziskav na podlagi podatkov iz realne prakse (*real world data*). S prihodom novih tehnologij se bodo pojavljali tudi novi, drugačni izzivi na ravni pacienta. Farmacevti jih bomo morali naslavljati z razvojem racionalnih, učinkovitih in ciljno oblikovanih storitev.

6 ZAHVALA

Najlepša hvala magistram farmacije, s katerimi sodelujemo in oblikujemo z dokazi podprto lekarniško dejavnost, še posebno pa mentoricam praktičnega usposabljanja študentov farmacije. Hvala tudi partnerjem na LZS, JAZMP, ZZZS in NIJZ ter predstavnikom farmacevtske industrije, s katerimi smo oblikovali številna projektna sodelovanja na temo farmakoekonomike, farmakoepidemiologije, regulative, dostopa pacientov do zdravil in vrednotenja njihovih zdravstvenih izidov v klinični praksi.

7 LITERATURA

1. *Deticek A. Umeščanje in dostop pacientov do inovativnih zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji: doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2019.*
2. *Deticek A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. Value Health. 2018 May;21(5):553-60.*
3. *Mardetko N, Locatelli I, Janez A, Kos M. Patient access to novel antidiabetic agents in European countries. Int J Clin Pharm. 2019. [cited 2020 January 28]. Available from: https://doi.org/10.1007/s11096-019-00945-w*
4. *Janzic U, Knez L, Janzic A, Cufer T. Time to access to novel anticancer drugs and the correlation with ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale in Slovenia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Dec;19(6):717-23.*
5. *Deticek A, Cacilo T, Janzic A, Locatelli I, Kos M. Razpoložljivost zdravil za zdravljenje redkih bolezni v Sloveniji. Farm Vestn. 2016;67:200-12.*
6. *Petrovic M, Locatelli I. Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naive patients: a network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2020 Jan;9(1):7-22.*
7. *Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. J Affect Disord. 2015 Jun 1;178:149-59.*
8. *Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. Pharmacoeconomics. 2015 Apr;33(4):395-408.*
9. *Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Uradni list Republike Slovenije, št. 35/13 [cited 2020 January 28]. Available from: http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV11493*
10. *Deticek A, Janzic A, Locatelli I, Kos M. Decision-making criteria for medicine reimbursement in Slovenia: an expert panel discussion. BMC Health Serv Res. 2018 Jun 27;18(1):496.*
11. *Mardetko N, Kos M. Sistem zunanje primerjave cen zdravil z vidika Slovenije. Farm Vestn. 2015;66:231-8.*
12. *Kos M. Elementi upravljanja s stroški zdravil v Sloveniji. Farm Vestn. 2015;66:239-44.*
13. *Mardetko N, Kos M, Vogler S. Review of studies reporting actual prices for medicines. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Apr;19(2):159-79.*
14. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Najvišje priznane vrednosti za medsebojno zamenljiva zdravila in terapevtske skupine zdravil [cited 2020 January 28]. Available from: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_posebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/najvisje_priznane_vredn_za_meds_zam_zdr_in_terap_skup_zdravil/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08_f1MTAwcHcOAtGWAsYGXmX5BtqMiAP9KFeU!/*
15. *Mardetko N, Kos M. Influence of generic reference pricing on medicine cost in Slovenia: a retrospective study. Croat Med J. 2018 Apr 30;59(2):79-89.*
16. *Mardetko N, Kos M. Introduction of therapeutic reference pricing in Slovenia and its economic consequences. Eur J Health Econ. 2018 May;19(4):571-84.*
17. *Mardetko N, Kos M. Patients' knowledge and attitude towards therapeutic reference pricing system in Slovenia. Int J Clin Pharm. 2016 Oct;38(5):1301-10.*
18. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Najvišje priznane vrednosti za terapevtske skupine zdravil [cited 2020 January 28]. Available from: https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/terapevstke_skupine/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfljo8ziTQxdPd2N_Q08LSzdDAwcDcl8QtwCLI0M3I30C7IdFQF8tBh_/*
19. *Kodrič A, Locatelli I, Kos M. Raziskava vpliva sprememb terapije na urejenost krvnega tlaka pri pacientih s hipertenzijo [Unpublished]. 2019.*
20. *Ngoh LN. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. [Review]. 2009 Sep-Oct;49(5):e132-46; quiz e47-9.*

21. Babnik K, Kolnik TŠ, Bratuž A. Zdravstvena pismenost: stanje koncepta in nadaljnji razvoj z vključevanjem zdravstvene nege. Obzornik zdravstvene nege. 2013;47(1):62-73.
22. The U.S. Department of Health & Human Services – Office of Disease Prevention and Health Promotion. Quick Guide to Health Literacy [cited 2020 January 28]. Available from: www.health.gov/communication/literacy/quickguide/Quickguide .pdf
23. Horvat N, Vidic L, Vidmar Š, Kos M. Zdravstvena pismenost in zdravstvena pismenost, povezana z zdravili. Farm Vestn. 2018;69(3):195-210.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
25. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
26. Janezic A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. PLoS One. 2017;12(11):e0187835.
27. Horvat N, Locatelli I, Kos M, Janezic A. Medication adherence and health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Acta Pharm. 2018 Mar 1;68(1):117-25.
28. Detiček A. Medication persistence with lipid-lowering treatment in Slovenia. Abstracts PCNE working conference. Int J Clin Pharm. 2017;39:601-26.
29. Nabergoj Makovec U, Kos M. Z dokazi podprta storitev pregled uporabe zdravil v Sloveniji. Farm Vest. 2019;70(4):311-7.
30. Janežič A, Kos M. Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Farm Vestn. 2015;66:378-86.
31. Jazbar J, Locatelli I, Kos M. Obseg in značilnosti neprimernega predpisovanja zdravil za starostnike v Sloveniji. Farm Vestn. 2017;68(2):145-52.
32. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, Henman MC, Kenny RA, Kos M. Sedative load and frailty among community-dwelling population aged >/=65 years. J Am Med Dir Assoc. 2015 Apr;16(4):282-9.
33. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. Res Social Adm Pharm. 2018 Jun;14(6):572-80.
34. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Pharmacoepidemiology, 6th Edition. Wiley-Blackwell. 2019.
35. Kos M. Farmacevtske kognitivne storitve, osnovane na pregledu zdravil. Farm Vestn. 2013;64:151-5.
36. Imfeld-Isenegger TL, Soares IB, Makovec UN, Horvat N, Kos M, van Mil F, et al. Community pharmacist-led medication review procedures across Europe: Characterization, implementation and remuneration. Res Social Adm Pharm. 2019 Nov 7.
37. Nabergoj Makovec U, Kos, M. Vloga implementacijskih raziskav pri uvajanju kognitivnih storitev v lekarniško dejavnost. Farm Vestn. 2015;66(5):387-91.
38. Pisk NM, B.; Nabergoj Makovec, U.; Kos, M. Uvajanje storitve pregled uporabe zdravil v Sloveniji. Farm Vestn. 2018;69:44-8.
39. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD008986.
40. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jan;77(1):102-15.
41. Nabergoj Makovec U, Tomšič T, Kos M, Stegne Ignjatovič T, Poplas Susič A. General practitioners' views on implementation of Pharmacotherapy Review in Community Health Centre Ljubljana, Slovenia [Conference Poster]. 35. ESCP Simpozij klinične farmacije, Ljubljana 2019.
42. Kovačič A. Farmakoterapijski pregled in ambulante farmacevta svetovalca v Sloveniiji. Farm Vestn. 2018;69:39-43.
43. Cebron Lipovec N, Zerovnik S, Kos M. Pharmacy-supported interventions at transitions of care: an umbrella review. Int J Clin Pharm. 2019;41(4):831-52.
44. Zerovnik S. CLN, Locatelli I., Kos M. Brezšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji. Farm Vestn. 2018;69(3):211-8.
45. Westerlund T, Almarsdottir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. Int J Pharm Pract. 1999(7):40-50.
46. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. [Review]. 2004 May;38(5):859-67.
47. Horvat N, Kos M. Development and validation of the Slovenian drug-related problem classification system based on the PCNE classification V 6.2. Int J Clin Pharm. [Validation Study]. 2016 Aug;38(4):950-9.

TAJNIŠTVO FAKULTETE ZA FARMACIJO

Člani Tajništva (od leve proti desni): Polonca Škulj, Zdenka Gantar, Aleš Kolenko, Urban Jernejčič, Darja Šviga, Marta Pogačar, Boris Terobšič, Bernarda Žagar, Mateja Terčič, Tomaž Kuštrin, Katja Višnjevec Vahčič (tajnik), Borut Toth, Judita Merjasec, Milenka Sojer, Lidija Mataija, Nataša Juvan, Tanja Kadunc, Dušan Videmšek, Darko Šaša, Sebina Mujagić.

Tajništvo fakultete je organizacijska enota, ki skrbi za organizacijska, pravna, upravna vprašanja in postopke, za opravljanje strokovno-administrativnih del s finančnega, računovodskega, kadrovskega, študijskega in raziskovalnega področja, za področje informatike, knjižnico ter za vzdrževanje nepremičnin, okolice in opreme pri izvajanju nacionalnega programa visokega šolstva in nacionalnega programa znanstveno-raziskovalne dejavnosti.
Tajništvo fakultete opravlja tudi upravno-administrativne in finančno gospodarske naloge v zvezi z izvajanjem tržne dejavnosti fakultete. Delavci Tajništva fakultete pripravljajo strokovne podlage s svojega delovnega področja za odločitve vodstva in organov fakultete.
Tajništvo vodi tajnik fakultete, v to organizacijsko enoto pa sodi tudi učitelj športne vzgoje.

INŠTITUT ZA FARMACIJO

Člani Inštituta za farmacijo (od leve proti desni): asist. Nina Žigart, izr. prof. dr. Anamarija Zega (vodja infrastrukturnega centra za analizo zdravil), Maša Vidmar Golja, izr. prof. dr. Rok Dreu (predstojnik), asist. Helena Vrbanac, prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan (dekanja in vodja infrastrukturnega centra EATRIS-TRI.si), Klemen Kreft, asist. dr. Tanja Gmeiner, asist. Rebeka Jereb, Maja Frelih. Manjkajo: Ema Valentina Brovč, asist. Katja Glinšek, asist. Lidija Kovač.

Inštitut za farmacijo je povezovalna organizacijska enota Fakultete za farmacijo, ki spremlja trende raziskav na širšem farmacevtskem in biomedicinskem področju, daje predloge in usmeritve raziskovalnim skupinam, izvaja temeljne znanstveno-raziskovalne, razvojno-aplikativne ter strokovne projekte in naloge za tekoče potrebe fakultete in stroke. Inštitut deluje kot projektna ali timska povezava raziskovalcev in tehničnih sodelavcev različnih kateder ali s svojimi zaposlenimi sodelavci.

INFRATRASTRUKTURNA PODPORA RAZISKAVAM IN POVEZOVANJE EKSPERTIZ KATEDER FAKULTETE ZA FARMACIJO

INFRASTRUCTURAL SUPPORT TO RESEARCH AND LINKING OF FACULTY OF PHARMACY CHAIRS' EXPERTISES

AVTORJA / AUTHORS:
Izr. prof. dr. Rok Dreu, mag. farm.
Prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Inštitut za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: rok.dreu@ffa.uni-lj.si

1 ZAČETKI

Inštitut za farmacijo je mlajša organizacijska enota Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA). Njegovi začetki segajo v leto 2002, ko se je na njem kot prva zaposlila raziskovalka, takrat doc. dr. Irena Mlinarič-Raščan. Osnovno poslanstvo Inštituta za farmacijo je doprinos k znanstveni, tehnološki in gospodarski prepoznavnosti UL FFA. Postavljen je bil kot sestavni del sodobnega modela visokega šolstva, ki ga razvija in goji Univerza v Ljubljani in ga oblikujejo izobraževalni, raziskovalni in razvojno-inovacijski steber. Cilj Inštituta je integracija raziskav na fakulteti v smislu povezovanja raziskovalcev v večje tematske sklope, ki bodo primerni za povezovanja doma in v mednarodnem prostoru, v mreže odličnosti in integrirane projekte Evropske unije. Leta 2005 je bilo na Inštitutu polno zaposlenih pet raziskovalcev. Število se veča, saj se s sklepom senata v juniju 2011 na Inštitutu lahko zaposlujejo raziskovalci in pedagogi vseh habilitacijskih področij.
Inštitut za farmacijo vodi predstojnik, ki ga imenuje dekan fakultete. V okviru inštituta delujeta še infrastrukturna centra EATRIS-TRI.si in Center za analizo zdravil, ki ju vodita prof. dr. Irena Mlinarič-Raščan in izr. prof. dr. Anamarija Zega. Oba infrastrukturna centra podpirata raziskovalno delo UL FFA z večjo raziskovalno opremo, ki jo upravljajo v okviru teh centrov.

2 DELO INŠTITUTA ZA FARMACIJO DANES

Inštitut za farmacijo kot povezovalna organizacijska enota kateder UL FFA danes izvaja znanstveno-raziskovalne, razvojno-aplikativne, izobraževalne in strokovne projekte ter mednarodne aktivnosti, ki presegajo ekspertize posameznih kateder.

2.1 MEDNARODNA IZOBRAŽEVALNA DEJAVNOST INŠTITUTA NA PODIPLOMSKI RAVNI

Delovanje Inštituta ni omejeno zgolj na raziskovalno delo. V okviru Inštituta potekata vsako drugo leto dva mednarodna izobraževalna modula. Že od leta 2008 Inštitut organizira in izvaja Evropsko podiplomsko izobraževanje iz radiofarmacije (PERC), Modul 1, kot del evropske sheme podiplomskega izobraževanja, in sicer je to prvi od treh teoretičnih sklopov, potrebnih za pridobitev evropske specializacije iz radiofarmacije. Izobraževanje izvedemo v sodelovanju z ugledno švicarsko univerzo ETH iz Züricha in Kliniko za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Za izvedbo predavanj so zadolženi pedagogi praktično vseh kateder UL FFA, raziskovalci Inštituta pa poskrbijo tudi za organizacijo in obštudijske aktivnosti.

Analogno povezuje Inštitut pedagoške delavce fakultete v primeru organizacije podiplomskega izobraževanja »*Non-clinical, pharmaceutical and early clinical development*«, ki ga UL FFA v sodelovanju s Semmelweis University v Budimpešti od leta 2014 izvaja v okviru »*Cooperative European Medicines Development Course* – CEMDC«. Slednji je del akreditiranega multicentričnega programa za razvoj zdravil: »*PharmaTrain – Mastering Medicines Development*«.

2.2 RAZISKOVALNA DEJAVNOST

Danes je Inštitut aktiven na področju raziskovalno-razvojnega dela, ki hkrati predstavlja razvoj kadrov v sodelovanju z gospodarskimi družbami. Pri tem povezujemo ekspertizo, kadre in opremo več kateder. V sodelovanju z v projektu soudeleženimi gospodarskimi družbami mladim raziskovalcem omogočamo, da se v okviru doktorskega ali specialističnega podiplomskega izobraževanja vključijo v aplikativne projekte na področju razvoja novih farmacevtskih izdelkov, analiznih metod, vrednotenja (geno)toksičnosti učinkovin in drugo. Namen tovrstnega sodelovanja je utrjevanje in poglabljanje povezovanja akademske in gospodarske sfere. Gospodarske družbe imajo možnost, da se mladi strokovnjaki, sicer sodelavci Inštituta, v času izobraževanja poglobljeno in usmerjeno posvečajo aktualnim izzivom iz njihovega podjetja.

Infrastrukturni center EATRIS-TRI.si

UL FFA je na podlagi sklepa Znanstvenega sveta ARRS (17. 9. 2013) o financiranju raziskovalne infrastrukture ustanovila infrastrukturni center EATRIS-TRI.si, ki ima hkrati status nacionalnega vozlišča EATRIS.ERIC ter je vključen v univerzitetno mrežo infrastrukturnih centrov (MRIC UL). EATRIS.ERIC predstavlja veliko evropsko raziskovalno infrastrukturo na področju translacijskih raziskav. Koncept EATRIS je zasnovan s

Slika 1: *Evropsko podiplomsko izobraževanje iz radiofarmacije, Modul 1: Farmacija (2015).*
Figure 1: *Postgraduate European Radiopharmacy Course, Modul 1: Pharmacy (2015).*

strateškim ciljem vzpostaviti infrastrukturo, ki bo omogočila hitrejši in učinkovitejši prenos spoznanj iz bazičnih raziskovalnih laboratorijev do novih farmacevtskih izdelkov in pripomočkov za namen preventive, diagnostike in zdravljenja ter prenos novih spoznanj iz razvoja in zapletenih kliničnih primerov v laboratorije za bazične raziskave.

EATRIS-TRI.si je skupaj s članicami konzorcija pridobil infrastrukturni projekt »Razvoj raziskovalne infrastrukture za mednarodno konkurenčnost slovenskega RRI prostora – RI-SI-EATRIS-TRI.si«. S tem bo lahko učinkovito izpolnjeval svoje poslanstvo zagotavljanja velike raziskovalne opreme na področju bazičnih in aplikativno usmerjenih biomedicinskih raziskav.

Center za analizo zdravil

Infrastrukturni center za analizo zdravil deluje v sklopu Mreže raziskovalnih infrastrukturnih centrov Univerze v Ljubljani (MRIC UL) in je namenjen raziskovalni in pedagoški podpori na področju farmacije. Infrastrukturni center nudi ekspertno in instrumentalno podporo raziskovalnim programom in raziskovalnim skupinam na UL FFA kot tudi drugim raziskovalnim ter izobraževalnim ustanovam. V okviru centra sta združeni ekspertiza in zahtevna raziskovalna oprema, ki omogočata fizikalno-kemijsko analizo na vseh nivojih razvoja in spremljanja zdravila. Center nudi analizno podporo pri razvoju zdravil, pri identifikaciji in določanju fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovin, pomožnih snovi in nečistot. V okviru centra potekajo razvoj, validacija in verifikacija analiznih metod, analitika učinkovin in metabolitov v bioloških sistemih ter analitika rastlinskih drog in njihovih pripravkov. Na UL FFA se zavedamo pomembnosti konstantnega vlaganja v veliko raziskovalno opremo, pri čemer se prijavljamo na nacionalne razpise ARRS za sofinanciranje velike opreme. S tovrstnimi vlaganji nadomeščamo iztrošeno opremo in z novo opremo hkrati povečujemo konkurenčnost na področju pedagoškega in raziskovalnega dela UL FFA. Da bi povečali učinkovitost

Slika 2: Načrtovani infrastrukturni centri so v projektu novogradnje fakultete ena izmed ključnih vsebinskih nadgradenj trenutnih fakultetnih prostorov.
Figure 2: Infrastructure centers are within the planned new faculty building project a key added value upgrade of current faculty premises.

rabe specifične velike raziskovalne opreme, smo v okviru Inštituta za farmacijo zaposlili prvo operaterko te velike opreme.

3 POGLED IN CILJI V PRIHODNOSTI

Inštitut z izjemo dveh majhnih laboratorijev v trenutnih razmerah deluje kot zelo okrnjena organizacijska enota. Zato na UL FFA v kratkoročnem obdobju načrtujemo ureditev novega centralnega celičnega laboratorija, ki bo ustrezal normativom in standardom za zagotavljanje zahtevnih pogojev dela s celičnimi kulturami ter še preureditev prostorov na lokaciji Aškerčeva 9 za veliko opremo, ki jo UL FFA kupuje v okviru obeh infrastrukturnih centrov, tudi ob soudeležbi Agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije. Predvsem pa je srednjeročna vizija prostorskega in vsebinskega razvoja Inštituta v okviru UL FFA usmerjena v projekt novogradnje Brdo. UL FFA je v okviru definiranja uporabniških zahtev za izvedbo javnega urbanističnega arhitekturnega natečaja za novogradnjo fakultete za farmacijo opredelila infrastrukturne centre v ločeni entiteti stavbe (slika 2), ki omogoča samostojen režim dela in pri tem upošteva specifične pogoje obratovanja laboratorijev. V okviru infrastrukturnih centrov smo tako predvideli laboratorije translacijskih raziskav, laboratorije za molekularno diagnostiko, laboratorije za analizo zdravil, razvoj prototipa zdravila, klinične raziskave, razvoj in vrednotenje kozmetike, laboratorije zdravstvenih tehnologij in učno lekarno. Posamezne skupine laboratorijev so predvidene kot zaključene celote in bodo omogočale v posamičnih uvedbo standardov dobre laboratorijske prakse (GLP), dobre klinične prakse (GCP), dobre proizvodne prakse (GMP) in standardov ISO.

Kljub načrtom in težnjam po zagotovitvi kar najboljših raziskovalnih pogojev za zaposlene in doktorske študente, pa se na UL FFA zavedamo, da so za raziskovalno vnemo, prebojne rezultate in inovativno naravnanost ključni ravno ljudje. Verjamemo, da so akademska svoboda, visoka motiviranost in prijazno delovno okolje možni v okviru visoke organizacijske kulture, ki je namenjena prav zagotavljanju le-teh in ne omejevanju. Pomembna je tudi kultura dialoga, ki omogoča koeksistiranje različnih mnenj in pogledov oz. preprečuje njihovo izključevanje. Ravno različni pogledi, ki največkrat izvirajo iz osebnosti posameznikov in ne iz medgeneracijskih razlik, omogočajo nove, prebojne ideje. Poseben izziv na ravni celotne Univerze vseeno ostaja opolnomočenje zaposlenih raziskovalcev in pedagogov na začetku kariere, ki ravno v obdobju petih do desetih let po doktoratu izkazujejo največji potencial za nove dosežke. Ker je migracija v nove delovne sredine zaradi majhnosti Slovenije omejena, je ena od možnih rešitev v okviru novogradnje prehodna zaposlitev perspektivnega kadra s pridobljenim podoktorskim ali drugim projektom v okviru Inštituta za farmacijo, kjer bi lahko po potrebi in v okviru razpoložljive finančne konstrukcije pridobili tudi laboratorijske prostore. Delamo in močno upamo, da bomo na tej vizionarski poti uspešni.

KAKO Z OBŠTUDIJSKIMI DEJAVNOSTMI DO BOLJŠIH KARIERNIH PRILOŽNOSTI?

HOW EXTRACURRICULAR ACTIVITIES IMPROVE STUDENTS' CAREER OPPORTUNITIES?

AVTORJA / AUTHORS:
Nuša Japelj
Asist. Anže Zidar, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: anze.zidar@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani ima lahko vsak študent zelo aktivno in zanimivo obštudijsko življenje kot udeleženec ali organizator raznovrstnih dogodkov. Študenti delujemo v različnih študentskih organizacijah, preko katerih organiziramo lokalne in mednarodne dogodke, kot so mednarodni poletni tabor, strokovni večeri, tekmovanje svetovanje pacientom, izdajanje glasila Spatula in farmacevtske zabave. Med njimi bi posebej izpostavili organizacijo velikih mednarodnih kongresov, ki so postavili študente naše fakultete na zemljevid Evrope in tudi sveta. Preko naših organizacij študenti razvijamo mehke veščine, pridobivamo dodatno znanje in izkušnje ter tvorimo nova poznanstva in dolgoletna prijateljstva.

ABSTRACT

Each student enrolled in Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana can have a very active and interesting extracurricular experience as a participant or an organiser of various events. Students of the Faculty are organised in student associations through which we organise different local and international events, such as International Pharmaceutical Summer Camp, educational evenings, Patient Counselling Events, pharmaceutical parties and we publish a newsletter Spatula. We are especially proud of organising large international congresses that established our associations as respected in Europe and the World. Through our associations, students develop soft skills, gain new knowledge and experience, meet new people and forge new long-lasting friendships.

1 UVOD

Študenti Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (UL FFA) smo že od samega začetka močno povezani v skupnost, ki je znana po nadvse raznolikih obštudijskih aktivnostih. Organizirani smo v različna študentska telesa, ki se med seboj uspešno povezujejo in sodelujejo. Kljub majhnosti Slovenije in edini fakulteti za farmacijo v državi s približno 1500 študenti na vseh programih smo zaradi velike aktivnosti izredno prepoznavni tako v evropskem kot svetovnem združenju študentov farmacije. Srce in dušo obštudijskega dogajanja na UL FFA predstavljamo študenti, združeni v društva, ki se redno srečujemo v študentski sobici v kletnih prostorih Fakultete, kjer se porodi največ novih idej za dogodke in aktivnosti. Pomembno je, da vsa društva na UL FFA delujejo sinergistično, kar pomeni, da med seboj veliko sodelujemo in si izmenju-

jemo znanje ter izkušnje o organiziranju različnih projektov. Članstvo v naših študentskih organizacijah je brezplačno, sredstva zbiramo s pomočjo sponzorjev in natečajev, pri določenih projektih pa nam pomaga tudi Fakulteta.

2 ZGODOVINA ŠTUDENTSKIH ORGANIZACIJ

Prva organizacija, ki je povezovala izključno študente farmacije, je bila Zveza študentov farmacije (ZŠF, 1960), ki je bila del Zveze študentov Jugoslavije (ZŠJ, 1951). Leta 1974 so ZŠJ ukinili, njeno delovanje pa je prevzela Zveza komunistične mladine Slovenije (ZKMS), ki se je še istega leta preimenovala v Zvezo socialistične mladine Slovenije (ZSMS). ZŠF sicer ni bila nikoli uradno registrirana, je pa ves čas aktivno delovala. Leta 1976 so se študenti farmacije kot študentska sekcija pridružili Slovenskemu farmacevtskemu društvu, leta 1997 pa je bilo ustanovljeno Društvo študentov farmacije Slovenije. Študentski svet Fakultete za farmacijo je bil ustanovljen leta 1993, skupaj s Študentskim svetom UL ter Študentsko organizacijo Fakultete za farmacijo, ki se je leta 1994 razvila iz prvotne Osnovne organizacije Zveze socialistične mladine Slovenije (OO ZSMS – Farmacija).
Danes na UL FFA delujejo Študentski svet Fakultete za farmacijo (ŠS FFA), Študentska organizacija Fakultete za farmacijo (ŠOFFA), Študentska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva (ŠSSFD) in Društvo študentov farmacije Slovenije (DŠFS).

3 ŠTUDENTSKI SVET FAKULTETE ZA FARMACIJO UNIVERZE V LJUBLJANI

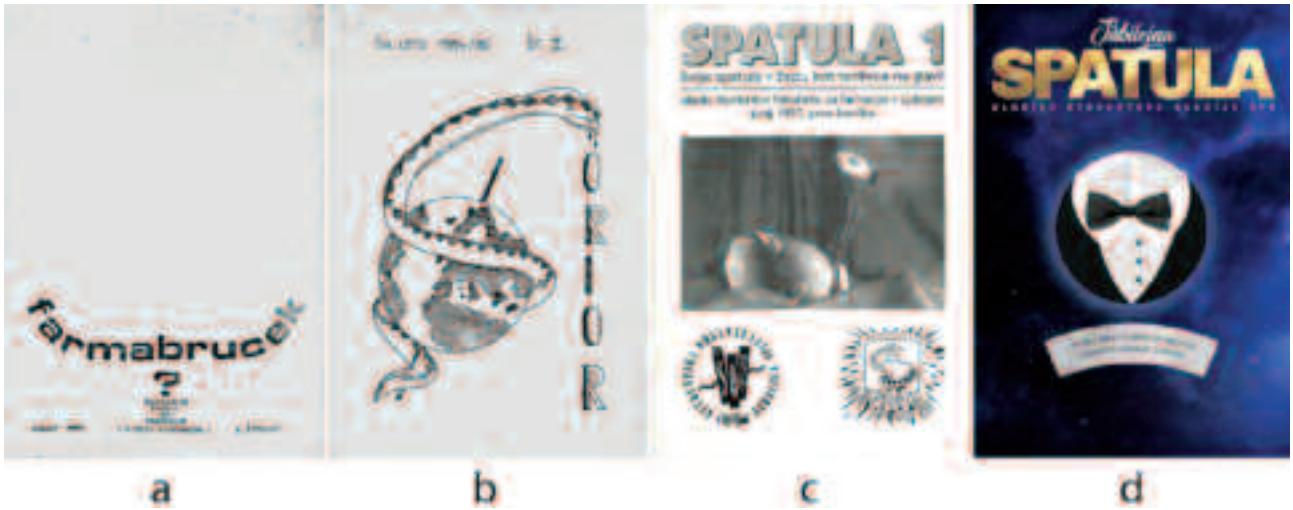
ŠS FFA je eden od organov upravljanja UL FFA in predstavlja povezavo med študenti in zaposlenimi na Fakulteti, dodatno pa tudi s Študentskim svetom Univerze v Ljubljani. Sestavljajo ga predstavniki študentov z vseh študijskih programov in vseh letnikov na UL FFA. ŠS FFA podaja predloge za spremembe vpisnih pogojev, predstavlja ideje o prenovi študija, oblikuje študentska mnenja o pedagoških delavcih za habilitacije, koordinira študentsko tutorstvo, sodeluje pri zagotavljanju kakovosti na UL FFA, pomaga pri sprejemanju študentov z izmenjave Erasmus+ in zastopa mnenje študentov UL FFA v Študentskem svetu Univerze v Ljubljani. Pod okriljem ŠS FFA se izvajata osebno in predmetno tutorstvo. Osebno tutorstvo pomeni pomoč študenta višjega letnika študentom nižjih letnikov, predvsem prvega. Predmetno tutorstvo pa je namenjeno razlagi snovi in nalog za zahtevnejše predmete.

4 ŠTUDENTSKA ORGANIZACIJA FAKULTETE ZA FARMACIJO

Aktivni člani ŠOFFA, ki je podružnica Študentske organizacije Univerze v Ljubljani, organizirajo razne športne aktivnosti, kot so smučanje, paintball in curling, družabna srečanja kot na primer farmacevtske zabave in farmacevtske piknike. Skrbijo tudi za zdravje študentov s pripravo zdravih zajtrkov pred predavalnico P1 na Fakulteti in ob posebnih priložnostih podarijo kakšno malenkost, kot je rožica za dan žena. Aktivno pomagajo tudi pri ostalih študentskih projektih ter vsako leto v zimskem času organizirajo strokovno ekskurzijo v eno od večjih evropskih mest.

5 ŠTUDENTSKA SEKCIJA SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA IN DRUŠTVO ŠTUDENTOV FARMACIJE SLOVENIJE

Študentska sekcija Slovenskega farmacevtskega društva (ŠSSFD) velja za prvo obliko organiziranega združenja vseh študentov farmacije v Ljubljani, katere prvi predsednik je bil Andrej Bertoncelj. ŠSSFD je bila ustanovljena z namenom nastanka strokovne organizacije, ki je bila preko Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) tudi del Mednarodne farmacevtske federacije (FIP). Dandanes pa se je delovanje ŠSSFD spojilo z delovanjem Društva študentov farmacije Slovenije (DŠFS).
DŠFS in ŠSSFD se razlikujeta le pravno, dejansko pa je vodstvo obeh organizacij isto in delujeta sinergistično. Poleg že ustaljenih projektov opisanih zgoraj, društvo skozi celo leto pripravlja izredno pester nabor dogodkov. Ta vključuje dodatne strokovne večere in tekmovanja (Mala šola klinike, Zdravila po meri, Svetovanje pacientom, Zdravstveni tim, Inkubator inovativnosti), s katerimi se osredotočamo na aktualne zdravstvene problematike in razvoj kompetenc, po-



Slika 1: Naslovnice glasil, ki so izhajali v sklopu društva: (a) Farmabrucek (1980), (b) Orion (1984), (c) Spatula številka 1 (1997) in (d) Jubilejna Spatula številka 74 (2017).

trebnih na karierni poti posameznika. Izvajamo javne kampanje, kjer ozaveščamo širšo javnost o javnozdravstvenih problemih (InterAKCIJA – ozaveščanje o interakcijah alkohola, hrane in drog z zdravili). V decembru pripravimo dobrodelni božični bazar, na katerem prodajamo piškote, voščilnice, mila in ostale izdelke naših študentov. Zelo pomemben projekt pa je tudi simpozij ŠSSFD, ki od 2015 letno poteka v jesenskih mesecih in gosti 300 študentov. Poseben dosežek je, da nam vsako leto uspe napolniti predavalnico, kljub temu, da simpozij vedno poteka v soboto. Letos bo simpozij potekal v okviru 1. dvodnevnega simpozija ŠSSFD z naslovom Moč personalizirane medicine. Sodelovanje pri organizaciji projektov prispeva k razvoju kompetenc v smislu projektnega dela, aktivnega vodenja in delegiranja, kreativnega razmišljanja ter reševanja težav in izzivov. Poleg tega pa pri vsakem izmed nas za vedno pusti neprecenljive spomine in stkane vezi prijateljstva.

5.1 GLASILA DRUŠTVA

Študenti UL FFA skozi leta izdajamo glasila, namenjena izobraževanju, obveščanju in zabavi študentov. Konec sedemdesetih let smo izdajali glasilo Farmabrucek (slika 1a), ki je prinašalo koristne informacije predvsem študentom prvih letnikov. Prvo periodično glasilo je bilo Orior, ki je začelo izhajati kmalu po ustanovitvi sekcije leta 1984 pa vse do leta 1994 (slika 1b). Po krajšem premoru je leta 1997 ugledalo luč sveta glasilo Spatula (slika 1c). Do danes je izšlo že več kot osemdeset številk Spatule, ki trikrat letno pričaka študente na policah naše fakultete (sestavljanka 1). Trenutne številke Spatule obsegajo tudi več kot 70 strani, na katerih študente informiramo o aktualnih projektih, vključno s »kotički« za študente s posameznih študijskih programov (kozmetologija, laboratorijska biomedicina), strokovnimi članki, intervjuji iz praks in izmenjav, križanke, predstavitve aktivnih članov društev, kolumne in pripovedi o študiju na tujih univerzah.

5.2 MEDNARODNO UDEJSTVOVANJE

ŠSSFD se je kmalu začela uveljavljati na mednarodnem področju. ŠSSFD je včlanjena v dve glavni mednarodni organizaciji, in sicer v Evropski zvezi študentov farmacije (EPSA), ki se je leta 1982 oblikovala iz Evropske podružnice Mednarodne zveze študentov farmacije (ESA), ter IPSF. V preglednici 1 so navedeni glavni mejniki našega društva v mednarodnih organizacijah.

Poleg omenjenih dogodkov smo organizirali tudi razne manjše mednarodne dogodke in projekte. Od udeležencev smo dobivali povratne informacije s pohvalami za vse organizirane kongrese v Sloveniji in posledično je ŠSSFD pridobila status nadvse uglednega društva v mednarodnih očeh (slika 2). Ob obilici izkušenj z organizacijo dogodkov lahko v kratkem pričakujemo odločitev za organizacijo novega mednarodnega dogodka. Že 23. tabor IPSC bo potekal v Radencih ob Kolpi. Namen projekta je izpeljati enotedensko druženje z izobraževalnim programom, ki se ga udeleži okoli šestdeset naših in tujih študentov.

Naša maskota Edvard Farmacevtski ali na kratko Edi je prepoznavna plišasta kača slovenske delegacije na vseh

Preglednica 1: Glavni mejniki ŠSSFD v mednarodnih organizacijah.

Evropska zveza študentov farmacije (EPSA/ESC)	
1984	postane polnopravna članica ESC
1986	organiziran 9. ESC kongres v Šmarjeških toplicah, z 80 študenti iz vse Evrope
2000	organizirana 2. EPSA Poletna univerza v Bohinju
2003	organiziran 26. EPSA Letni kongres v Portorožu
2017	organiziran 40. EPSA Letni kongres v Kranjski Gori, s 350 Evropskimi udeleženci
2019	organizirana 21. EPSA Poletna univerza v Portorožu, s 121 udeleženci
Mednarodna zveza študentov farmacije (IPSF)	
1984	pridružena članica IPSF
1988	polnopravna članica IPSF
2010	organiziran 56. IPSF Svetovni kongres v Ljubljani, s 300 udeleženci

mednarodnih dogodkih. Njegova zgodovina ni povsem jasna, vemo le, da je z nami že vsaj 15 let in je od takrat obiskal preko 50 mednarodnih dogodkov.

5.3 NAGRADE

Študenti UF FFA smo za svojo veliko aktivnost in kakovostno organizirane dogodke prejeli številne domače in mednarodne nagrade:

Slika 2: (a) Organizacijska ekipa 56. IPSF Letnega kongresa v Ljubljani. (b) Plakat 40. EPSA Letnega kongresa v Kranjski Gori. (c) Organizacijska ekipa 21. EPSA Poletne univerze v Portorožu.

- 56. Svetovni kongres IPSF v Ljubljani je prejel nagrado za prispevek k prepoznavnosti UL FFA ob 50. obletnici celovitega študija farmacije v Sloveniji.
- ŠSSFD je tri leta zapored prejela nagrado za najboljšega člana EPSA s strani izvršnega odbora EPSA (2016, 2017 in 2018).
- Leta 2017 je organizacijska ekipa 40. Letnega kongresa EPSA prejela nagrado za najboljšo organizacijsko ekipo EPSA v letu od izvršnega odbora EPSA.
- Leta 2017 je Univerza v Ljubljani podelila nagrado za 20 let izdajanja glasila Spatula.
- Leta 2017 je nagrado Univerze v Ljubljani prejelo tudi DŠFS.

6 ALUMNI ČLANI ŠTUDENTSKIH ORGANIZACIJ FAKULTETE ZA FARMACIJO UNIVERZE V LJUBLJANI

Alumni člani študentskih društev so vsi nekdanji aktivni člani, ki so imeli v študentskih društvih aktivno funkcijo pri razvoju in soustvarjanju dogodkov. Do današnjega dne je v bazi zabeleženih 250 alumnov. Študenti, ki aktivno sodelujejo pri soustvarjanju, si pridobijo pomembne kompetence na področju vodenja, projektnega dela, sodelovanja v skupini in organiziranja, kar jim kasneje pomaga pri kreiranju uspešne karierne poti.

Raziskava je pokazala, da so alumni zelo uspešni, saj je 10 % alumnov zaposlenih na direktorskem položaju podružnic, podjetij in predstavništev, še 36 % na drugih vodstvenih

Slika 3. Porazdelitev alumnov glede na zaposlitev v različnih sektorjih. V raziskavo so bili zajeti alumni vseh študentskih društev. Vir: alumni baza DŠFS in LinkedIn.

delovnih mestih (vodje raziskovalnih skupin, profesorji, vodje podjetji, oddelkov). Alumni člane veliko zaposlujejo v slovenski farmacevtski industriji (43 %), v manjših podjetjih in podružnicah mednarodnih podjetij (19 %) in v znanstveno-raziskovalnih inštitucijah (17 %) in drugod (slika 3). Zaključimo lahko, da so študenti, ki so poleg študija delovali tudi v obštudijskih aktivnostih, razvili še dodatne kompetence in s tem postali privlačnejši za delodajalce.

7 SODELOVANJE S FAKULTETO ZA FARMACIJO UNIVERZE V LJUBLJANI

Tako UL FFA kot študentske organizacije pod njenim okriljem pomembno prispevajo k razvoju študentov in njihovih kompetenc, pomembnih za nadaljnjo kariero. Medtem ko UL FFA podaja zelo kakovostno teoretično znanje, ki ga dopolnjujemo na vajah in na praktičnem usposabljanju v lekarnah, nam društva nudijo razvoj mehkih veščin. Prav slednje so potrebne za uspeh pri izvajanje projektov v skupini, ker študente povežejo in naučijo odgovornega ravnanja, sprejemanja tveganj in skrbnih odločitev. Fakulteta je prepoznala dodano vrednost, ki jo društva prinašajo, in se zato tudi bolj aktivno vključuje in podpira društvene projekte s strokovnim znanjem ter finančno pomočjo. Posledično je bilo izpeljanih mnogo dogodkov, kampanj in kongresov, kar brez podpore UL FFA ne bi bilo mogoče. Fakulteta študentom nudi tudi druge priložnosti, kot so možnost izmenjav Erasmus+ in CEEPUS. Na nekaterih študijskih programih so pomemben del izobraževanja tudi strokovne prakse v institucijah in podjetjih, ki so del obveznega programa ali pa del izbirnih vsebin.

8 SKLEP

Iz te kratke predstavitve študentskih društvenih aktivnosti lahko zaključimo, da leto za letom na Fakulteti za farmacijo organiziramo številne obštudijske dejavnosti na nacionalni in mednarodni ravni z namenom pridobivanja znanja, izkušenj, osebnostnega razvoja in prijateljstev.
Zelo bomo veseli, če nam zaupate kakšne pomembne dogodke ali slikovno gradivo iz vašega delovanja v študentskih organizacijah na UL FFA. Vso pošto sprejemamo na elektronski naslov predsednik@dsfs.si. Prav tako pa vas vabimo, da obiščete našo spletno stran http://dsfs.si/.

9 VIRI

1. *Večina informacij je povzeta po dveh izjemnih delih, za katere bo podmladek vseh študentskih teles vedno hvaležen:*
2. *Nejc Klemenc, Emanuela Senjor, Mija Kavčič, Polona Mihelj Reščič, Katja Olenik, Danaja Rode, Anja Šribar, Anže Zidar, Jubilejna Spatula št. 74., 2017.*
3. *Matej Trobec, Pregled in analiza obštudijskih dejavnosti študentov farmacije in njihove formalne organiziranosti od začetka študija farmacije v Ljubljani do danes, diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2016*
4. *Društvo študentov farmacije Slovenije, spletna stran, [dostopano 7.3.2020] dostopno na: http://dsfs.si/*

Sestavljanka 1: Izbrane naslovnice Spatul in njihova raznolika vsebina.

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

1
vodilno neodvisno podjetje za trženje inovativnih zdravil

15
držav srednje in vzhodne Evrope

30
let skrbimo za zdravje ljudi

100+
inovativnih zdravil

350
odličnih sodelavcev

MEDIS *zdrave vrednote*

www.medis.health | info@medis.si

Medis, d.o.o., Brnčičeva 1, 1231 Ljubljana-Črnuče

200316

NAŠE ZNANJE ZA **VAŠE ZDRAVJE**.

Lasten razvoj, inovativni postopki in sodobni izdelki so naš prispevek k učinkovitemu zdravljenju.

- 10 % prihodkov od prodaje za razvoj in raziskave
- napredne farmacevtske oblike in tehnologije
- patentno zaščitene inovacije

KRKA

Živeti zdravo življenje.

www.krka.si