



XXV Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

FARMACJA TRANSLACYJNA - perspektywy rozwoju nauk farmaceutycznych i zawodu

Wrocław 22-25 września 2026

Szanowni Państwo,

Milo nam będzie gościć Państwa na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Udział w XXV Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, który odbędzie się w dniach 22-25 września 2026 roku we Wrocławiu, jest doskonałą okazją do prezentacji osiągnięć naukowych w obszarze nauk farmaceutycznych, dyskusji na temat wyzwań w zakresie nowoczesnej edukacji, rozwoju praktyki farmaceutycznej i innowacji w farmacji. Jest to również sposobność do poznania się, spotkań oraz wymiany doświadczeń i wzajemnych inspiracji.

Przekazujemy Państwu materiały zawierające streszczenia wystąpień oraz doniesień naukowych prezentowanych podczas XXV Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Oczekujemy Państwa we Wrocławiu - „Mieście spotkań”.

*Przewodnicząca Komitetu Naukowego
Dr hab. Bożena Karolewicz, prof. UMW*

*Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW*

ORGANIZATORZY

POLSKIE TOWARZYSTWO FARMACEUTYCZNE

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

UNIwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Patronat Honorowy

Jolanta Sobierańska-Grenda, Minister Zdrowia Rzeczypospolitej Polskiej

Anna Żabska, Wojewoda Dolnośląski

Paweł Gancarz, Marszałek Województwa Dolnośląskiego

Jacek Sutryk, Prezydent Miasta Wrocławia

Piotr Ponikowski, JM Rektor Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Marek Tomków, Prezes Naczelnej Rady Aptekarskiej

Prezes Agencji Badań Medycznych

Polska Akademia Nauk

Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Naczelna Izba Aptekarska



Patronat Medialny

Forum Akademickie

Medycyna Praktyczna

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja Polska”

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Acta Poloniae Pharmaceutica

- Drug Research

FORUM
AKADEMICKIE

medycyna **praktyczna**



fp **farmacja
polska**



Partnerzy i Sponsorzy



US Pharmacia



USP Zdrowie

Sponsorzy



ABL&E-JASCO Polska Sp. z o.o.

Komitet Naukowy

Dr hab. Bożena Karolewicz, prof. UMW (Wrocław) - Przewodnicząca

Członkowie

Prof. dr hab. Izabela Fecka (Wrocław)
Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (Wrocław)
Dr hab. Piotr Luliński (Warszawa)
Dr hab. Mariola Drozd, prof. uczelni (Lublin)
Prof. dr hab. Witold Musiał (Wrocław)
Prof. dr hab. Agnieszka Zimmermann (Gdańsk)
Prof. dr hab. Joanna Kolmas (Warszawa)
Prof. dr hab. Krzysztof Józwiak (Lublin)
Prof. dr hab. Anna Wesołowska (Kraków)
Prof. dr hab. Tomasz Osmałek (Poznań)
Prof. dr hab. Marcin Kołaczkowski (Kraków)
Prof. dr hab. Piotr Kowalski (Gdańsk)
Prof. dr hab. Anna Jelińska (Poznań)
Prof. dr hab. Maciej Stawny (Poznań)
Dr hab. Agnieszka Skowron, prof. UJ (Kraków)
Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska (Gdańsk)
Prof. dr hab. Michał Marszał (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. Monika Wujec (Lublin)
Prof. dr hab. Wiesław Sawicki (Gdańsk)
Prof. dr hab. Michał Markuszewski (Gdańsk)
Prof. dr hab. Aleksander Mendyk (Kraków)

Prof. dr hab. Wojciech Mityk (Białystok)
Prof. dr hab. Paweł Ramos (Katowice)
Prof. dr hab. Agnieszka Piwowar (Wrocław)
Prof. dr hab. Janusz Pluta (Wrocław)
Prof. dr hab. Jadwiga Turło (Warszawa)
Prof. dr hab. Michał Tomczyk (Białystok)
Prof. dr hab. Barbara Bobrowska-Korczak (Warszawa)
Prof. dr hab. Franciszek Główka (Poznań)
Dr hab. Anna Prescha, prof. uczelni (Wrocław)
Dr hab. dr hab. Magdalena Markowicz-Piasecka, prof. uczelni (Łódź)
Dr hab. Magdalena Jasińska-Stroschein, prof. UM (Łódź)
Dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński (Warszawa)
Dr Lucyna Bułaś (Katowice)
Dr Anna Żuk (Szczecin)
Dr hab. Anna Gromontowicz-Popławska (Białystok)
Prof. dr hab. Adam Matkowski (Wrocław)

Komitet Organizacyjny

Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW - Przewodniczący
Dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW - Wiceprzewodniczący

Sekretarz

Dr Katarzyna Karłowicz-Bodalska
Dr Monika Gasztych

Skarbnik Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego
Dr Artur Owczarek

Członkowie

Dr hab. Edyta Rudolf
Dr Maciej Nowak
Dr Ewa Żurawska-Płaksej
Dr Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz
Dr Magdalena Hurkacz
Dr Magdalena Grajzer
Dr Agnieszka Kostrzębska

Dr Maciej Włodarczyk
Mgr Natalia Sauer
Mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz
Mgr Ewa Drozd-Szczygieł
Dr Małgorzata Strzelecka
Mgr Marcin Repelewicz
Magdalena Korab

XXV ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA FARMACEUTYCZNEGO

PROGRAM ZJAZDU

WTOREK | 22.09.2026

GODZINA	PROGRAM
13:00–16:30	OTWARCIE BIURA ZJAZDU Rozpoczęcie rejestracji uczestników
16:30–17:30	UROCZYSTE OTWARCIE ZJAZDU
17:30–18:00	WYKŁAD INAUGURACYJNY
18:10–19:00	WYSTĘP
19:00–21:00	SPOTKANIE POWITALNE

ŚRODA | 23.09.2026

GODZINA	AULA W1/W2	SALA W3	SALA W4
09:00–11:00	◆ SESJA PLENARNA 1		
11:00–11:30	☕ PRZERWA KAWOWA		
11:30–13:30	SESJA TEMATYCZNA 1 Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna VI Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”	SESJA TEMATYCZNA 2 Innowacje w technologii postaci leku	SESJA TEMATYCZNA 4 Lek roślinny – od badań naukowych po współczesne terapie
13:30–14:30	🍽️ PRZERWA OBIADOWA		
14:30–16:30	SESJA TEMATYCZNA 1 Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna VI Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”	SESJA TEMATYCZNA 6 Farmacja fizyczna i farmakokinetyka	SESJA TEMATYCZNA 3 Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne
16:45–18:15	WARSZTAT (Sala multimedialna) Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w przebiegu zespołu metabolicznego wg aktualnych rekomendacji krajowych i międzynarodowych		
19:30	UROCZYSTA KOLACJA		

XXV ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA FARMACEUTYCZNEGO

CZWARTEK | 24.09.2026

GODZINA	AULA W1/W2	SALA W3	SALA W4
09:00–11:00	◆ SESJA PLENARNA 2		
11:00–11:30	☕ PRZERWA KAWOWA		
11:30–13:30	SESJA TEMATYCZNA 3 Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne	SESJA TEMATYCZNA 5 Farmacja kliniczna, farmacja szpitalna – bezpieczeństwo lekowe i środowiskowe	
13:30–14:30	🍽️ PRZERWA OBIADOWA		
14:30–16:45	SESJA TEMATYCZNA 2 Innowacje w technologii postaci leku	SESJA TEMATYCZNA 7 Żywność i żywienie w ochronie zdrowia	

PIĄTEK | 25.09.2026

GODZINA	AULA W1/W2	SALA W3	SALA W4
09:00–10:45	SESJA TEMATYCZNA 8 FORUM MŁODYCH		
10:30–13:30	☕ STOLIK KAWOWO-LUNCHOWY W trybie ciągłym		
11:00–12:45	◆ SESJA PLENARNA 3		
10:30–13:30	WARSZTATY – 2 × 90 min (Sala multimedialna) Powikłania farmakoterapii w praktyce farmaceuty, czyli rzecz o pacjencie z wielochorobowością i wielolekowością – jak postępować		
13:30	ZAKOŃCZENIE ZJAZDU Zamknięcie Biura Zjazdu		

Program XXV Naukowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego
22-25.09.2026
Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

22.09.2026 Wtorek

13:00 – 16:30	Otwarcie biura Zjazdu, Rozpoczęcie rejestracji uczestników
16:30 - 17:30	Uroczyste otwarcie Zjazdu (Aula W1/W2) Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Przewodnicząca Komitetu Naukowego Wręczenie odznaczeń i medali
17:30 - 18:00	Wykład inauguracyjny
18:10 – 19:00	Występ
19:00 - 21:00	Spotkanie powitalne

23.09.2026 Środa

Wykłady plenarne
 „Od odkrycia do pacjenta. Farmacja translacyjna między nauką, regulacjami prawa a odpowiedzialnością społeczną”
 Aula W1/W2

23.09.2026	9:00 - 11:00
<i>Prowadzący</i>	Prof. dr hab. Agnieszka Zimmermann
9:00 - 09:30	Regulacje jako katalizator czy bariera innowacji farmaceutycznej? - dr Grzegorz Cessak <i>Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>
9:30 - 10:00	Bezpieczeństwo lekowe Polski – rola krajowego przemysłu farmaceutycznego w erze globalnych wyzwań – dr Tomasz Han <i>Wiceprezes Zarządu PPF Hasco-Lek S.A., Prezes Centrum Badawczo-Rozwojowego Novasome</i>
10:00 - 10:30	Przyszłość farmacji klinicznej - dr Kamila Urbańczyk <i>Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Prezes Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej</i>
10:30 - 11:00	Kompetencje strategiczne w kontekście innowacji i kształcenia absolwentów do sektora farmaceutycznego i biotechnologicznego - dr Aleksandra Sabiniarz <i>Dyrektor ds. Operacji Badawczych, Ryvu Therapeutics</i>
11:00 - 11:30	Przerwa kawowa

PROGRAM SESJI TEMATYCZNYCH

Sesja Tematyczna 1

Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna – VI Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”
Aula W1/W2

23.09.2026	11:30 - 13:30
<i>Prowadzący</i>	1. Dr hab. Marcin Mączyński, prof. UMW 2. Prof. dr hab. Anna Bielawska
11:30 – 12:00	Synthesis and modification of hybrid molecules based on privileged S,N-heterocycles in the design of potential modulators of pathological processes - Roman Lesyk <i>Danylo Halytskyi Lviv National Medical University</i>
12:00 – 12:15	Synteza i ocena aktywności przeciwnowotworowej wobec raka jelita grubego triazolowych zasad Schiffa: badania in vitro i in vivo – Monika Wujec <i>Uniwersytet Medyczny w Lublinie</i>
12:15 – 12:30	Badania pochodnych 1,2-benzotiazyny – oddziaływanie z modelowymi błonami fosfolipidowymi, hamowanie cyklooksygenazy, cytotoksyczność - Jadwiga Maniewska <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
12:30 – 12:45	Optimalizacja syntezy i charakterystyka strukturalna nowych form krystalicznych chlorowodoru tryptamidu - Edyta Pindelska <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
12:45 – 13:00	Technologia PROTAC jako nowoczesna strategia terapii przeciwnowotworowej: potencjał ukierunkowanej degradacji białek w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi - Łukasz Fijałkowski <i>Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu</i>
13:00 – 13:15	Synteza, struktura i ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych ftalazyno-imidazoliny oraz ich kompleksów z miedzią(II) - Łukasz Balewski <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
13:15 – 13:30	Aktywność cytotoksyczna hybrydowych pochodnych pirazolopiridotiazyny - Teresa Glomb <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>

Sesja Tematyczna 2

Innowacje w technologii postaci leku
Sala W3

23.09.2026	11:30 - 13:30
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Aleksander Mendyk 2. Prof. dr hab. Katarzyna Winnicka
11:30 - 11:45	Wiarygodność modeli AI w projektowaniu tabletek ODT: analiza krytyczna i znaczenie powtarzalności wyników - Jakub Szlęk <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
11:45 - 12:00	Nowoczesne nośniki leku do stosowania w jamie ustnej - możliwości i perspektywy rozwoju - Katarzyna Olechno <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>
12:00 - 12:15	Porównanie fizykochemicznych i molekularnych reprezentacji substancji pomocniczych w modelach uczenia maszynowego przewidujących czas rozpadu tabletek: ocena dokładności i stabilności predykcji - Julia Wąs <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>

12:15 - 12:30	Wytwarzanie granulatów kompozytowych w formie peletek na bazie bioaktywnego szkła i alginianu sodu do regeneracji tkanki kostnej - Adrian Szewczyk <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
12:30 - 12:45	Ocena właściwości drukowanych przestrzennie spersonalizowanych form leku - Witold Jamróz <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
12:45 - 13:00	Badania nowych układów wieloskładnikowych klotrymazolu z kwasami organicznymi w odpowiedzi na współczesne wyzwania technologii farmaceutycznej - Marzena Jamrógiewicz <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
13:00 - 13:15	Poszukiwanie złotego środka: optymalizacja amorficznych stałych rozprożeń na przykładzie pozakonazolu - Agata Grzejdziak <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
13:15 - 13:30	Zielona Chemia w syntezie API - ocena możliwości wykorzystania ekstruzji dwuślimakowej do produkcji substancji czynnych – Case study - Anna Gołkowska <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>

Sesja Tematyczna 4

Lek roślinny – od badań naukowych po współczesne terapie
Sala W4

23.09.2026	11:30 - 13:30
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Izabela Fecka 2. Prof. dr hab. Michał Tomczyk
11:30 – 11:50	Farmakognozja w XXI wieku – rozwój farmakognozji klinicznej - Mirosława Krauze-Baranowska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
11:50 – 12:10	Zafalszowania i zanieczyszczenia roślinnych produktów leczniczych i suplementów diety – zagrożenia i perspektywy regulacji - Monika A. Olszewska <i>Uniwersytet Medyczny w Łodzi</i>
12:10 – 12:20	Histochemia roślin leczniczych - Nadiia Kovalska <i>Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Opolski</i> <i>Narodowy Uniwersytet Medyczny im. O.O. Bogomolca</i>
12:20 – 12:30	Metabolomika w badaniach mechanizmów działania związków naturalnych jako adiuwantów terapii przeciwgruźliczej - Elwira Sieniawska <i>Uniwersytet Medyczny w Lublinie</i>
12:30 – 12:40	<i>Agrostemma githago</i> – od pól pszenicy do bioreaktorów i laboratoriów analitycznych: nowa fitochemiczna kariera dawnego chwastu - Adam Matkowski <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
12:40 – 12:50	Strategie zwiększania zawartości izoflawonów w kielkach i kulturach <i>in vitro</i> roślin z rodziny <i>Fabaceae</i> - Agnieszka Galanty <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
12:50 – 13:00	Ocena potencjału leczniczego taksonów z rodzaju <i>Populus</i> - Loretta Pobłocka-Olech <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>

13:00 – 13:10	Ocena skuteczności honokiolu i magnololu – lignanów kory magnolii – w zapobieganiu rozwojowi stresu oksydacyjnego w soczewce szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą - Weronika Borymska <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
13:10 – 13:20	Analiza wpływu miksoksantofili z <i>Arthrospira platensis</i> na organizm szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym - Maria Zych <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
13:20 – 13:30	Sylimaryna w terapii wspomagającej stłuszczenia wątroby – potencjalny mechanizm aktywności hepatoprotekcyjnej - Izabela Fecka <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
13:30 - 14:30	Przerwa obiadowa

Sesja Tematyczna 1

Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna – VI Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”
Aula W1/W2

23.09.2026	14:30-16:30
<i>Prowadzący</i>	1. Dr hab. Piotr Świątek, prof. UMW 2. Prof. dr hab. Monika Wujec
14:30 - 14:45	Strategie elektroforetycznego profilowania monosacharydów i wybranych substancji biologicznie czynnych jako narzędzie do wstępnej diagnostyki nieprawidłowej glikozylacji białek - Piotr Kowalski <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
14:45 – 15:00	Analizy termiczne i kolorymetria jako komplementarne metody identyfikacji podrobionych i substandardowych preparatów zawierających sildenafil - Paweł Ramos <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
15:00 – 15:15	Opracowanie protokołu przygotowania próbki i analizy UPLC zawartości Wielofunkcyjne biomateriały kościozastępcze jako nośniki substancji leczniczych - Joanna Kolmas <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
15:15 – 15:30	Modyfikowane powierzchniowo nanocząstki krzemionki jako platformy dostarczania daunorubicyny - potencjalne zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej - Aleksandra Lis <i>Uniwersytet Medyczny w Łodzi</i>
15:30 – 15:45	Kokryształy farmaceutyczne jako strategia poprawy biodostępności substancji czynnych - Anna Zep <i>Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego</i>
15:45 – 16:00	Zgodność lidokainy z mieszaninami do żywienia pozajelitowego – rola PFAT5 w wykrywaniu niewidocznych interakcji - Szymon Tomczak <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
16:00 – 16:15	Opracowanie protokołu przygotowania próbki i analizy UPLC zawartości 5-fluorouracylu oraz jego metabolitów w osoczu krwi pacjentów onkologicznych na potrzeby terapii monitorowanej - Paweł Kręcisz <i>Uniwersytet Medyczny w Łodzi</i>
16:15 – 16:30	Dyskusja

Sesja Tematyczna 6
Farmacja fizyczna i farmakokinetyka
Sala W3

23.09.2026	14:30-16:30
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Witold Musiał 2. Prof. dr hab. Franciszek Główka
14:30 - 14:50	Stearynian magnezu w rozwoju nowoczesnych suchych proszków do inhalacji – od innowacyjnych produktów leczniczych do złożonych produktów generycznych - Przemysław Dorożyński <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
14:50 – 15:10	Metody fizykochemiczne w analizie oddziaływań ligand-modelowe białko transportujące surowicy – przegląd najnowszych doniesień w odniesieniu do wyników badań własnych - Małgorzata Maciążek-Jurczyk <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
15:10 – 15:20	Badania farmakokinetyczne jako narzędzie personalizacji farmakoterapii przeciwpłytkowej i przeciwzakrzepowej - Marta Karaźniewicz-Łada <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
15:20 – 15:30	Predykcja właściwości ADMET na wczesnym etapie projektowania leków z wykorzystaniem chromatografii biomimetycznej i uczenia maszynowego - Krzesimir Ciura <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
15:30 – 15:40	Od farmacji fizycznej do farmakokinetyki i farmakokinetyki klinicznej - zadbajmy o solidne fundamenty wiedzy - Franciszek Główka <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
15:40 – 15:50	Farmakokinetyka alofropodektu, nowego inhibitora fosfodiesterazy 10A, u pacjentów z ostrą postacią schizofrenii - Piotr J. Rudzki <i>Centrum Badawczo-Rozwojowe, Celon Pharma S.A.</i>
15:50 – 16:00	Porównanie predykcji metabolizmu nowych inhibitorów fosfodiesteraz z wykorzystaniem modelowania <i>in silico</i> oraz badań <i>in vitro</i> – Krzysztof Pociecha <i>Uniwersytet Jagielloński w Krakowie</i>
16:00 – 16:10	Zastosowanie metod obliczeniowych i spektroskopowych w analizie nowych pochodnych dimetylopirydyno-3-karboksyamidu - Żaneta Czyżnikowska <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
16:10-16:20	Molekularna charakterystyka niekowalencyjnych oddziaływań związków o potencjale farmaceutycznym z biomakrocząsteczkami - Aleksandra Marciniak <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
16:20-16:30	Fizykochemiczne metody oceny jakości postaci leku jako narzędzie badawcze w predykcji właściwości farmakokinetycznych produktów leczniczych - Witold Musiał <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>

Sesja Tematyczna 3
Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne
Sala W4

23.09.2026	14:30-16:30
<i>Prowadzący</i>	1. Dr hab. Magdalena Jasińska-Stroschein, prof. uczelni 2. Dr Lucyna Bułaś
14:30 - 14:50	Współczesna Farmakopea w praktyce farmaceutycznej – Ewa Leciejewicz-Ziemecka <i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>
14:50 - 15:10	Obowiązkowy receptariusz jako podstawa refundacji leków recepturowych – konieczność czy zbędne ograniczenie? - Małgorzata Sznitowska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
15:10 - 15:25	Nie zostawiamy farmaceuty i lekarza samego z receptą - <i>Receptarium Polonicum</i> jako system wsparcia współczesnej receptury - Tomasz Gnatowski <i>Pharmitis Sp. z o.o</i>
15:25 - 15:40	Praktyki wakacyjne w opinii studentów farmacji – ocena porównawcza - Mariola Drozd <i>Uniwersytet Medyczny w Lublinie</i>
15:40 - 15:55	„Zdrowie na torach” – tworzenie i badanie skuteczności gry planszowej w edukacji społeczeństwa o mitach farmaceutycznych - Anna Dunin-Mugler <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
15:55 - 16:10	Cyberbezpieczeństwo w aptece i nie tylko – praca... apteka... szpital... dom... życie codzienne pacjenta... - Krzysztof Kus <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
16:10 - 16:25	Reklama apteki w świetle orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej oraz Naczelnego Sądu Administracyjnego – analiza zmiany prawa - Michał Jachowicz <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
16:25 - 16:30	<i>Dyskusja</i>
16:45 - 18:15	Warsztaty Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w przebiegu zespołu metabolicznego wg aktualnych rekomendacji krajowych i międzynarodowych
19:30	Spotkanie towarzyskie

24.09.2026 Czwartek

Wykłady plenarne

„Nowoczesne technologie w odkrywaniu i rozwoju leków – od badań podstawowych do zastosowań klinicznych”

Aula W1/W2

24.09.2026	9:00 - 11:00
<i>Prowadzący</i>	Prof. dr hab. Krzysztof Bielawski
9:00 - 9:30	Biologia strukturalna receptorów sprzężonych z białkiem G i ich oddziaływanie z cząsteczkami ligandów - Prof. dr hab. Krzysztof Józwiak <i>Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie</i>
9:30 - 10:00	Combining strengths of solution- and solid-state NMR to probe structure and transformations of pharmaceutical materials - Prof. Yaroslav Khimyak <i>School of Chemistry, Pharmacy and Pharmacology, University of East Anglia</i>
10:00 - 10:30	Od hipotezy do badań klinicznych – historia (R)-AS-1, pierwszego w swojej klasie kandydata na lek przeciwpadaczkowy - Prof. dr hab. Krzysztof Kamiński <i>Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum</i>
10:30 - 11:00	Radiofarmacja w naukach farmaceutycznych – nowy obszar badań i innowacji - Dr hab. Anna Gromotowicz-Popławska <i>Zakład Biofarmacji i Radiofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>

11:00 - 11:30

Przerwa kawowa

PROGRAM SESJI TEMATYCZNYCH

Sesja Tematyczna 3

Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne

Aula W1/W2

24.09.2026	11:30 - 13:30
<i>Prowadzący</i>	1. Dr hab. Agnieszka Skowron, prof. UJ 2. Dr hab. Mariola Drozd, prof. uczelni
11:30 - 11:45	Duże modele językowe (LLM) w opiece farmaceutycznej – rozwój Wirtualnego Asystenta Farmaceuty jako systemu wspomagania decyzji w trakcie prowadzenia przeglądów lekowych – Artur Owczarek, Dawid Brzozowski <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
11:45 - 12:00	Postrzeganie własnej farmakoterapii przez pacjentów jako jeden z czynników zalecenia przeprowadzenia przeglądu lekowego - Justyna Dymek <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
12:00 - 12:15	Dostępność narzędzi i algorytmów jako element wdrożenia opieki farmaceutycznej w zakresie wsparcia pacjenta odchodzącego od nałogu palenia – doświadczenia z projektu - Paulina Serwata <i>DR.MAX sp. z o.o.</i>

12:15 – 12:30	Przyszli farmaceuci wobec stresu – znaczenie osobowości i stylów humoru - Justyna Brasuń <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
12:30 – 12:45	Gospodarowanie odpadami farmaceutycznymi w UE, a rozszerzona odpowiedzialność producenta – wyzwania regulacyjne i środowiskowe – Justyna Rogowska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
12:45 – 13:00	Kompetencje interpersonalne jako element skutecznej opieki farmaceutycznej – przegląd dowodów i perspektywy wdrożenia w Polsce - Kinga Orlińska <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
13:00 – 13:15	Rola farmaceuty w procesie leczenia uzależnienia od nikotyny - Anna Gołda <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
13:15 – 13:30	Status technika farmaceutycznego w aptece szpitalnej w świetle aktualnie obowiązujących przepisów - Kamila Piątkowska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>

Sesja Tematyczna 5

Farmacja kliniczna, farmacja szpitalna – bezpieczeństwo lekowe i środowiskowe
Sala W3

24.09.2026	11:30 - 13:30
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska 2. Prof. dr hab. Anna Wesolowska
11:30 - 11:45	Usługi farmacji klinicznej - Adrian Bryła <i>Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie</i>
11:45 - 12:05	Terapeutyczne monitorowanie stężeniem leku - sztuka czy praktyka. Kiedy, dlaczego, zyski i straty - Tomasz Pawiński <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
12:05 - 12:15	Farmakologia kliniczna a farmacja kliniczna – przyjaciółki czy wrogowie? - Krystyna Okoniewska <i>Centrum Zdrowia MEDIQO w Dzierżoniowie, P.F.O. Vetos-Farma sp. z o.o. w Bielawie</i>
12:15-12:30	Farmacja szpitalna wobec współczesnych wyzwań systemu ochrony zdrowia – Marcin Bochniarz <i>Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Prezes Podkarpackiej Okręgowej Rady Aptekarskiej</i>
12:30-12:45	Dzisiaj i jutro toksykologii – odniesienie do bezpieczeństwa lekowego i środowiskowego – Agnieszka Piwowar <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Prorektor ds. Studentów i Dydaktyki</i>
12:45 - 13:00	Niebezpieczne związki - kiedy lek staje się zagrożeniem dla personelu - Maciej Stawny <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Konsultant krajowy w dziedzinie farmacji szpitalnej</i>
13:00 – 13:10	Podwójna diagnoza-mechanizmy współwystępowania schizofrenii i uzależnień lekowych badane w modelach farmakologicznych - Grażyna Biała <i>Uniwersytet Medyczny w Lublinie</i>

13:10 – 13:20	Leki w ściekach – (nie)świadome zagrożenie. Porównanie wiedzy pacjentów oraz farmaceutów dotyczącej środowiskowych konsekwencji niewłaściwej utylizacji leków - Anna Hallmann <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
13:20 – 13:30	Radiofarmacja jako obszar realizacji działalności zawodowej farmaceutów - case study - Izabela Suwda Kalita <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>
13:30 - 14:30	Przerwa obiadowa

Sesja Tematyczna 2
Innowacje w technologii postaci leku
Aula W1/W2

24.09.2026	14:30 - 16:30
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Krzysztof Cał 2. Dr hab. Witold Jamróz
14:30 - 14:45	Preparaty barierowe i środki ochrony skóry – wymagania, rodzaje i metody oceny skuteczności działania ochronnego - Zofia Helena Bagińska <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>
14:45 - 15:00	Elektroprzędzone opatrunki PLGA z propolisem modułują przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej podczas gojenia ran oparzeniowych - Kinga Orlińska <i>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach</i>
15:00 - 15:15	Formulacje rekombinowanych wektorów AAV w terapii genowej - Maciej Malecki <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
15:15 - 15:30	Krytyczne aspekty technologiczne w rozwoju jałowych zawiesin antybiotyków w samoemulgujących olejach do zastosowania okulistycznego - Katarzyna Krzemińska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
15:30 - 15:45	W stronę pacjentocentrycznej terapii nadciśnienia: nanocząstki karwedilolu na bazie biodegradowalnych gwiaździstych poliesterów do termowrażliwej formulacji doodbytniczej - wpływ matrycy i stabilizatora - Joachim Frankowski <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
15:45 - 16:00	Albuminowe nanocząstki do dostarczania białek antyangiogennych w terapii przeciwnowotworowej - Alicja Szatanik <i>Pomorski Uniwersytet Medyczny</i>
16:00 - 16:15	Hydrożele poliglicydolu o wysokiej masie molowej z klindamycyną i nanocząstkami metali: związek właściwości reologicznych z profilem uwalniania i aktywnością przeciwbakteryjną - Radosław Balwierz <i>Uniwersytet Opolski</i>
16:15 - 16:30	Sporządzanie czopków w recepturze aptecznej z użyciem miksera recepturowego – dlaczego nie dowiesz się tego z polskich podręczników akademickich? - Andrzej Winnicki <i>Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy</i>

Sesja Tematyczna 7
Żywność i żywienie w ochronie zdrowia
W3

24.09.2026	14:30 - 16:45
<i>Prowadzący</i>	1. Dr hab. Anna Prescha, prof. UMW 2. Prof. dr hab. Barbara Bobrowska-Korczak
14:30 - 14:45	Wpływ spożycia innowacyjnej żywności funkcjonalnej na wybrane parametry metaboliczne u osób z insulinoopornością - Katarzyna Socha <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>
14:45 - 15:00	Charakterystyka i ocena jakości zdrowotnej frakcji lipidowej roślinnych zamienników produktów mlecznych - Hanna Mojska <i>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy</i>
15:00 - 15:15	Wpływ rodzaju kondycjonowania na stan odżywienia pacjentów pediatrycznych po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych - Joanna Pieczyńska <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
15:15 - 15:30	Nutrikosmetyki jako źródło potencjalnego narażenia na arsen - Anna Puścion-Jakubik <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>
15:30 - 15:45	Interakcje urolityn z lekami stosowanymi klinicznie w nowotworach prostaty - Iwona J. Stanisławska <i>Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>
15:45 - 16:00	Od składu chemicznego do bioaktywności – jak właściwości olejów i ich frakcji z nasion granatu, czarnej porzeczki i opuncji figowej determinują ich potencjał biologiczny – Magdalena Grajzer <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
16:00 - 16:15	Wartość odżywcza i profil kwasów tłuszczowych mleka matki karmiącej piersią bliźnięta różnej płci - Edyta Jasińska-Melon <i>Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy</i>
16:15 - 16:30	Wpływ spożycia mielonej łuski gryki na stan skóry pacjentów z łuszczycą zwyczajną (<i>Psoriasis vulgaris</i>) – badania pilotażowe - Renata Markiewicz-Żukowska <i>Uniwersytet Medyczny w Białymstoku</i>

25.09.2026 Piątek

Sesja Tematyczna 8
Forum Młodych
Aula W1/W2

24.09.2026	9:00 - 10:45
<i>Prowadzący</i>	1. Prof. dr hab. Grażyna Biała 2. Mgr Natalia Sauer
9:00 – 9:15	Wpływ pulsacyjnego pola elektrycznego (PEF) na profil fitochemiczny <i>Iris domestica</i> (L.) Goldblatt & Mabb. - Kajetan Grzelka <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
9:15 – 9:30	Opracowanie i charakterystyka fizykochemiczna płynnej formułacji przeciwdrobnoustrojowej zawierającej terpeny pochodzenia roślinnego i kokamidopropylobetainę - Aleksandra A. Woytoń <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
9:30 – 9:45	Projektowanie nanokompozytów TiO₂/CeO₂ o obniżonej fototoksyczności do zastosowań farmaceutycznych - Zuzanna Styrna <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
9:45 – 10:00	Perspektywy wykorzystania technologii druku 3D w rozwoju transdermalnych systemów mikroigłowych w kontekście leczenia depresji - Monika Wojtyłko <i>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</i>
10:00 – 10:15	Krzemionka mezoporowata SBA-15 jako nośnik kannabidiolu: charakterystyka fizykochemiczna oraz ocena biologiczna w modelach raka płuc - Dorota Bęben <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
10:15 – 10:30	Skupione ultradźwięki o wysokiej intensywności (20 MHz HIFU) jako alternatywa dla leczenia miejscowego porokeratozy - Natalia Sauer <i>Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu</i>
10:30 – 10:45	Postawy proekologiczne farmaceutów i techników farmaceutycznych a informowanie pacjentów o utylizacji leków — praktyka, bariery i oczekiwane wsparcie - Dagmara Leszczyńska <i>Gdański Uniwersytet Medyczny</i>
10:30 - 13:30	W trybie ciągłym "Stolik kawowo-lunchowy"

Sesja plenarna

Forum Farmacji Przemysłowej

Lek jako dobro strategiczne – państwo, nauka i przemysł wobec wyzwań bezpieczeństwa lekowego i odporności systemu zdrowotnego

25.09.2026	11:00 - 12:45
<i>Prowadzący</i>	Dr Artur Owczarek
11:00 – 11:15	Krajowa produkcja API - wyzwania technologiczne, ekonomiczne i regulacyjne na drodze do suwerenności lekowej – dr Maciej Barys <i>Novasome sp. z o.o.</i>
11:15 – 11:30	Wyzwania krajowej produkcji leków gotowych jako elementu bezpieczeństwa lekowego państwa – dr Krzysztof Bilmin <i>PPF Hasco-Lek S.A.</i>
11:30 – 11:45	Bezpieczeństwo lekowe Polski w kontekście rozwiązań prawnych w ustawie o refundacji - Mecenasa Katarzyna Czyżewska <i>Czyżewscy Kancelaria Adwokacka</i>
11:45 – 12:45	Dyskusja panelowa: „Lek jako dobro strategiczne – państwo, nauka i przemysł wobec wyzwań bezpieczeństwa lekowego i odporności systemu zdrowotnego” moderator panelu, dr Artur Owczarek – Konsultant wojewódzki w dziedzinie farmacji przemysłowej dla województwa dolnośląskiego min. Michał Jaros – Sekretarz stanu, Ministerstwo Rozwoju i Technologii prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska – Konsultant krajowy w dziedzinie farmacji przemysłowej plk mgr farm. Katarzyna Banasik – Departament Wojskowej Służby Zdrowia Ministerstwo Obrony Narodowej ppłk. mgr psych. Mikołaj Kędzierski – 2. Wojskowy Szpital Polowy kpt. lek. med. Piotr Heinzel – 2. Wojskowy Szpital Polowy dr Maciej Barys – Dyrektor ds. Operacyjnych, Centrum Badawczo-Rozwojowe Novasome sp. z o.o. dr Krzysztof Bilmin – Dyrektor Pionu Medycznego, PPF Hasco-Lek S.A. mec. Katarzyna Czyżewska – Czyżewscy Kancelaria Adwokacka
10:30 - 13:30	Warsztaty
10:30 - 12:00	I. Powikłania farmakoterapii w praktyce farmaceuty, czyli rzecz o pacjencie z wielochorobowością i wielolekowością – jak postępować
12:00 - 13:30	II. Powikłania farmakoterapii w praktyce farmaceuty, czyli rzecz o pacjencie z wielochorobowością i wielolekowością – jak postępować Dr hab. Jarosław Woroń <i>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków</i>
13:30	Zakończenie Zjazdu Zamknięcie biura

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH**Sesja Tematyczna 1****Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna – VI Sympozjum „Szkoła Chemii Medycznej”****SP1-01 Między znanym a nieznanym: nowe możliwości izoksazoli w chemii leków***Urszula Bąchor, Tomasz Wąsowicz, Ewa Drozd-Szczygieł, Malwina Brożyna, Adam Junka, Marcin Mączyński***SP1-02 5-Eno-2-arylamino-1,2,4-tiazol-4(5H)-ony indukują apoptozę w komórkach raka piersi***Anna Bielawska, Rostyslav Dudchak, Magdalena Podolak, Ivan Sydorenko, Robert Czarnomysy, Agnieszka Gornowicz, Olexandr Karpenko, Serhii Holota, Krzysztof Bielawski, Roman Lesyk***SP1-03 Nowe inhibitory endocytozy blokujące wnikanie białka HIV-1 Tat do komórek nerwowych***Olga Szewczyk-Roszczenko, Piotr Roszczenko, Anna Shmakova, Ihor Yushyn, Serhii Holota, Robert Czarnomysy, Anna Bielawska, Yegor Vassetzky, Roman Lesyk, Krzysztof Bielawski***SP1-04 Synteza, kontrola jakości i ocena biologiczna nowego radiofarmaceutyku znakowanego ⁶⁸Ga w perspektywie diagnostyki raka trzustki***Magdalena Bruzgo-Grzybko, Izabela Suwda Kalita, Adam Jan Olichwier, Natalia Bielicka, Ewa Chabielska, Anna Gromotowicz-Popławska***SP1-05 Synteza, charakterystyka strukturalna oraz właściwości przeciwnowotworowe nowych chloropochodnych tiazolo[4,5-d]pirymidyny***Iwona Bryndal, Lilianna Becan, Nina Rembiałkowska, Wojciech Szlasa, Anna Pyra, Marcin Mączyński***SP1-06 Optymalizacja procesu syntezy Tadalafilu z wykorzystaniem sond procesowych - analiza kinetyki reakcji***Dominik Bykowski, Kornelia Pajęczkowska, Marta Magdycz, Łukasz Mucha, Sylwia Piasecka, Stanisław Pikul, Maciej Barys, Tomasz Han***SP1-07 Synteza i badania biologiczne nowych aminoalkilamidowych pochodnych o potencjalnym działaniu przeciweglakowym***Grażyna Chłoń-Rzepa, Monika Gluch-Lutwin, Barbara Mordyl, Agata Siwek, Małgorzata Wolak, Magdalena Podolak, Rostyslav Dudchak, Agnieszka Gornowicz, Robert Czarnomysy, Krzysztof Bielawski, Anna Bielawska***SP1-08 Ocena kompatybilności preparatu imipenem/cylastatyna z wybranymi mieszaninami żywienia pozajelitowego***Bartosz Drozdzyński, Katarzyna Dettlaff***SP1-09 Fotodegradacja delafloksacyny i megluminianu delafloksacyny pod wpływem promieniowania UVA - wpływ jonów metali i rozpuszczalnika***Urszula Hubicka, Barbara Żuromska-Witek, Agnieszka Dużyk, Magdalena Kica, Przemysław Dorożyński***SP1-10 Surfactantowo-polimerowa modyfikacja aktywności lipolitycznej immobilizowanej lipazy B z *Candida antarctica****Jacek Dulęba, Joanna Siódmiak, Dominik Mieszkowski, Piotr Bilski, Katarzyna Skulmowska-Polok, Joanna Liszniańska, Paulina Drapińska, Wiktoria Królikowska, Oliwia Filek, Karolina Boska, Paulina Godzińska, Tomasz Siódmiak***SP1-11 Nowe pochodne pikolinonitrylu: synteza wykorzystująca 1,3,4-oksadiazolo-2(3H)-tiony oraz ocena aktywności przeciwdrobnoustrojowej***Katarzyna Gobis, Malwina Krause, Małgorzata Szczesio, Agnieszka Głogowska, Ewa Augustynowicz-Kopeć, Izabela Korona-Główniak*

- SP1-12** Wpływ selektywnych funkcjonalnie agonistów receptorów 5-HT_{1A} o zróżnicowanej preferencji szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej na zaburzenia pozapiramidowe u szczurów
Magdalena Jastrzębska-Więsek, Daria Wilczyńska, Anna Partyka, Anna Wesółowska, Monika Głuch-Lutwin, Joanna Śniecikowska, Marcin Kołaczkowski
- SP1-13** Oznaczanie śladowej zawartości ołowiu w tabletkach neutralizujących kwas żołądkowy z zastosowaniem techniki ICP-MS
Łukasz Jedynak, Maria Jedynak, Marta Zezula, Karolina Duranowska-Lesiak
- SP1-14** Kompatybilność prednizolonu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu all-in-one
Szymon Tomczak, Piotr Durczak, Kacper Hofman, Anna Jelińska
- SP1-15** Synteza nowych hydrazydowych pochodnych (3-pirydylo)tiazolo[4,5-d]pirymidyny z podstawnikami fluorowymi o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej
Heorhi Karotki, Iwona Bryndal, Lilianna Becan, Wojciech Szlasa, Nina Rembiałkowska
- SP1-16** Ocena potencjału przeciwdrobnoustrojowego i przeciwnowotworowego pochodnych 2H-imidazol[1,2-a]pirolo[1,2-c]imidazol-5(3H)-onu
Jakub Kokoszka, Piotr Graczyk, Katarzyna Turecka, Wiktoria Suchojad, Łukasz Balewski, Monika Maciąg-Dorszyńska, Justyna Stefanowicz-Hajduk, Anita Kornicka
- SP1-17** Otrzymywanie eterów oksymów wybranych ketonów cyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej
Tomasz Kosmalski, Renata Studzińska
- SP1-18** Synteza i ocena "in silico" właściwości farmakologicznych i farmakokinetycznych nowych pochodnych pirydo-3,4-dikarboksyimidu.
Weronika Kraszevska, Bartłomiej Gruca, Edward Krzyżak, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek
- SP1-19** Wpływ modyfikacji struktury sulfonamidowych pochodnych metforminy na wybrane cele molekularne związane z patogenezą choroby Alzheimera
Magdalena Markowicz-Piasecka, Kristiina M. Huttunen
- SP1-20** Homogenizacja jako parametr formulacyjny modulujący aktywność katalityczną lipazy B z *Candida antarctica* w układach emulsyjnych
Dominik Mieszkowski, Joanna Siódmiak, Jacek Dulęba, Piotr Bilski, Julia Tokarczuk, Wiktoria Wolnicka, Adrianna Nowacka, Natalia Wiśniewska, Tomasz Siódmiak
- SP1-21** Study of the mechanism of action of propranolol in situational anxiety
Adrianna Witczyńska, Kamilla Blecharz-Klin, Katarzyna Ziętał, Justyna Pyrzanowska, Agnieszka Piechal, Dagmara Mirowska-Guzel, Łukasz Fijałkowski, Natalia Kubryń, Alicja Nowaczyk
- SP1-22** Aktywność przeciwzapalna nowych pochodnych 1,2,4-triazolu
Renata Paprocka, Małgorzata Wiese-Szadkowska, Alicja Walewska, Sylwia Książak, Lidia Gackowska, Andrzej Eljaszewicz
- SP1-23** Mechanochemiczna synteza, charakterystyka fizykochemiczna i farmaceutyczna nowych modyfikacji krystalicznych diacereiny
Edyta Pindelska, Zbigniew Majka
- SP1-24** Wykorzystanie komputerowego modelowania reaktorów do wsparcia rozwoju procesów syntezy substancji wysokoaktywnych
Lidia Różyło, Paweł Punda, Katarzyna Gobis
- SP1-25** Oznaczanie nukleozydów i deoksynukleozydów w próbkach moczu jako potencjalnych wskaźników nowotworów układu moczowo-płciowego
Wiktoria Struck-Lewicka, Julia Jacyna-Gębala, Małgorzata Artymowicz, Paweł Wiczling, Mariusz Markuszewski, Piotr Gutknecht, Michał J. Markuszewski, Danuta Siluk
- SP1-26** Aktywność, enancjoselektywność i stabilność CALB immobilizowanej na agarozie z grupami oktylowymi w modelowych reakcjach o znaczeniu farmaceutycznym
Tomasz Siódmiak, Joanna Siódmiak, Jacek Dulęba, Gudmundur G. Haraldsson

- SP1-27 Synteza i badania strukturalne hybrydowych pochodnych indolu i oksazolo[5,4-d]pirymidyny jako potencjalnych inhibitorów MMP-13**
Aleksandra Sochacka-Ćwikła, Remigiusz Placzek, Marcin Mączyński, Żaneta Czyżnikowska
- SP1-28 Modelowanie molekularne w naukach farmaceutycznych**
Maciej Spiegel
- SP1-29 Ocena efektu cytotoksycznego nowo syntezowanych pochodnych izotiazolo[5,4-b]pirydyny w liniach raka jajnika**
Małgorzata Strzelecka, Iwona Deszcz, Kinga Demska, Piotr Świątek, Julia Bar
- SP1-30 Badania termiczne pseudopolimorficznych odmian nowej, arylopiperazynowej pochodnej piroksykamu**
Berenika M. Szczęśniak-Sięga, Igor Mucha
- SP1-31 Synteza oraz badania *in silico* nowych pochodnych pirolo[3,4-c]pirydyny o spodziewanej aktywności przeciwzapalnej**
Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek
- SP1-32 Fused benzodiazepine derivatives as a potential tool for cancer treatment**
Paweł Szlufik
- SP1-33 Ocena zgodności pentoksyfiliny z emulsjami żywienia pozajelitowego w modelu Y-site**
Szymon Tomczak, Aleksandra Kowalska, Mahmoud Taha Sarhan, Anna Jelińska
- SP1-34 Badania rentgenostrukturalne pochodnej kwasu aminobenzoowego — inhibitora Interleukiny 15**
Kinga Trzcinska, Piotr Krzeczynski, Olga Michalak
- SP1-35 Synteza i analizy *in silico* nowych alkilopochodnych 6-(4-chlorofenylo)-4-metylopirolo[3,4-c]pirydyny**
Anna Wójcicka, Zuzanna Maria Kot, Katarzyna Waclawczyk, Marcin Mączyński, Ewa Drozd-Szczygieł
- SP1-36 Synteza oraz badania *in silico* nowych pochodnych 6-arylo-5-cyjanopirymidyny jako potencjalnych środków o działaniu przeciwnowotworowym**
Agnieszka Kozłowska, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek
- SP1-37 Synteza i badania *in silico* nowych analogów 6-metylo-5-aza-1H-izoindolo-1,3(2H)-dionu o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej i immunomodulującej**
Maja Jurkowiec, Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek
- SP1-38 Novel 1H-imidazo[4,5-c]quinoline derivatives as TLR-7 modulators with pro-apoptotic properties in breast cancer cell line**
Katarzyna Grychowska, Olga Szewczyk-Roszczenko, Piotr Roszczenko, Joanna Pęgiel, Vittorio Canale, Agnieszka Gornowicz, Nika Strašek Benedik, Krzysztof Bielawski, Matej Sova, Anna Bielawska, Paweł Zajdel

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH**Sesja Tematyczna 2****Innowacje w technologii postaci leku**

- SP2-01 Ocena wpływu metody izolacji i oczyszczania nanopęcherzyków egzosomalnych na wydajność załadunku wankomycyny w kontekście celowanej terapii przewlekłej białaczki szpikowej**
Paweł Biernat, Julia Ambroziak, Dawid Bursy, Dominik Marciniak
- SP2-02 Nośniki lipidowe i stałe rozproszenia jako systemy dostarczania etodolaku w hydrożelach**
Anna Czajkowska-Kośnik, Elżbieta Tyllo, Radosław A. Wach, Katarzyna Winnicka
- SP2-03 Ocena stabilności dyspersyjnej i elektrostatycznej nowych formułacji pian na bazie surfaktantów do aplikacji miejscowej**
Arleta Dołowacka-Jóźwiak, Aleksandra Chojcka, Dorota Haznar -Garbacz, Monika Gasztych, Ruth Dudek-Wicher, Bożena Karolewicz
- SP2-04 Minitabletki z prednizonem jako pediatryczna postać leku: ocena wpływu nośników hydrożelowych na uwalnianie substancji czynnej**
Maja Frankiewicz, Katarzyna Centkowska, Kinga Maksymowicz, Małgorzata Sznitowska
- SP2-05 Projektowanie i optymalizacja składu mieszaniny surfaktantów dla okulistycznych nanoemulsji na bazie kwasu oleinowego otrzymywanych metodą homogenizacji wysokociśnieniowej**
Agnieszka Gawin-Mikołajewicz, Dominik M. Marciniak, Katarzyna Malec, Bożena Karolewicz
- SP2-06 Ocena właściwości fizykochemicznych hydrożeli złożonych z metylocelulozy oraz chitozanu, zawierających albuminę**
Wioletta Gebel, Grzegorz Gądek, Lucyna Bułaś
- SP2-07 Optymalizacja technologii wytwarzania minitabletek na przykładzie simwastatyny**
Marta Prażanowska, Arleta Dołowacka-Jóźwiak, Katarzyna Malolepsza-Jarmołowska, Daniel Żakowiecki, Dorota Haznar-Garbacz
- SP2-08 Formułacja i badania produktów do dezynfekcji rąk**
Justyna Kołodziejczyk, Paulina Nawrot, Michał Nachajski, Michał Kołodziejczyk
- SP2-09 Development of a Dry Powder Blend Fixed-Dose Combination of Ramipril and Indapamide**
Piotr Paduszyński, Anna Madanecka, Joanna Szeląg, Małgorzata Kosk – Wyczyńska
- SP2-10 Ocena stabilności API z grupy inhibitorów kinaz białkowych w preparatach liposomalnych**
Katarzyna Malec, Laura Ledwoch, Bożena Karolewicz
- SP2-11 Analiza mechanistyczna divergencji pomiędzy depozytem skórny a biodostępnością ogólnoustrojową lidokainy i tetrakainy: ocena porównawcza nowoczesnych nośników transdermalnych na modelu minipig Göttingen**
Dominik Marciniak, Dawid Bursy, Paweł Biernat, Radosław Balwierz
- SP2-12 Optymalizacja cech morfologicznych filmów polimerowych do stosowania w leczeniu wulwodynii**
Michał Kołodziejczyk, Jakub Rosik, Michał Nachajski, Justyna Kołodziejczyk
- SP2-13 Opracowanie i rozwój metod UPLC-UV do badania rozpuszczalności nowych form krystalicznych z możliwością przyszłego zastosowania w biomedycynie**
Paulina Nieścior-Browińska, Magdalena Ruszczak, Katarzyna Gibuła, Anna Zep, Marta Zezula
- SP2-14 Elektroprzędzone opatrunki PLGA z propolisem modulują przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej podczas gojenia ran oparzeniowych**
Kinga Orlińska, Katarzyna Komosińska-Vassev, Paweł Olczyk

SP2-15 Opracowanie procedury sporządzania i ocena trwałości jałowego roztworu do perfuzji wątroby prowadzonej w warunkach normotermii

Marcin Placzek, Marta Milewska, Małgorzata Sznitowska, Patrycja Bąk, Bogusława Szmaja, Robert Kowalski, Wioletta Kaliszan, Piotr Domagała, Rafał Paluch

SP2-16 Badania kompatybilności wybranych leków przeciwzakrzepowych z substancjami pomocniczymi z wykorzystaniem metod TGA, c-DTA oraz kolorymetrii CIE L*a*b*

Natalia Lewicka, Konrad Witek, Paweł Ramos

SP2-17 Ocena możliwości otrzymywania gąbek dopochwowych zawierających lulikonazol z wykorzystaniem potrójnie sieciowanego alginianu sodu

Marta Szekalska, Katarzyna Sosnowska, Katarzyna Winnicka

SP2-18 Wykorzystanie procesu suszenia rozpyłowego do optymalizacji właściwości cząstek lipidowych z wybranymi substancjami leczniczymi

Eliza Wolska, Kim Van Hoydonck, Krzysztof Cal

SP2-19 Porównanie wpływu substancji poślizgowych z grupy trójzasadowych fosforanów wapnia na właściwości płynięcia modelowej substancji, lecytyny słonecznikowej

Daniel Żakowiecki, Ewa Adamkowska, Krzysztof Cal

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH**Sesja Tematyczna 3****Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne**

- SP3-01 Głos pacjentów i farmaceutów jako czynnik zmian w projektowaniu odpowiedzialnych opakowań farmaceutycznych**
Aleksandra Czumaj, Danuta Dudzik, Dagmara Leszczyńska, Paulina Goździk, Anna Hallmann
- SP3-02 Rola farmaceuty w opiece nad pacjentem z raną – studium przypadku**
Arkadiusz Sokal, Klaudia Stoczer, Paweł Ramos, Anita Stanjek-Cichoracka
- SP3-03 Ocena właściwości organoleptycznych i reologicznych formułacji hydrożelowych zawierających wybrane substancje o działaniu miejscowo znieczulającym**
Lucyna Bułaś, Mateusz Lorenc, Wioletta Gebel
- SP3-04 Znaczenie koloru tabletek w kontekście przestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych – badanie ankietowe**
Rafał Chiczewski, Wiktoria Karło, Dorota Wątróbska-Świątkowska
- SP3-05 Zmiana kategorii dostępności produktów leczniczych (Rx do OTC) a bezpieczeństwo samoleczenia - perspektywy rozwoju praktyki zawodowej w świetle farmacji translacyjnej**
Agata Świsulska, Ewa Długosz
- SP3-06 Charakterystyka półstałych postaci leku zawierających ekstrakt z *Cannabis flos* do zastosowań dermatologicznych**
Magdalena Fast, Dawid Bursy, Oliwia Ciosek, Ewelina Gołębiowska, Bożena Karolewicz
- SP3-07 Indukcja odpowiedzi zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym – model *in vitro* jako narzędzie badawcze**
Justyna Folta, Zuzanna Rzepka, Dorota Wrześniok
- SP3-08 The role of vulvar, vaginal, and gut microbiota in the pathogenesis and clinical course of vulvar lichen sclerosus**
Katarzyna Karłowicz-Bodalska, Agata Wilczek, Kornelia Paluch, Zuzanna Szpyra, Grażyna Bodalska
- SP3-09 Znaczenie roli farmaceuty w zapewnieniu bezpieczeństwa farmakoterapii – przegląd lekowy jako element opieki farmaceutycznej nad pacjentem geriatrycznym**
Katarzyna Kruk, Monika Trofimiuk, Anna Puścion – Jakubik, Katarzyna Socha, Marta Baranowska-Kuczko, Katarzyna Winnicka
- SP3-10 Bariery komunikacyjne w opiece farmaceutycznej nad pacjentami z niepełnosprawnością sensoryczną**
Barbara Maciuszek-Bartkowska, Emilia Bielewicz-Dubiec, Krzysztof Kus
- SP3-11 Badanie opinii i doświadczeń kobiet na temat dostępu do antykoncepcji hormonalnej w Polsce.**
Natalia Wrzosek
- SP3-12 Ocena znajomości oznakowania „WAŻNA INFORMACJA” oraz dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka (aRMM) wśród personelu medycznego i pacjentów – założenia badania oraz wstępne wyniki**
Artur Owczarek, Wojciech Kuc, Michał Kuska, Andrzej Czesławski, Krystyna Cegielska-Perun, Olga Fedorowicz, Dominik Marciniak, Bożena Karolewicz
- SP3-13 Wpływ modulacji procesu autofagii na skuteczność farmakoterapii czerniaka melanotycznego**
Dominika Stencel, Zuzanna Rzepka, Dorota Wrześniok
- SP3-14 Analiza absencji chorobowej w latach 2019-2024**
Wioletta Polak, Justyna Dymek, Anna Gołda, Agnieszka Skowron
- SP3-15 Problemy jakościowe suplementów diety jako źródło zagrożeń zdrowotnych – analiza zafałszowań i zanieczyszczeń w ostatniej dekadzie**
Ewa Żurawska-Plaksej, Katharina Hausler, Anna Bizoń, Agnieszka Piwowar

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH

Sesja Tematyczna 4

Lek roślinny – od badań naukowych po współczesne terapie

- SP4-01** Nowe alkoksylowe pochodne chryzyny – synteza, analiza struktury
Arkadiusz Sokal, Klaudia Stoczer, Paweł Ramos, Anita Stanjek-Cichoracka, Monika Kadela-Tomanek
- SP4-02** Materia Medica Opoliensis: relacyjna baza danych integrująca wielosystemową wiedzę o naturalnych surowcach leczniczych i fitoterapii
Zbigniew Skotnicki, Radosław Balwierz
- SP4-03** Wpływu miksoksantofili pochodzących z *Arthrospira platensis* na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów eksperymentalnym zespołem metabolicznym
Maria Zych, Radosław Wolan, Kacper Grzywnowicz, Sylwia Klasik-Ciszewska, Paweł Żbik, Przemysław Malec, Joanna Folwarczna
- SP4-04** Wpływ spiruliny i fikocyjaniny na stężenie cytokin w surowicy krwi u szczurów z niedoborem estrogenów
Kacper Grzywnowicz, Sylwia Klasik-Ciszewska, Radosław Wolan, Zenon Czuba, Maria Zych, Joanna Folwarczna
- SP4-05** Wpływ honokiolu i magnololu na parametry morfologiczne krwi szczurów z cukrzycą indukowaną dietą wysokotłuszczową i streptozotocyną
Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska, Weronika Borymska, Maria Zych, Sławomir Dudek, Piotr Bramora, Katarzyna Szalabska-Rapała
- SP4-06** Wpływ miksoksantofili wyizolowanych z *Arthrospira platensis* na stężenie cytokin w surowicy krwi u szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym
Maria Zych, Sylwia Klasik-Ciszewska, Kacper Grzywnowicz, Radosław Wolan, Paweł Żbik, Przemysław Malec, Zenon Czuba, Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska, Joanna Folwarczna
- SP4-07** HPTLC- bioautographic profiling for the identification of bioactive compounds in *Rhododendron tomentosum* Harmaja shoots
Halyna Kukhtenko, Izabela Jasicka-Misiak
- SP4-08** Herbata górską w nowym świetle - profile fitochemiczne i aktywność immunomodulująca trzech gatunków rodzaju *Sideritis* L.
Koltun-Jasion Małgorzata, Niekurzak Wiktoria
- SP4-09** Wpływ wzbogacenia hodowli *Lentinula edodes* w selen na właściwości strukturalne i antyoksydacyjne biosyntetyzowanych polisacharydów
Eliza Malinowska, Grzegorz Łapienis, Jadwiga Turło
- SP4-10** Wpływ ekstraktu z liści *Arctium lappa* L. i jego frakcji na odpowiedź oksydacyjną i zapalną keratynocytów indukowaną promieniowaniem UVB
Zuzanna Markowska, Weronika Skowrońska, Katarzyna Bączek, Agnieszka Bazylko
- SP4-11** Biotransformacja glikozydów fenolowych z kwiatów *Lavandula angustifolia* przez mikrobiotę jelitową i komórki nabłonka jelitowego Caco-2
Michał Markowski, Diana Dolzhko, Zuzanna Markowska, Aleksandra Donat, Aleksandra Lesień, Sebastian Granica
- SP4-12** Charakterystyka fitochemiczna i aktywności biologicznej liści *Gaultheria miqueliana* Takeda
Piotr Michel, Karolina Rudnicka, Marcin Włodarczyk, Agnieszka Kicel, Klaudia Świercz, Natalia Woźniak, Monika A. Olszewska
- SP4-13** Wpływ ekstraktów z kielków koniczyzny na komórki tarczycy *in vitro*
Adrianna Bargieł, Wojciech Paździora, Paweł Paśko, Irma Podolak, Agnieszka Galanty
- SP4-14** Potencjał aplikacyjny kwasu usninowego w kontekście zastosowania zewnętrznego w problemach skóry
Gabriela Siedlarczyk, Agnieszka Galanty

SP4-15 Zastosowanie spektrofotometrii UV-Vis i kolorymetrii CIE Lab* do oceny wpływu promieniowania UV na właściwości antyoksydacyjne naparu z mieszaniny ziół stosowanych w leczeniu infekcji układu moczowego (liści mącznicy lekarskiej, ziela ruty i liści borówki brusznicy)

Anita Stanjek-Cichoracka, Klaudia Stocierz, Arkadiusz Sokal, Paweł Ramos

SP4-16 Ocena właściwości antyoksydacyjnych układów złożonych wybranych flawonoidów i inhibitorów α -glukozydazy w kontekście leczenia cukrzycy typu 2

Klaudia Stocierz, Arkadiusz Sokal, Anita Stanjek-Cichoracka, Monika Kadela-Tomanek, Paweł Ramos

SP4-17 Badanie aktywności przeciwnowotworowej ekstraktów z wybranych gatunków *Potentilla* wobec komórek ludzkiego raka jelita grubego

Monika Tomczykowa, Roman Paduch, Tomasz M. Tomczyk, Adrian Wiater, Dominik Sroka, Jakub W. Strawa, Katarzyna Jakimiuk, Michał Tomczyk

SP4-18 Wpływ spiruliny i fikocyjaniny na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów z niedoborem estrogenów

Radosław Wolan, Kacper Grzywnowicz, Sylwia Klasik-Ciszewska, Maria Zych, Joanna Folwarczna

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH

Sesja Tematyczna 5

Farmacja kliniczna, farmacja szpitalna – bezpieczeństwo lekowe i środowiskowe

- SP5-01 Krążące proteasomy w nieswoistych zapalnych chorobach jelit u dzieci**
Justyna Brańska-Januszewska, Elżbieta Jarocka-Cyrta, Joanna Kalita, Michał Tomczyk, Halina Ostrowska
- SP5-02 Znaczenie oznaczania polimorfizmów genów TPMT i NUDT15 w indywidualizacji leczenia pochodnymi tiopuryn u dzieci z wybranymi nowotworami hematologicznymi**
Magdalena Hurkacz, Dawid Przystupski, Bożena Wróbel, Marta Machowska, Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz, Anna Wiela-Hojeńska
- SP5-03 Odpowiedź ze strony układu krążenia i oddechowego po podaniu kationowych związków neutralizujących działanie heparyn u gryzoni**
Joanna Mikłosz, Marta Stolarek-Sipior, Piotr Bonarek, Justyna Świętoń, Shin-ichi Yusa, Dariusz Pawlak, Krzysztof Szczubiałka, Andrzej Mogielnicki, Bartłomiej Kałaska
- SP5-04 Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek – celowana analiza treści wybranych Charakterystyk Produktów Leczniczych**
Marta Maciejczyk, Anna Dworakowska, Magdalena Skarżyńska, Magdalena Bujalska-Zadrożny
- SP5-05 Wpływ dawkowania i skojarzonej terapii przeciwpadaczkowej na stężenie lamotryginy w osoczu pacjentów z padaczką**
Anna Partyka, Aleksandra Napiórkowska, Elżbieta Szczygieł-Pilut, Łukasz Hońdo, Sylwia Kozłowska, Anna Wesółowska, Agnieszka Cios
- SP5-06 Immunoproteasomy w płucu szczura z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym**
Żaneta Piotrowska, Justyna Brańska-Januszewska, Irena Kasacka, Joanna Kalita, Michał Tomczyk, Halina Ostrowska
- SP5-07 Wpływ genotypu CYP2C19 na skuteczność i bezpieczeństwo eradykacji *Helicobacter pylori* – badanie pilotażowe**
Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz, Sara Przybylak, Andrzej Dryś, Anna Zubkiewicz-Zarębska

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH

Sesja Tematyczna 6

Farmacja fizyczna i farmakokinetyka

- SP6-01 Analiza porównawcza przenikania *in vitro* oraz danych PK dla bioadhezyjnej tabletki dopochwowej jako nowej terapii w leczeniu bakteryjnej waginozy**
Anna Kiryluk, Bartłomiej Kubiak, Monika Kłosińska, Emilia Szymańska
- SP6-02 Ocena kinetyki gojenia ran nekrotycznych i modulacji odpowiedzi immunologicznej po aplikacji fitochemicznego systemu terapeutycznego opartego na półstałym nośniku**
Dawid Bursy, Paweł Biernat, Dominik Marciniak, Radosław Balwierz
- SP6-03 Wpływ architektury sieci polimerowej kształtowanej PEGDMA na właściwości powierzchniowe, osmotyczne i refrakcyjne termowrażliwych układów NVCL**
Agnieszka Gola, Witold Musiał
- SP6-04 Ocena biodostępności względnej tikagreloru z kapsułek twardych i tabletek powlekanych u zdrowych ochotników**
Michał Kaza, Agnieszka Gierczak-Pachulska, Katarzyna Jarus-Dziedzic, Olga Czerepow-Bielik, Agnieszka Segiet-Swięcicka, Grzegorz Huszcza, Michał Hulak, Daniel Rabczenko, Piotr J. Rudzki
- SP6-05 Właściwości aplikacyjne skrobi modyfikowanej chemicznie i fizycznie w formie tabletek oraz hydrożeli w badaniach uwalniania *in vitro***
Justyna Kobryń, Tomasz Zięba, Witold Musiał
- SP6-06 Ocena właściwości antyoksydacyjnych oraz stabilności termicznej preparatów zawierających monakolinę K z wykorzystaniem spektrofotometrii UV-Vis, kolorymetrii CIE Lab* i analizy termogravimetrycznej**
Anita Stanjek-Cichoracka, Klaudia Stoczer, Arkadiusz Sokal, Paweł Ramos
- SP6-07 Zaburzenia metaboliczne a transport leków – model wiązania gliklazu z glikowaną albuminą surowicy ludzkiej z udziałem nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych**
Agnieszka Szkudlarek, Karolina Pilich

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH

Sesja Tematyczna 7

Żywność i żywienie w ochronie zdrowia

- SP7-01 Zawartość mono- i disacharydów w winach o obniżonej zawartości alkoholu lub bez alkoholu dostępnych na rynku w Polsce**
Gabriela Majewska, Dorota Skrajnowska, Barbara Bobrowska-Korczak
- SP7-02 Synergistyczny wpływ magnololu i honokiolu na żywotność komórek czerniaka**
Magdalena Kimsa-Dudek, Sławomir Dudek, Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska
- SP7-03 Wpływ stałego pola magnetycznego na antyoksydacyjne właściwości kwasu punikowego pozyskiwanego z granatu**
Agata Krawczyk, Agnieszka Synowiec-Wojtarowicz, Agnieszka Kosowska, Magdalena Kimsa-Dudek
- SP7-04 Interakcje urolityn z lekami stosowanymi klinicznie w nowotworach prostaty**
Iwona J. Stanisławska, Weronika Skowrońska, Anna K. Kiss
- SP7-05 Ocena ekspresji genów komórek czerniaka złośliwego (C32) w warunkach ekspozycji na hinokitiol oraz stałe pole magnetyczne**
Agnieszka Synowiec-Wojtarowicz, Celina Kruszniewska-Rajs, Agata Krawczyk, Magdalena Kimsa-Dudek
- SP7-06 Wpływ innowacyjnych formułacji roślinnych na masę ciała i stężenie w surowicy cytokin specyficznych dla adipocytów w modelu doświadczalnym otyłości *in vivo***
Małgorzata M. Brzóska, Joanna Rogalska, Alicja Roszczenko, Małgorzata Galażyn-Sidorczuk, Monika Grabia-Lis, Justyna Moskwa, Anna Puścion-Jakubik, Renata Markiewicz-Żukowska, Sylwia Naliwajko, Katarzyna Socha, Michał Tomczyk

LISTA PREZENTACJI POSTEROWYCH

Sesja Tematyczna 8

Forum Młodych

- SP8-01 Zastosowanie architektur GraphSAGE na grafach przestrzeni chemicznej w identyfikacji potencjalnych inhibitorów PARP1 dla terapii glejaka i raka piersi.**
Filip Fus, Jakub Jończyk, Anna Czopek, Agnieszka Zagórska
- SP8-02 Zastosowanie metod spektroskopowych do analizy oddziaływania neuropeptydów z jonami metali na przykładzie oddziaływania galaniny z jonami Cu(II)**
Alicja Lisowska, Kamil Zarzycki, Justyna Brasuń
- SP8-03 Opracowanie żelków leczniczych zawierających ibuprofen oraz ocena ich właściwości teksturalnych i sensorycznych**
Nadia Piotrowska, Karolina Łukasiuk, Julia Katwak, Michał Nachajski, Michał Kołodziejczyk
- SP8-04 Synteza nowych N-podstawionych pochodnych tioimidazolidynonu jako potencjalnych związków przeciwbakteryjnych**
Monika Przybysz, Monika Sturmowska, Szymon Baumgart, Renata Studzińska
- SP8-05 Synteza i ocena biologiczna nowych pochodnych imidazolu otrzymanych w reakcji kondensacji metylogliksalu z N-podstawionymi tiomocznikami**
Monika Sturmowska, Monika Przybysz, Szymon Baumgart, Renata Studzińska
- SP8-06 Interakcje pochodnych ftalimidu z poly(A) RNA**
Maja Witczak, Aleksandra Kotynia, Dominika Szkatuła, Aleksandra Marciniak
- SP8-07 Wpływ barwy światła na biosyntezę bioaktywnych metabolitów mikroalg oraz ich potencjał farmaceutyczny**
Michał Żerek, Beata Żyszka-Haberecht, Jacek Lipok

STRESZCZENIA WYKŁADÓW I KOMUNIKATÓW

Sesja Tematyczna 1

Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna – VI Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”

Synthesis and modification of hybrid molecules based on privileged *s,n*-heterocycles in the design of potential modulators of pathological processes

Serhii Holota^{1,2}, [Roman Lesyk](#)^{1,2}

¹ *Molecular Design Center*, ² *Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 69 Pekarska St., 79010 Lviv, Ukraine*
e-mail: golota_serg@yahoo.com, roman.lesyk@gmail.com

Keywords: sulfur- and nitrogen-containing heterocycles, drug design, molecular hybridization, pharmacological screening.

Introduction

Sulfur- and nitrogen-containing heterocycle derivatives occupy an exceptional and privileged place in the modern process of drug design as a valuable source of potential pharmacologically active molecules. More than 75% of drugs approved by the key regulator of the pharmaceutical market - FDA (USA) and currently available on the pharmaceutical market belong to the indicated types of heterocyclic compounds. The work summarizes the results of our own research in the field of synthesis, modification and study of the biological activity of heterocyclic compounds derived from pyrazoline, 1,2,4-triazole, 4-thiazolidinone, thiazole, furan, indole and isatin.

Materials and Methods

To optimize the processes of synthesis of potential pharmacological agents among the mentioned heterocycles, a number of effective strategies and methodologies have been developed and proposed: 1) multicomponent processes/reactions; 2) application of alternative methods of activation of chemical reactions (microwave irradiation); 3) using of simultaneous rearrangement-switching reactions ("ring-switch type"); 4) using of the concept of molecular hybridization, the synthesis of various types of structural conjugates, including antibody-drug conjugates; 5) application of the paradigms of "atom economy" and "synthetic step economy". Structure of the synthesized molecules has been investigated using spectral methods and X-ray structural analysis. Aspects of tautomerism and isomerism of a number of synthesized heterocyclic molecules have been studied.

Results and Discussion

A wide range of pharmacological assays (*in vitro* and *in vivo*) were conducted to study antitumor, antiparasitic, anti-inflammatory, anticonvulsant, antioxidant and antimicrobial activities. Highly active hit-compounds were identified as potential modulators of PPAR- γ receptors, inhibitors of endocytosis, tubulin, cyclooxygenases-1,2 and lipoxygenase-5 [1-3]. For a number of identified hits, a detailed study of the mechanisms of action and toxicity parameters was carried out. The results obtained were analyzed using *in silico* methods (COMPARE analysis, molecular docking, molecular mechanics). Based on the analysis of the results of pharmacological screening, structure-activity relationships were formed. The results obtained are of interest to specialists in the field of organic and medicinal chemistry of heterocyclic compounds.

References

- [1] K. Kosińska et al. *Cells*, vol. 13: 1007, 2024. DOI 10.3390/cells13121007
- [2] I. Yushyn et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 128: 118291, 2025. DOI 10.1016/j.bmc.2025.118291
- [3] S. Ferreira et al. *Chemical Biology & Drug Design*, vol. 107: 6, e70320, 2026. DOI 10.1111/cbdd.70320

Synteza i ocena aktywności przeciwnowotworowej wobec raka jelita grubego triazolowych zasad Schiffa: badania *in vitro* i *in vivo*

Sara Janowska¹, Piotr Roszczenko², Olga Klaudia Szewczyk-Roszczenko³, Krzysztof Bielawski³, Anna Bielawska², Agnieszka Gornowicz², Barbara Budzyńska⁴, Łukasz Kurach⁴, Oleg M. Demchuk⁵, Michał Janowski⁵, Monika Wujec⁶

¹ *Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 20-059 Lublin*

² *Zakład Biotechnologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok*

³ *Zakład Syntezy i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok*

⁴ *Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin*

⁵ *Katedra Chemii Biomedycznej i Analitycznej, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, ul. Konstantynów 1J, 20-708 Lublin*

⁶ *Katedra Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin*

Słowa kluczowe: triazole, zasady Schiffa, rak jelita grubego, aktywność przeciwnowotworowa

Wstęp

Rak jelita grubego (CRC) jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie i drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z nowotworami.¹ Według statystyk, w 2020 roku odnotowano ponad 1,9 miliona nowych przypadków tej choroby oraz blisko 0,9 miliona zgonów z jej powodu.¹ Najwłaściwszą odpowiedzią na współczesne wyzwania terapii CRC jest opracowanie skutecznych i selektywnych leków przeciwnowotworowych, które różnią się mechanizmem działania i strukturą od obecnie stosowanych form farmakoterapii. Wśród związków budzących zainteresowanie znajdują się pochodne zawierające różne układy heterocykliczne z atomami azotu.³ Heterocykle zawierające atomy azotu, w tym triazole, cieszą się rosnącym zainteresowaniem w onkologii, a wiele struktur zawierających ten układ jest stosowanych w praktyce klinicznej.⁴

Materiały i Metody

W niniejszym badaniu zaprojektowano, zsyntetyzowano i poddano ocenie biologicznej dwanaście zasad Schiffa zawierających rdzeń 1,2,4-triazolu, pochodzących od 4-amino-5-(3-fluorofenilo)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazolo-3-tionu oraz 4-amino-5-(3-metoksyfenilo)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazolo-3-tionu. W celu oceny cytotoksyczności nowo zsyntetyzowanych pochodnych przeprowadzono wstępną analizę z wykorzystaniem testu cytotoksyczności (MTT). Działanie nowych związków porównano z 5-fluorouracylem i doksorubicyną jako związkami referencyjnymi. Analizę przeprowadzono na komórkach linii raka jelita grubego HT-29 i DLD-1. Dla trzech związków, które wykazały najwyższą aktywność w testach *in vitro*, przeprowadzono badania na modelu ksenoprzeszczepu u larw danio przegowanego.

Wyniki i wnioski

W badaniach przesiewowych na komórkach linii komórkowych raka jelita grubego DLD-1 i HT-29 zidentyfikowano trzy związki o silnej aktywności cytotoksycznej, porównywalnej lub przewyższającej 5-fluorouracyl i doksorubicynę, przy jednoczesnej niskiej toksyczności wobec komórek prawidłowych fibroblastów. Związek B3 wykazał najwyższą aktywność wobec linii DLD-1 ($IC_{50} = 7,69 \mu M$), natomiast A4 wykazał najsilniejsze działanie przeciwko HT-29 ($IC_{50} = 11,46 \mu M$). Badania morfologiczne oraz barwienie DAPI/H2DCFDA potwierdziły indukcję apoptozy związaną ze stresem oksydacyjnym, a wszystkie aktywne pochodne zatrzymywały cykl komórkowy w fazie G1. W badaniach *in vivo* na ksenoprzeszczepach u larw danio przegowanego wykazano znaczące hamowanie wzrostu guza przez związki A2, A4 i B3. Uzyskane wyniki wskazują, że zasady Schiffa zawierające w swojej strukturze układ 1,2,4-triazolu są obiecującymi strukturami wiodącymi do dalszego rozwoju w badaniach nad lekami przeciwnowotworowymi.

Piśmiennictwo:

- [1] Roshandel, G.; Ghasemi-Kebria, F.; Malekzadeh, R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers* (Basel). 2024, 16 (8), 1530. <https://doi.org/10.3390/cancers16081530>.
- [2] Haynes, J.; Manogaran, P. Mechanisms and Strategies to Overcome Drug Resistance in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26 (5), 1988. <https://doi.org/10.3390/ijms26051988>.
- [3] Hosseinzadeh, Z.; Ramazani, A.; Razzaghi-Asl, N. Anti-Cancer Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Curr. Org. Chem.* 2018, 22 (23), 2256–2279. <https://doi.org/10.2174/1385272822666181008142138>.
- [4] Aly, A. A.; Hassan, A. A.; Mohamed, N. K.; Abd El-Aal, A. S.; Balboul, B. A. A.; Nayl, A. A.; Bräse, S.; Ramadan, M. Synthesis, Reactions, and Biological Applications of 1,2,4-Triazoles: A Review. *Curr. Org. Chem.* 2025, 29 (11), 841–868. <https://doi.org/10.2174/0113852728348836241104024823>.

Badania pochodnych 1,2-benzotiazyny – oddziaływanie z modelowymi błonami fosfolipidowymi, hamowanie cyklooksigenazy, cytotoksyczność

Jadwiga Maniewska¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: błony modelowe, cyklooksigenaza, 1,2-benzotiazyna, DSC

Wstęp

Oksykamy, będące pochodnymi 1,2-benzotiazyny, stanowią grupę niesteroidowych leków przeciwzapalnych o potwierdzonej aktywności przeciwzapalnej i przeciwbólowej [1]. Modyfikacje strukturalne szkieletu 1,2-benzotiazyny mogą prowadzić do uzyskania nowych związków o zróżnicowanej aktywności biologicznej, w tym właściwościach przeciwnowotworowych [2,3]. Celem pracy była ocena właściwości biologicznych nowych pochodnych 1,2-benzotiazyny, obejmująca badanie ich oddziaływania z modelowymi błonami fosfolipidowymi, aktywności cytotoksycznej wobec wybranych linii komórkowych oraz zdolności hamowania izoenzymów cyklooksigenazy COX-1 i COX-2.

Materialy i Metody

Badaniom poddano serię arylopiperazynowych pochodnych 1,2-benzotiazyny. Oddziaływanie związków z modelowymi błonami fosfolipidowymi zbudowanymi z DPPC lub DMPC analizowano metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Aktywność cytotoksyczną oceniano testem MTT z wykorzystaniem linii komórek raka piersi (MCF-7, MCF-7/DX), raka jelita grubego (LOVO, LOVO/DX) oraz prawidłowych fibroblastów V79. Hamowanie aktywności COX-1 i COX-2 oznaczono metodą enzymatyczną, natomiast potencjalne oddziaływania badanych pochodnych z centrum aktywnym COX-2 analizowano metodami dokowania molekularnego.

Wyniki i wnioski

Wszystkie badane pochodne 1,2-benzotiazyny oddziaływały z modelowymi błonami fosfolipidowymi, powodując zależne od stężenia, obniżenie temperatury głównej przemiany fazowej fosfolipidu, oraz zaburzenie organizacji dwuwarstwy lipidowej, co potwierdza ich zdolność do inkorporacji w błonę modelową. Badania cytotoksyczności wykazały największą aktywność wobec komórek raka jelita grubego, zwłaszcza linii LOVO i LOVO/DX. Najbardziej obiecujące właściwości wykazały związki PR45 i PR49, które charakteryzowały się korzystnym stosunkiem aktywności przeciwnowotworowej do toksyczności wobec komórek prawidłowych. Szczególnie istotnym wynikiem było silniejsze hamowanie proliferacji komórek LOVO/DX przez związek PR45 w stężeniu 1 μ M niż przez doksorubicynę zastosowaną w tym samym stężeniu. Wszystkie badane pochodne wykazywały słabe hamowanie cyklooksygenaz, z przewagą aktywności wobec COX-1. Najsilniejszym inhibitorem COX-2 był związek PR49, natomiast PR45 charakteryzował się najwyższą selektywnością względem COX-2. Wyniki dokowania molekularnego potwierdziły możliwość wiązania obu związków z centrum aktywnym COX-2, jednak nie przełożyło się to na wysoką aktywność hamującą wobec enzymu. Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność biologiczna badanych pochodnych 1,2-benzotiazyny jest związana przede wszystkim z ich oddziaływaniem z błonami komórkowymi oraz działaniem cytotoksycznym, natomiast hamowanie COX-2 prawdopodobnie nie stanowi głównego mechanizmu odpowiedzialnego za obserwowany efekt przeciwnowotworowy. Związki PR45 i PR49 wydają się być najlepszymi kandydatami do dalszych badań.

Piśmiennictwo:

- [1] S. Xu; C.A. Rouzer; L.J. Marnett, Oxycams, a Class of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Beyond. *IUBMB Life* 2014, 66, 803–811, doi:10.1002/iub.1334.
- [2] L.F. Abdalla; R. Chaudhry Ehsanullah; F. Karim; A. Oyewande; S. Khan, Role of Using Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Chemoprevention of Colon Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Cureus* 2020, 12, doi:10.7759/CUREUS.8240.
- [3] K. Środa-Pomianek; O. Wesołowska; B. Szczęśniak-Sięga; B. Puła; P. Dzięgiel; J. Maniewska; W. Malinka; A. Palko-Łabuz; K. Michalak, Effect of New Oxicam Derivatives on Efflux Pumps Overexpressed in Resistant a Human Colorectal Adenocarcinoma Cell Line. *Anticancer Res* 2015, 35, 2835–2840.

Optymalizacja syntezy i charakterystyka strukturalna nowych form krystalicznych chlorowodorku tryptamidu

E. Pindelska,¹ K. Kaczorowska,² Z. Majka,¹ A. Kozioł,² A. J. Bojarski²

¹ Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-093 Warszawa

² Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków

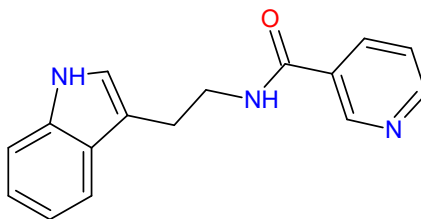
Słowa kluczowe: chlorowodorek tryptamidu, struktura krystaliczna, hydraty

Wstęp

Tryptamid (*N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)etylo]pirydyno-3-karboksyamid) (Rysunek 1) to syntetyczna pochodna tryptaminy o znaczącym potencjale przeciwzapalnym. Poprzez zdolność do hamowania syntezy prostaglandyn, związek ten wykazuje profil farmakologiczny porównywalny z uznanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [1]. Ze względu na kliniczne zapotrzebowanie na skuteczne terapie o ograniczonej toksyczności wobec przewodu pokarmowego, tryptamid jest obiecującym kandydatem w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych.

Mimo korzystnego profilu farmakologicznego, zastosowanie terapeutyczne tryptamidu jest istotnie ograniczone przez jego słabą rozpuszczalność w wodzie i niską biodostępność [2]. Aby przezwyciężyć te bariery biofarmaceutyczne, związek przekształcony został w postać soli – w chlorowodorek tryptamidu [3]. Niniejszy projekt koncentruje się na optymalizacji syntezy nowych form krystalicznych chlorowodorku tryptamidu oraz ich kompleksowej charakterystyce fizykochemicznej i strukturalnej.

Materiały i Metody



Rysunek 1. Wzór strukturalny tryptamidu (*N*-nikotynoilotryptaminy).

Do oceny czystości fazowej otrzymanych form krystalicznych chlorowodorku tryptamidu wykorzystano proszkową dyfrakcję rentgenowską (PXRD). W celu analizy lokalnego środowiska molekularnego oraz potwierdzenia stanu protonowania w sieci krystalicznej soli, zastosowano spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (ssNMR) z użyciem izotopów ¹³C i ¹⁵N. Stabilność termiczną oraz przemiany fazowe zbadano za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) i analizy termogravimetrycznej (TGA). Oddziaływania międzycząsteczkowe zweryfikowano metodą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR). Badania fizykochemiczne uzupełniono o testy rozpuszczalności, stabilności oraz higroskopijności oceniające praktyczny wpływ formowania soli na stężenie substancji leczniczej w różnych środowiskach.

Wyniki i wnioski

Optymalizacja procesu syntezy oraz szczegółowa charakterystyka strukturalna nowych form krystalicznych chlorowodorku tryptamidu wykazała istnienie trzech różnych hydratów, różniących się właściwościami fizykochemicznymi. Stanowi to kluczowy etap na drodze do poprawy właściwości farmakokinetycznych i technologicznych (tzw. *developability*) tryptamidu, umożliwiając jego dalszy rozwój przedkliniczny.

Piśmiennictwo:

- [1] D. Kulig et al. *Pol J Pharmacol Pharm.*, 39, 6, 769-772, 1987.
- [2] Z. S. Herman et al. *Pol J Pharmacol Pharm.*, 39, 6, 729-736, 1987.
- [3] H. Szumilo et al. *Acta Pol Pharm.*, 47, 1, 19-22, 1990.

Podziękowania

Badania realizowane w ramach programu koordynowanego przez Agencję Badań Medycznych, współfinansowanego przez Unię Europejską NextGeneration EU w ramach Krajowego Planu Odbudowy, Komponent D, Inwestycja D3.1.1 (nr projektu 2024/ABM/03/KPO/KPOD.07.07-IW.07-0173/24-00).

Technologia PROTAC jako nowoczesna strategia terapii przeciwnowotworowej: potencjał ukierunkowanej degradacji białek w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi

Łukasz Fijałkowski¹, Jadwiga Iżemska¹, Natalia Kubryń¹, Alicja Nowaczyk¹

¹ Katedra Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-094 Bydgoszcz)

Słowa kluczowe: PROTAC; potrójnie ujemny rak piersi (TNBC); ADMET; in silico.

Wstęp

Technologia PROTAC (proteolysis-targeting chimeras) stanowi jedną z najbardziej obiecujących strategii współczesnej farmakoterapii ukierunkowanej molekularnie. W przeciwieństwie do klasycznych inhibitorów, które blokują aktywność białka docelowego, związki typu PROTAC prowadzą do jego selektywnej degradacji z wykorzystaniem układu ubikwityna–proteasom. Mechanizm ten umożliwia oddziaływanie na białka trudne do zahamowania klasycznymi metodami farmakologicznymi i otwiera nowe perspektywy w leczeniu chorób nowotworowych [1]. Szczególnie istotnym obszarem potencjalnego zastosowania tej technologii jest potrójnie ujemny rak piersi (TNBC), charakteryzujący się agresywnym przebiegiem, wysoką heterogenicznością molekularną oraz ograniczoną liczbą skutecznych terapii celowanych [2]. Celem pracy była ocena potencjału wybranych związków typu PROTAC jako kandydatów do dalszych badań nad terapią TNBC, ze szczególnym uwzględnieniem ich właściwości fizykochemicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych.

Materiały i Metody

Analizie poddano 75 związków typu PROTAC o potencjalnym zastosowaniu w terapii TNBC, pogrupowanych według celów molekularnych, obejmujących m.in. kinazy CDK, kinazę eEF2K oraz inne białka istotne w biologii nowotworów piersi. Jako związki referencyjne przyjęto wybrane klinicznie rozwijane degradery białek, w tym ARV-110, ARV-471 oraz ARV-766. Struktury chemiczne analizowano z wykorzystaniem narzędzi ACD/ChemSketch, OSIRIS DataWarrior, SwissADME [3] oraz ProTox 3.0 [4]. Oceniono parametry zgodności z regułą Lipińskiego i kryteriami Vebera, przynależność do przestrzeni beyond Rule of Five (bRo5), przewidywane właściwości ADMET, potencjalny udział izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie oraz przewidywaną toksyczność ostrą wyrażoną jako LD₅₀.

Wyniki i wnioski

Analizowane związki typu PROTAC, zgodnie z oczekiwaniami dla tej klasy cząsteczek, często przekraczały klasyczne kryteria lekoopodobiństwa, zwłaszcza w zakresie masy cząsteczkowej, liczby akceptorów wiązań wodorowych, powierzchni polarnej oraz liczby wiązań rotacyjnych. Jednocześnie część struktur wpisywała się w rozszerzoną przestrzeń bRo5, charakterystyczną dla nowoczesnych degraderów białkowych. W grupie związków ukierunkowanych na CDK najwyższe podobieństwo do związków referencyjnych wykazały A3, A5 oraz A1. Wśród degraderów eEF2K szczególnie korzystny profil wykazał związek B7, charakteryzujący się wysokim podobieństwem do związku referencyjnego, zgodnością z wybranymi parametrami przestrzeni bRo5 oraz korzystnym przewidywanym profilem toksyczności ostrej. Wyniki wskazują, że technologia PROTAC może stanowić ważny kierunek rozwoju terapii przeciwnowotworowych, szczególnie w nowotworach o ograniczonych możliwościach leczenia celowanego, takich jak TNBC. Jednocześnie analiza potwierdza konieczność dalszej optymalizacji właściwości farmakokinetycznych degraderów białkowych oraz ich weryfikacji w badaniach biologicznych i przedklinicznych.

Piśmiennictwo:

- [1] N. Kubryń, Ł. Fijałkowski, J. Nowaczyk, A. Jamil, A. Nowaczyk. PROTAC Technology as a New Tool for Modern Pharmacotherapy. *Molecules*, 30(10): 2123, 2025. DOI: 10.3390/molecules30102123.
- [2] G. Khan et al. PROTACs Targeting Molecular Targets in Triple-Negative Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 2025. DOI: 10.2174/0109298673384371250806104406.
- [3] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7: 42717, 2017. DOI: 10.1038/srep42717.
- [4] P. Banerjee et al. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1): W513–W520, 2024. DOI: 10.1093/nar/gkac303.

Synteza, struktura i ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych ftalazyno-imidazoliny oraz ich kompleksów z miedzią(II)

Łukasz Balewski¹, Iwona Inkielewicz-Stępnia², Izabela Korona-Głowniak³, Katarzyna Turecka¹, Anna Hering¹, Christophe Furman⁴, Maria Gdaniec⁵, Małgorzata Szczesio⁶, Andrzej Olczak⁶, Jakub Kokoszka¹, Anita Kornicka¹

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, ul. Dębinki 7, 80-416 Gdańsk

³ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin

⁴ Uniwersytet w Lille, Instytut Pasteura w Lille, 1 Rue du Professeur Calmette, F-59000 Lille

⁵ Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań

⁶ Wydział Chemii, Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź

Słowa kluczowe: pochodne ftalazyny, imidazoliny, kompleksy miedzi(II), cytotoksyczność

Wstęp

Celem badań było poszukiwanie nowych chemioterapeutyków w grupie azotowych związków heterocyklicznych. Prace ukierunkowano na syntezę pochodnych ftalazyno-imidazoliny oraz ich kompleksów z miedzią(II), które wykazywałyby zdolność hamowania proliferacji komórek rakowych. Otrzymane związki koordynacyjne miedzi(II) powinny odznaczać się wyższą selektywnością w porównaniu z macierzystymi ligandami, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności względem komórek prawidłowych.

Materialy i Metody

Struktury uzyskanych związków potwierdzono metodami fizykochemicznymi: analizą elementarną, spektroskopią (IR, NMR, MS) oraz dyfrakcją rentgenowską monokryształów (XRD). Stabilność chemiczną kompleksów Cu(II) oceniano za pomocą spektroskopii UV-Vis. Badania biologiczne obejmowały ocenę cytotoksyczności w testach *in vitro* na liniach komórek nowotworowych HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 oraz linii nienowotworowej HDFa, profil mikrobiologiczny wobec wzorcowych szczepów drobnoustrojów, właściwości antyoksydacyjne (metody ABTS i DPPH) i wpływ ligandów na oś AGE/RAGE [1,2].

Wyniki i wnioski

Ocena aktywności otrzymanych związków dokonana względem linii komórek nowotworowych HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 oraz prawidłowych ludzkich fibroblastów HDFa jednoznacznie wskazała, iż wyższą potencją odznaczają się kompleksy miedzi(II). Najbardziej obiecujący związek koordynacyjny miedzi(II) z 2-(1-benzoilo-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)ftalazyn-1(2*H*)-onem redukował żywotność komórek nowotworowych w zakresie od 57,5 do 81,2%. Kompleks ten wykazał szczególną skuteczność wobec linii potrójnie negatywnego nowotworu piersi MDA-MB-231 w odniesieniu do *cisplatyny* (przeżywalność komórek nowotworowych 23,6% vs 22,5%). Badane kompleksy Cu(II) w porównaniu z lekiem referencyjnym cechowały się niższą toksycznością wobec prawidłowych fibroblastów HDFa. Ponadto stwierdzono, iż ligandy i ich kompleksy pozbawione są działania przeciwdrobnoustrojowego. Wyniki oznaczeń ABTS i utleniania karotenu pozwoliły na wyłonienie połączeń o umiarkowanych właściwościach antyoksydacyjnych. Z kolei w kompetycyjnym teście ELISA wykazano zdolność wybranych pochodnych ftalazyno-imidazoliny do umiarkowanego wpływu hamującego interakcję AGE2-BSA/sRAGE. Otwiera to nowe perspektywy dalszych badań nad nową klasą związków heterocyklicznych o potencjalnym zastosowaniu w terapii nowotworów.

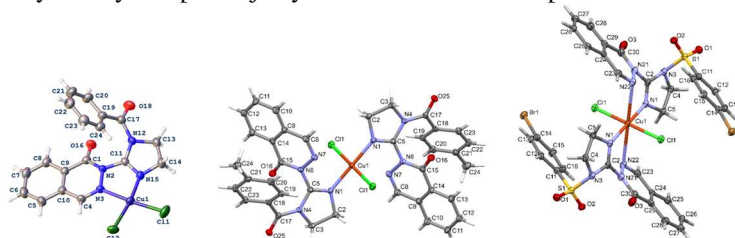


Figura 1. Struktura rentgenograficzna kompleksów miedzi(II) z pochodnymi ftalazyno-imidazoliny

Piśmiennictwo:

[1] Ł. Balewski et al. Int. J. Mol. Sci. 25: 11495, 2024. doi.org/10.3390/ijms252111495

[2] Ł. Balewski et al. Pharmaceuticals 18: 375, 2025. doi.org/10.3390/ph18030375

Aktywność cytotoksyczna hybrydowych pochodnych pirazolopirydotiazyny

Teresa Glomb¹, Kamila Środa-Pomianek², Olga Wesołowska², Żaneta Czyżnikowska³, Piotr Świątek¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Chemii Leków,
Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii, Chałubińskiego 3A, 50-368 Wrocław

³ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Borowska 211a, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: pirazolopirydotiazyna, *N*-zasady Mannicha, cytotoksyczność, chemoprewencja

Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego świata, a ich częstota występowania stale wzrasta. Długotrwałe leczenie, liczne działania niepożądane stosowanych leków oraz narastająca lekooporność sprawiają, że poszukiwanie nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym pozostaje jednym z głównych wyzwań współczesnej chemii medycznej. Rosnąca wiedza na temat molekularnych mechanizmów kancerogenezy sprzyja rozwojowi terapii celowanych, ukierunkowanych na określone szlaki sygnałowe [1].

Istotną rolę w rozwoju nowotworów odgrywają mediatory stanu zapalnego. Nadekspresja cyklooksygenazy-2 (COX-2) sprzyja proliferacji komórek nowotworowych, hamuje apoptozę oraz stymuluje angiogenezę i proces przerzutowania. Z tego względu inhibitory COX-2 są uznawane za obiecujące związki o potencjale przeciwnowotworowym i chemoprewencyjnym [2].

Jednym z ważnych kierunków współczesnej chemii medycznej jest projektowanie związków hybrydowych, łączących w jednej cząsteczce różne układy farmakoforowe. Strategia ta może prowadzić do uzyskania efektu synergistycznego, zwiększenia aktywności biologicznej oraz poprawy selektywności działania nowych związków [3].

Materialy i Metody

Zsyntezowano serię związków hybrydowych zawierających trzy aktywne farmakofory: rdzeń pirazolopirydotiazyny, pierścień 1,2,4-triazolo-3-tionu oraz fragment fenylopiperazynowy. Otrzymano 18 nowych, nieopisanych dotąd w literaturze związków z wydajnościami w zakresie 60–90%. Ich struktura oraz czystość zostały potwierdzone na podstawie analizy danych spektralnych, takich jak ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR i MS.

W kolejnym etapie przeprowadzono ocenę aktywności biologicznej otrzymanych związków pod kątem ich potencjalnego działania przeciwnowotworowego oraz chemoprewencyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2). Badania przeprowadzono na hodowlach komórkowych linii nowotworowych, takich jak HT-29 (rak jelita grubego) i A549 (rak płuc), które charakteryzują się wysoką ekspresją COX-2. Jako linie kontrolne posłużyły NHDF (zdrowe fibroblasty skóry), co umożliwiło ocenę selektywności działania związków. Aktywność cytotoksyczną nowo otrzymanych pochodnych oceniono, stosując testy SRB i Alamar Blue. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczono wartości IC₅₀ określające stężenie związku powodujące zahamowanie wzrostu komórek o 50%. Wpływ wybranych pochodnych na aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2) oceniono metodą ELISA poprzez oznaczenie poziomu prostaglandyny E₂ (PGE₂).

Wyniki i wnioski

Badane związki nie wykazywały istotnego wpływu na żywotność prawidłowych fibroblastów skóry (NHDF), dlatego rozszerzono badania o linię FHC (Fetal Human Colonic), stanowiącą model prawidłowych komórek nabłonka jelita grubego. Przeprowadzone analizy wykazały, że wybrane związki hybrydowe charakteryzują się selektywną aktywnością cytotoksyczną wobec komórkowych linii nowotworowych HT-29 i A549 przy jednoczesnym ograniczonym wpływie na komórki prawidłowe.

W celu wyjaśnienia mechanizmu działania badanych pochodnych przeprowadzono badania dokowania molekularnego względem wybranego celu, co umożliwiło ocenę ich aktywności przeciwnowotworowej oraz potwierdzenie uzyskanych wyników metodami *in silico*.

Piśmiennictwo:

- [1] Li Q. et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Oct 7;9(1):266. doi: 10.1038/s41392-024-01953-7.
- [2] Chun K.S. et al. *Biochem Pharmacol.* 2024 Oct;228:116259. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116259.
- [3] Świątek P. *Int J Mol Sci.* 2025 Jul 8;26(14):6572. doi: 10.3390/ijms26146572.

Strategie elektroforetycznego profilowania monosacharydów i wybranych substancji biologicznie czynnych jako narzędzie do wstępnej diagnostyki nieprawidłowej glikozylacji białek

Piotr Kowalski, Joanna Bulesowska, Tomasz Bączek, Ilona Olędzka
Gdański Uniwersytet Medyczny, Hallera 107, 80-290 Gdańsk

Słowa kluczowe: techniki elektromigracyjne, glikany, związki biologicznie czynne, upochadnianie.

Wstęp

Nieprawidłowa glikozylacja białek jest coraz częściej uznawana za kluczowy biomarker w wielu chorobach, w tym w nowotworach, chorobach autoimmunologicznych oraz wrodzonych niedoborach glikozylacji. Precyzyjne profilowanie monosacharydów budujących struktury glikanów – w szczególności fukozy, mannozy, galaktozy, kwasu sialowego, N-acetylgalaktozaminy (GalNAc) i N-acetyloglukozaminy (GlcNAc) – ma istotne znaczenie kliniczne. Poliaminy pełnią szereg funkcji związanych m.in. ze stabilizacją DNA oraz wzrostem i różnicowaniem się komórek, dlatego mają istotne znaczenie w warunkach fizjologicznych, jak również w procesach patologicznych (w chorobach nowotworowych). Brak natywnych chromoforów i fluoroforów w ich strukturach uniemożliwia ich oznaczanie z użyciem detektorów spektrofotometrycznych i wymaga zastosowania ultraczułych strategii detekcji. Celem badań było opracowanie i wstępna walidacja czułych metod elektromigracyjnych do ilościowego oznaczania klinicznie istotnych monosacharydów oraz innych substancji biologicznie czynnych.

Materialy i Metody

Do profilowania analitów zastosowano metody elektromigracyjne: w oparciu o technikę kapilarnej elektroforezy strefowej i micelarno-elektrokinetyczną chromatografię kapilarną obie z detekcją fluorescencji indukowanej laserowo (CZE-LIF, MEKC-LIF). W celu umożliwienia detekcji monosacharydów zastosowano prekapilarną derywatyzację z użyciem kwasu 8-aminopireno-1,3,6-trisulfonowego (APTS) jako znacznika fluorescencyjnego oraz 2-pikolinoboranu jako niskotoksycznej alternatywy dla cyjanoborowodoru sodu w reakcji redukcyjnego aminowania. Dla poliamin i hormonów tarczycy wybrano izotiocyanian fluoresceiny (FITC) isomer I. Zoptymalizowano kluczowe parametry derywatyzacji (stężenie odczynnika, pH, temperatura, czas inkubacji), uwzględniając różnice reaktywności między aldozami a ketozami. W celu zwiększenia czułości zastosowano metody wstępnej prekoncentracji online oparte na technice elektrokinetycznego dozowania wspomaganego ciśnieniem (PAEKI). Kluczowym składnikiem buforów separacyjnych był tetraboran sodu (20–50 mM), wykorzystujący zdolność jonów boranowych do kompleksowania cukrów z grupami cis-diolowymi i upochodnionych analitów. Zastosowane konfiguracje zapewniły lepszą rozdzielczość związków współmigrujących przy zachowaniu porównywalnej czułości. Metody wykazały dobrą liniowość, precyzję i dokładność w badanym zakresie stężeń.

Wyniki i wnioski

Optymalizacja derywatyzacji zapewniła wysoką wydajność znakowania wszystkich analizowanych monosacharydów, poliamin i hormonów tarczycy. Metody zwalidowano pod względem liniowości, precyzji (RSD śród- i międzydniowy), dokładności (odzysk), granic wykrywalności (LOD) i oznaczalności (LOQ). Analiza hydrolizatów glikoprotein oraz próbek surowicy klinicznej pozwoli na zróżnicowanie profili monosacharydowych, odpowiadające odmiennym wzorcom glikozylacji. Opracowane metody elektromigracyjne z detekcją LIF, wykorzystujące derywatyzację APTS lub FITC, kompleksowanie boranowe oraz techniki prekoncentracji on-line (typu PAEKI), umożliwiają czułą i selektywną analizę klinicznie istotnych wybranych substancji biologicznie czynnych. Uzyskane parametry walidacyjne oraz niskie wartości LOD wskazują na ich duży potencjał w zastosowaniach diagnostycznych oraz w badaniach z zakresu glikoproteomiki.

Piśmiennictwo:

- [1] J. Bulesowska et al., Int. J. Mol. Sci. 26 (2025) nr 15, art. ID 7569, doi: 10.3390/ijms26157569
- [2] M. Pieckowski et al., Int. J. Mol. Sci. 26 (2025) nr 8, art. ID 3708, doi: 10.3390/ijms26083708
- [3] I. Olędzka et al. Talanta 294 (2025) art. ID 128172, doi: 10.1016/j.talanta.2025.128172

Analizy termiczne i kolorymetria jako komplementarne metody identyfikacji podrobionych i substandardowych preparatów zawierających sildenafil

Paweł Ramos¹, Sławomir Wilczyński², Klaudia Stoczer^{1,3}, Roman Adamczyk¹,
Anita Stanjek-Cichoracka¹

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

³ Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice

Słowa kluczowe: sildenafil, produkty sfalszowane, analiza termiczna, kolorymetria.

Wstęp

Falszowanie produktów leczniczych stanowi narastający problem zdrowia publicznego, szczególnie w odniesieniu do preparatów nabywanych poza legalnym łańcuchem dystrybucji. Jedną z najczęściej fałszowanych grup leków są inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym preparaty zawierające sildenafil [1,2]. Produkty pochodzące z nielegalnych źródeł mogą zawierać nieprawidłową ilość substancji czynnej, nieznane substancje pomocnicze lub być całkowicie pozbawione deklarowanego składnika aktywnego [2,3]. Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania analiz termicznych oraz kolorymetrii do identyfikacji podrobionych preparatów zawierających sildenafil.

Materiały i Metody

Materiał badawczy obejmował oryginalny produkt Viagra® oraz osiem preparatów deklarowanych jako zawierające sildenafil, zakupionych za pośrednictwem nielegalnych kanałów internetowych (Darknet). Próbkę analizowano z wykorzystaniem metod termicznych: termogravimetrii (TG), pierwszej pochodnej krzywej termogravimetrycznej (DTG) oraz różnicowej analizy termicznej (c-DTA). Dodatkowo przeprowadzono ocenę barwy metodą kolorymetryczną w przestrzeni CIE L*a*b*, wyznaczając parametry L*, a*, b*, C*, h° oraz całkowitą różnicę barwy (ΔE^*).

Wyniki i wnioski

Analiza termiczna wykazała wyraźne różnice pomiędzy preparatem referencyjnym a większością próbek pochodzących z nielegalnego obrotu. Oryginalna Viagra® charakteryzowała się większą stabilnością termiczną wynikającą z obecności odpowiednio dobranych substancji pomocniczych. Profile termiczne próbek V1 i V2 były najbardziej zbliżone do produktu referencyjnego, natomiast próbki V3–V7 wykazywały znaczne odmienności świadczące o różnicach składu jakościowego i ilościowego. Próbkę V8 całkowicie odbiegała od wzorca, co sugeruje brak deklarowanej substancji czynnej lub jej zastąpienie innym związkiem. Analiza kolorymetryczna potwierdziła znaczną zmienność parametrów barwy badanych preparatów, wskazując na brak jednolitości procesu produkcyjnego. Uzyskane wyniki potwierdzają, że połączenie metod termicznych i kolorymetrii stanowi szybkie, czułe i komplementarne narzędzie wspomagające identyfikację podrobionych preparatów zawierających sildenafil oraz może znaleźć zastosowanie w kontroli jakości i analizie produktów pochodzących z nielegalnego rynku.

Piśmiennictwo:

- [1] World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products. Geneva: WHO, 2017.
- [2] Jackson G. et al. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *International Journal of Clinical Practice*, Vol. 64 (4): 497–504, 2010.
- [3] P. Ramos. Application of thermal analysis to evaluate pharmaceutical preparations containing theophylline. *Pharmaceuticals*, Vol. 15 (10): 1–19, 2022. id. art. 1268 DOI 10.3390/ph15101268

Wielofunkcyjne biomateriały kośćcozastępcze jako nośniki substancji leczniczych

Joanna Kolmas¹, Barbara Kołodziejska¹, Łukasz Pajchel¹, Wiktor Gregorowicz¹, Tomasz Todryk¹

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe: fosforany wapnia, kompozyty, materiały kośćcozastępcze, nośniki leków

Wstęp

Rosnąca liczba schorzeń i urazów układu kostnego stwarza potrzebę opracowywania nowoczesnych materiałów kośćcozastępczych, które nie tylko wspomagają regenerację tkanki kostnej, ale również pełnią funkcję lokalnych nośników substancji leczniczych. Szczególne zainteresowanie budzą fosforany wapnia ze względu na ich biogodność, bioaktywność oraz podobieństwo składu chemicznego do mineralnej fazy kości. W celu nadania materiałom dodatkowych funkcjonalności podejmowane są próby ich modyfikacji jonami wspierającymi proces osteogenezy oraz składnikami o właściwościach przeciwbakteryjnych lub przeciwnowotworowych. Istotnym kierunkiem badań jest również otrzymywanie kompozytów zawierających naturalne biopolimery, takie jak polisacharydy czy kolagen, które mogą poprawiać właściwości biologiczne i mechaniczne biomateriałów. Celem prezentowanych badań było opracowanie wielofunkcyjnych materiałów kośćcozastępczych opartych na fosforanach wapnia oraz kompozytach polimerowo-ceramicznych, zdolnych do kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych i wspierania procesów regeneracji tkanki kostnej.

Materiały i metody

Przedmiotem badań były syntetyczne fosforany wapnia oraz kompozyty zawierające fosforany wapnia, polisacharydy, kolagen i wybrane związki pochodzenia naturalnego. Materiały fosforanowo-wapniowe syntetyzowano metodą moką i metodą w ciele stałym i wzbogacano jonami cynku, magnezu i krzemu, miedzi, kobaltu lub selenu. Następnie otrzymano kompozyty w formie mikrogranul, kształtek oraz wydruków 3D. Do opracowanych układów wprowadzano substancje lecznicze o różnym mechanizmie działania i aktywności, m.in. simwastatynę, raloksyfen, cyprofloksacynę oraz kwas traneksamowy. Uzyskane materiały poddano kompleksowej charakterystyce fizykochemicznej obejmującej analizę składu fazowego i struktury chemicznej (PXRD, FTIR, Raman), morfologii powierzchni (SEM, TEM), właściwości sorpcyjnych (BET) oraz analizowano profile uwalniania substancji leczniczych i wprowadzonych jonów. Właściwości biologiczne oceniano w warunkach in vitro analizując biogodność materiałów, adhezję i proliferację komórek oraz ich potencjał do wspierania procesów osteogennych. Dla wybranych materiałów przeprowadzono również badania aktywności przeciwbakteryjnej.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone badania wykazały możliwość otrzymania stabilnych i bioaktywnych materiałów kośćcozastępczych o zróżnicowanym składzie i właściwościach funkcjonalnych. Modyfikacja fosforanów wapnia jonami wpływała korzystnie na właściwości fizykochemiczne otrzymanych materiałów oraz ich potencjał osteoregeneracyjny. Zastosowanie polisacharydów, kolagenu i innych naturalnych składników prowadziło do poprawy właściwości użytkowych kompozytów oraz zwiększenia ich podobieństwa do naturalnego środowiska tkanki kostnej.

Opracowane biomateriały umożliwiły inkorporację substancji leczniczych oraz ich kontrolowane uwalnianie w warunkach in vitro. Uzyskane rezultaty wskazują, że wielofunkcyjne biomateriały oparte na fosforanach wapnia i ich kompozytach stanowią obiecującą grupę materiałów do zastosowań w inżynierii tkanki kostnej oraz w lokalnej terapii farmakologicznej.

Piśmiennictwo:

- [1] M.P. Ginebra, T. Traykova, J.A. Planell. *Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review*. Journal of Controlled Release, 113(2):102–110, 2006. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.04.007.
- [2] B. Kołodziejska, Ł. Pajchel, A. Zgadzaj, J. Kolmas. *A New, Biomimetic Collagen–Apatite Wound-Healing Composite with a Potential Regenerative and Anti-Hemorrhagic Effect in Dental Surgery*. Materials, vol. 15(24): 8888, 2022. DOI: 10.3390/ma15248888.
- [3] Kołodziejska B., Pyzik A., Figat R., Kopczyńska J., Kowalczyk M., Kolmas J. *Sericin-reinforced polysaccharide composites for potential regenerative and antibacterial applications*. International Journal of Biological Macromolecules, vol. 340, Part 2: 1–12, 2026. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2026.150184.
- [4] Laskus-Zakrzewska A., Kazimierczak P., Kolmas J. *Porous Composite Granules with Potential Function of Bone Substitute and Simvastatin Releasing System: A Preliminary Study*. Materials, vol. 14(17): 5068, 2021. DOI: 10.3390/ma14175068.

Finansowanie: Badania były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (Opus UMO-2023/51/B/NZ7/00555)

Modyfikowane powierzchniowo nanocząstki krzemionki jako platformy dostarczania daunorubicyny - potencjalne zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej

Aleksandra Lis¹, Arkadiusz Surazyński², Przemysław Koźmiński³, Paweł Szymański^{1,4}

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny, ul. Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

³ Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, ul. Dorodna 16, 03-195 Warszawa

⁴ Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa

Słowa kluczowe: nanocząstki krzemionki, Daunorubicyna, Terapia celowana, Nanotechnologia

Wstęp

W ostatnich latach nanocząstki krzemionki (SiNPs) [1] zyskały duże zainteresowanie jako platformy do dostarczania leków, szczególnie w badaniach nad terapiami przeciwnowotworowymi. W niniejszej pracy przedstawiono wykorzystanie tych nanostruktur jako jednego z narzędzi oferowanych przez nanotechnologię, umożliwiającego celowane dostarczanie leku. W ramach prowadzonych badań przeprowadzono syntezę SiNPs oraz funkcjonalizację ich powierzchni grupami aminowymi i fosforanowymi (SiNPs-NH₂-PO₃). Następnie zamknięto w ich wnętrzu daunorubicynę (SiNPs-NH₂-PO₃-DNR) oraz poddano dalszej modyfikacji powierzchniowej różnymi ligandami w tym polietylenoglikolem 2000 (SiNPs-NH₂-PO₃-DNR-PEG2000). Nanocząstki zbadano pod kątem cytotoksyczności i indukcji apoptozy z wykorzystaniem linii komórkowej MCF-7.

Materiały i Metody

W tabeli 1. zebrano wszystkie zastosowane techniki analityczne wykorzystywane do fizykochemicznej charakterystyki nanocząstek oraz oceny ich cytotoksyczności in vitro.

Tabela 1. Techniki analityczne oraz badania prowadzone w celu oceny właściwości fizykochemicznych i biologicznych zaprojektowanych nanoplateform.

Technika analityczna/rodzaj badania	Oceniany parametr/właściwość
Dynamiczne Rozpraszanie Światła (DLS)	Średnica hydrodynamiczna [nm] oraz potencjał ζ [mV]
Skaningowa Mikroskopia Elektronowa (SEM)	Morfologia: rozmiar [nm], kształt, stopień aglomeracji
Analiza Brunauera-Emmetta-Tellera (BET)	Analiza powierzchni właściwej [m ² g ⁻¹]
Analiza Barreta-Joynera-Halendy (BJH)	Analiza objętości porów [cm ³ g ⁻¹]
Analiza Horvatha-Kawazoe (HK)	Analiza średnicy porów [nm]
Wysokosprawna Chromatografia Cieczowa (HPLC)	Określenie zawartości leku w nośniku
Spektroskopia w podczerwieni (FTIR)	Potwierdzenie matrycy krzemionkowej oraz grup funkcyjnych
Wysokosprawna Chromatografia Cieczowa (HPLC)	Określenie ilości uwolnionego leku w pH 7.4 oraz w pH 5.0
Test MTT	Oceny żywotności i cytotoksyczności komórek linii MCF7
Analiza immunofluorescencyjna	Ocena ekspresji markerów apoptozy: PARP, Kaspaza-7, p53

Wyniki i wnioski

Formulacje: SiNPs-NH₂-PO₃-DNR oraz SiNPs-NH₂-PO₃-DNR-PEG2000 wykazały korzystne właściwości fizykochemiczne, w tym zdolność do preferowanego uwalniania leku w pH kwasowym, charakterystycznym dla okolic tkanki guza. [2] Modyfikacja PEG2000 wpłynęła na początkową szybkość uwalniania leku, jednak nie hamowała jego efektywnego uwalniania w warunkach kwasowych. Charakterystyczne pasma absorpcji obserwowane w widmie FTIR potwierdziły krzemionkowy charakter matrycy oraz efektywną modyfikację jej powierzchni. W badaniu cytotoksyczności wykazano, że w pH 5.0 SiNPs-NH₂-PO₃-DNR wykazywały podobną aktywność biologiczną co wolna DNR, podczas gdy w warunkach fizjologicznych (pH 7.4) odnotowano istotnie obniżoną aktywność nanoformulacji. Obserwacja ta potwierdziła, że zależny od pH mechanizm uwalniania leku z nośnika. [3] W warunkach kwaśnych oba warianty: SiNPs-NH₂-PO₃-DNR oraz SiNPs-NH₂-PO₃-DNR-PEG2000 wywoływały podobne efekty proapoptotyczne, prowadząc do śmierci komórek. Sugeruje to, że badane nanocząstki nie ograniczają zdolności DNR do indukcji apoptozy po jej uwolnieniu z nośnika.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Abeer et al. *Controlled Release Society*, vol. 326: 544-555, 2020. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.021
- [2] Y. Zhuang et al. *Yonsei medical journal*, vol. 66: 619-629, 2025. DOI: 10.3349/ymj.2024.0210
- [3] Y. Yan et al. *Nanomaterials*, vol. 10: 1613, 2020. DOI: 10.3390/nano10081613

Kokryształy farmaceutyczne jako strategia poprawy biodostępności substancji czynnych

Anna Zep¹, Katarzyna Gibuła¹, Anna Rosa¹, Paulina Nieścior-Browińska¹, Magdalena Ruszczak¹, Arkadiusz Ciesielski², Anna Sadocha², Kamila Pruszkowska², Michał K. Cyrański², Marta Zezula¹

¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa,

² Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

Słowa kluczowe: kokryształy farmaceutyczne, biodostępność

Skuteczność farmakoterapii zależy w dużej mierze od właściwości fizykochemicznych substancji czynnej, w szczególności jej rozpuszczalności oraz przenikalności przez błony biologiczne. W przypadku doustnych postaci leku ograniczona rozpuszczalność aktywnego składnika farmaceutycznego (API) może prowadzić do obniżonej biodostępności oraz zmniejszenia efektu terapeutycznego. Szacuje się, że znaczna część substancji dostępnych na rynku oraz większość nowo projektowanych cząsteczek należy do klas II i IV systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS), charakteryzujących się słabą rozpuszczalnością w wodzie i niską biodostępnością [1,2]. W związku z tym intensywnie rozwijane są strategie poprawy właściwości fizykochemicznych API bez konieczności modyfikacji ich struktury chemicznej. Jednym z najbardziej obiecujących podejść jest otrzymywanie nowych form krystalicznych, w szczególności kokryształów farmaceutycznych [3-5]. Zastosowanie kokryształizacji umożliwia poprawę rozpuszczalności, szybkości rozpuszczania oraz stabilności substancji czynnych przy jednoczesnym zachowaniu ich aktywności biologicznej, co czyni tę metodę obiecującym narzędziem projektowania nowoczesnych postaci leków.

Celem badań było zaprojektowanie oraz otrzymanie nowych kokryształów wybranych związków biologicznie aktywnych w celu poprawy ich biodostępności. Projektowanie układów oparto na analizie potencjalnych oddziaływań supramolekularnych, ze szczególnym uwzględnieniem zdolności do tworzenia wiązań wodorowych. W procesie syntezy zastosowano krystalizację z roztworu poprzez kontrolowane odparowanie rozpuszczalnika oraz wytrącanie z roztworu z wykorzystaniem antyrozpuszczalnika. Warunki prowadzenia procesów optymalizowano pod kątem uzyskania trwałych i jednorodnych faz krystalicznych. Charakterystykę strukturalną otrzymanych układów przeprowadzono z zastosowaniem dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach (SC-XRD) oraz rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej (XRPD). Wykonano również badania termiczne metodami skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) i analizy termogravimetrycznej (TGA), a także pomiary spektroskopowe z wykorzystaniem spektroskopii FTIR i Ramana. W ramach badań opracowano selektywne i czułe metody chromatograficzne HPLC oraz U-HPLC umożliwiające ocenę czystości chemicznej otrzymanych kokryształów, a także przeprowadzenie badań rozpuszczalności i przenikalności zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [1,6].

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano szereg nowych układów krystalicznych różniących się organizacją supramolekularną oraz charakterem oddziaływań międzycząsteczkowych. Przeprowadzone analizy wykazały, że otrzymane kokryształy charakteryzują się zwiększoną rozpuszczalnością oraz wyższą przenikalnością przez błony biologiczne w porównaniu z czystymi substancjami aktywnymi. Zaobserwowane zmiany właściwości fizykochemicznych potwierdzają, że kokryształizacja stanowi perspektywiczne narzędzie inżynierii ciała stałego umożliwiające projektowanie nowych postaci substancji czynnych o potencjalnie zwiększonej biodostępności i korzystniejszych parametrach farmaceutycznych.

Piśmiennictwo

- [1] EMA; guideline on the investigation of bioequivalence; CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1; London, 20 January 2010.
- [2] ICH; M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers Guidance for Industry; May 2021.
- [3] Malaz, A.; Yousef, E.; Vangala, V.R. (2019), *Crys. Growth Des.* 19, 7420.
- [4] Z. Wang, Qi Li, Qi An, L. Gong, S. Yang, B. Zhang, Bin Su, Dezhi Yang, Li Zhang, Yang Lu, Guanhua Du, (2023) *Natural Products and Bio-prospecting*
- [5] Blagden, N.; Coles, S.; Berry, D. Pharmaceutical co-crystals—are we there yet? *CrystEngComm* 2014, 16, 5753–5761.
- [6] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report, Annex 4, ISBN 978-92-4-121028-7.

Zgodność lidokainy z mieszaninami do żywienia pozajelitowego – rola PFAT5 w wykrywaniu niewidocznych interakcji

Szymon Tomczak¹, Anna Jelińska¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

Słowa kluczowe : lidokaina, żywienie pozajelitowe, kompatybilność, PFAT5

Wstęp

Lidokaina jest środkiem miejscowo znieczulającym, przeciwaritmicznym oraz lekiem o udokumentowanym działaniu przeciwbólowym w leczeniu bólu neuropatycznego, szczególnie przy podaniu w postaci wlewów dożylnych. Jej zastosowanie obejmuje między innymi pacjentów po zabiegach chirurgicznych, w terapii bólu przewlekłego oraz w opiece paliatywnej.

W sytuacji konieczności jednoczesnego podawania kilku preparatów dożylnych przez jeden dostęp naczyniowy, co ma miejsce szczególnie u pacjentów z ograniczonym dostępem żylnym, wymagających ciągłych wlewów, przy jednoczesnej potrzebie podaży innych leków lub żywienia pozajelitowego, można zastosować podanie leków przez rozgałęźnik typu Y-site. Takie postępowanie pozwala na optymalizację leczenia i uniknięcie przerywania infuzji, jednak wiąże się z ryzykiem interakcji fizykochemicznych między podawanymi roztworami, dlatego każdorazowo wymaga oceny ich wzajemnej kompatybilności. Może to prowadzić do interakcji fizykochemicznych pomiędzy lekiem a emulsją lipidową. Ocena zgodności takich układów jest utrudniona, ponieważ standardowe metody, takie jak ocena wizualna czy pomiar pH, mogą nie wykrywać destabilizacji emulsji. Istotnym parametrem oceny stabilności emulsji tłuszczowych oraz bezpieczeństwa terapii jest PFAT5 (ang. *Percentage of Fat residing in globules larger than 5 µm*), określający procent tłuszczu zawartego w kroplach o średnicy większej niż 5 µm. Celem pracy była analiza zgodności roztworów lidokainy w 0,9% roztworze chlorku sodu oraz 5% roztworze glukozy z wybranymi gotowymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu 3 w 1.

Materiały i metody

W badaniu wykorzystano komercyjne, gotowe mieszaniny do żywienia pozajelitowego: Lipoflex peri, Omegaflex peri, Omegaflex special, SmofKabiven, Kabiven oraz Kabiven peri. Roztwory lidokainy przygotowywano z użyciem dwóch płynów infuzyjnych: 0,9% roztworu chlorku sodu oraz 5% roztworu glukozy. Próbkę mieszano w warunkach symulujących podanie przez łącznik typu Y-site, stosując trzy warianty proporcji objętościowych: minimalny, maksymalny oraz pośredni (5:5). Zakresy tych proporcji różniły się pomiędzy badanymi mieszaninami ze względu na odmienne szybkości ich podawania. Ocenę przeprowadzono bezpośrednio po przygotowaniu próbek ($t_1 = 0$ h) oraz po 4 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej. Analiza obejmowała ocenę wizualną (zmętnienie, wytrącenia, zmiany barwy), pomiar pH, osmolarności oraz mętności (dla próbki beztłuszczowej). Dodatkowo oznaczano średnią wielkość kropli lipidowych (MDD), indeks polidispersyjności (PDI) oraz potencjał zeta. Stabilność emulsji lipidowej oceniano również za pomocą parametru PFAT5.

Wyniki i wnioski

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono niezgodności w zakresie oceny wizualnej, pH, osmolarności ani mętności, zarówno bezpośrednio po przygotowaniu próbek, jak i po 4 godzinach inkubacji. Mieszaniny pozostawały jednorodne, bez widocznych oznak wytrącenia osadu czy rozwarstwienia, a obserwowane wartości mieściły się w przyjętych zakresach referencyjnych. Potencjał zeta przyjmował wartości ujemne przez cały czas trwania doświadczenia, natomiast średnia wielkość kropli lipidowych (MDD) pozostawała poniżej 500 nm. W części próbek, szczególnie w drugim punkcie czasowym, obserwowano obecność tzw. drugiej frakcji (Df2), co korelowało ze wzrostem indeksu polidispersyjności. Potwierdzenie tych obserwacji uzyskano w analizie liczby cząstek wyrażonej parametrem PFAT5. Niekorzystne zmiany, istotne z punktu widzenia stabilności emulsji, były widoczne już bezpośrednio po przygotowaniu próbek dla mieszaniny Omegaflex peri w połączeniu z lidokainą rozpuszczoną w glukozie oraz dla obu roztworów lidokainy w przypadku mieszaniny Lipoflex peri. Po 4 godzinach przechowywania liczba niezgodnych układów zwiększała się, co wskazuje na postępującą destabilizację emulsji lipidowej w czasie. Zgodność roztworu lidokainy w 0,9% NaCl stwierdzono dla mieszanin Omegaflex special oraz Kabiven peri, natomiast oba roztwory lidokainy (w NaCl i glukozie) wykazywały zgodność wyłącznie z mieszaniną Kabiven, niezależnie od zastosowanych proporcji objętościowych. Uzyskane wyniki wskazują, że lidokaina może wpływać na stabilność emulsji lipidowych w sposób niewykrywalny za pomocą standardowych metod oceny kompatybilności. W praktyce klinicznej wiąże się to z potencjalnym ryzykiem podczas jednoczesnego podawania lidokainy i mieszanin żywienia pozajelitowego przez dostęp typu Y-site. W związku z tym zaleca się unikać jednoczesnego podawania tych preparatów oraz stosować oddzielne dostępniki naczyniowe lub podawać je sekwencyjnie.

Badanie zostało sfinansowane przez Narodowego Centrum Nauki z grantu PRELUDIUM nr: 2021/41/N/NZ5/01371

Piśmiennictwo:

- [1] Carroll I et al. Clin J Pain. 23(8):702-6, 2007. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31814b1afa.
- [2] Klang MG. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 39(1 Suppl):67S-71S, 2015. DOI: 10.1177/0148607115595976.

Opracowanie protokołu przygotowania próbki i analizy UPLC zawartości 5-fluorouracylu oraz jego metabolitów w osoczu krwi pacjentów onkologicznych na potrzeby terapii monitorowanej

Paweł Kręcisz¹, Paweł Szymański^{1,2}

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, ul. Muszyńskiego 1, 91-151, Łódź

² Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Zakład Biologii Medycznej, ul. Kozielska 4, 01-163, Warszawa

Słowa kluczowe

5-Fluorouracyl, UPLC, Terapia monitorowana, Bioanaliza

Wstęp

5-Fluorouracyl (5-FU) jest antymetabolitem stosowanym od wielu lat w terapii chorób nowotworowych, takich jak między innymi rak jelita grubego czy rak piersi. Mimo długiej obecności 5-FU na rynku badania nad schematami dawkowania wciąż trwają. Stwarza to potrzebę wykorzystania metod pozwalających na monitorowanie poziomu leku we krwi pacjenta, które umożliwiają podejmowanie kluczowych decyzji związanych z optymalizacją terapii. Pomocne bywa też oznaczenie metabolitów 5-FU, takich jak 5-fluorourydyna (5-FUrd) i 5-fluorodeoksyurydyna (5-FdUrd), ponieważ pożądanym mechanizmem działania jest związany z powstawaniem odpowiednich metabolitów. [1] Istnieje wiele metod bioanalitycznych pozwalających na oznaczenie 5-FU oraz jego pochodnych [2]–[5], jednak nie są one pozbawione wad wynikających z charakteru analizowanych związków. Znane metody bioanalityczne są skuteczne, lecz czasochłonne, często skomplikowane oraz kosztowne z uwagi na wysokie zużycie azotu podczas procedury suszenia i rekonstrukcji próbki. Ponadto 5-FU jest pochodną uracylu wykorzystywanego do oznaczania objętości martwej systemów HPLC i UPLC. [6] Efektem tego jest fakt, że rozdział 5-FU oraz jego metabolitów musi być wykonywany z wykorzystaniem prawie 100% wodnych układów, co generuje problem z rekonstrukcją wysuszonych próbek osocza pacjentów ze znaczną frakcją lipidową.

Celem pracy jest opracowanie protokołu oznaczania 5-FU oraz jego metabolitów — 5-FUrd i 5-FdUrd — w osoczu krwi pacjentów metodą UPLC, umożliwiającego rutynowe oznaczenia w trybie ciągłym na potrzeby terapii monitorowanej. Opracowana metoda ma jednocześnie zachować korzystne warunki ekonomiczne i czasowe.

Materialy i Metody

Badania przewidują opracowanie metody przygotowania próbki osocza z wykorzystaniem techniki ekstrakcji z fazy stałej (SPE) oraz opracowanie metody RP-UPLC pozwalającej na oznaczenie 5-FU oraz jego metabolitów 5-FUrd i 5-FdUrd w osoczu krwi pacjentów wraz ze standardem wewnętrznym - 5-bromouracyl (5-BrU). W procedurach SPE wykorzystano system BakerSPE 12G z kolumnkami RP18. W procedurach analizy UPLC zastosowano system UPLC Waters Acquity H-Class z detekcją PDA i kolumną Waters BEH C18 2,1x100mm, 1,7µm. Wykonano także analizy wykorzystujące znane protokoły przygotowania próbki oraz podjęto próby zastosowania innych technik pozwalających na usunięcie białek osocza przed analizą UPLC.

Wyniki i wnioski

Wstępne próby wykorzystania znanych metod oznaczenia 5-FU oraz jego metabolitów uwypukliły potrzebę opracowania nowego protokołu. Ponadto przygotowanie wszystkich próbek wymagających suszenia i rekonstrukcji (około 40 próbek) wyczerpało zapas 50L azotu, co potwierdziło kosztowność znanych procedur.

Opracowano metodę SPE pozwalającą na bezpośrednie podanie osocza na kolumnkę RP18 po rozcieńczeniu, przez co uzyskiwano wodny roztwór analitów pozbawiony frakcji białkowej oraz lipidowej. Opracowana nowa metoda rozdzielcza pozwala na oznaczenie wszystkich analitów oraz standardu wewnętrznego przy poziomie limitu oznaczalności poniżej 1 µg/ml i spełnia wymagania liniowości, precyzji, dokładności i specyficzności zgodnie z protokołem ICH Q2.

Badania finansowane z grantu: NCN MINIATURA 9 (2025/09/X/NZ7/01872).

Piśmiennictwo:

- [1] DB Longley et al. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330-338. doi:10.1038/nrc1074
- [2] WR Wrightson et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;216(3):808-813. doi:10.1006/bbrc.1995.2693
- [3] K Shiraiwa et al. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-82908-8
- [4] L Zhu et al. *J Food Drug Anal*. 2012;20(4). doi:10.6227/jfda.2012200425
- [5] F Casale et al. *Pharmacol Res*. 2004;50(2):173-179. doi:10.1016/j.phrs.2004.01.006
- [6] V David et al. *Molecules*. 2025;30(9). doi:10.3390/molecules30092062

Sesja Tematyczna 2
Innowacje w technologii postaci leku

Wiarygodność modeli AI w projektowaniu tabletek ODT: analiza krytyczna i znaczenie powtarzalności wyników

Alice Del Sere¹, Stefano Giovagnoli¹, Aleksander Mendyk², Adam Paćłowski², Natalia Łapińska²,
Natalia Obajtek², Jakub Szlęć²

¹ *University of Perugia, Piazza dell'Università, 1 - 06123 Perugia - Italia*

² *Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, ul. Medyczna 9,
30-683 Kraków*

Słowa kluczowe: formulacji, tabletki ODT, uczenie maszynowe, walidacja modeli

Wstęp

Wykorzystanie sztucznej inteligencji (AI), w tym głębokich sieci neuronowych (DNN) oraz klasycznych algorytmów uczenia maszynowego (ML), staje się powszechnym narzędziem w projektowaniu i optymalizacji postaci leku. Na przestrzeni kilkunastu lat obserwuje się dynamiczny wzrost liczby publikacji opisujących modele predykcyjne dla różnych postaci leku, w tym tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT, Orally Disintegrating Tablets), m.in. w zakresie przewidywania czasu rozpadu, twardości czy kruchości. Mimo deklarowanej wysokiej skuteczności algorytmów, coraz częściej podnosi się problem braku możliwości powtórzenia wyników uzyskanych przez innych badaczy (tzw. „reproducible science”) oraz słabej generalizacji modeli w zastosowaniach praktycznych. Cel pracy stanowiła krytyczna analiza wybranych, opublikowanych niedawno modeli ML/DNN dla tabletek ODT pod kątem poprawności metodologicznej, rzetelności procedur walidacyjnych oraz rzeczywistej zdolności predykcyjnej modeli uczenia maszynowego.

Materialy i Metody

Do badań wykorzystano bazę danych składów tabletek ODT i ich parametrów technologicznych zebraną przez Momeni i wsp. [1]. Odtworzono procesy przygotowania danych, inżynierii cech (feature engineering) oraz architektury modeli ML/DNN zgodnie z procedurami opisanymi przez oryginalnych autorów [2]. Następnie przeprowadzono rygorystyczną rewizję kodu i logiki walidacyjnej. Szczególną uwagę zwrócono na identyfikację zjawiska wycieku danych (data leakage), badając metody podziału zbiorów na treningowy i testowy (np. ocena losowego podziału w porównaniu do zastosowania walidacji krzyżowej uwzględniającej grupowanie substancji pomocniczych lub API, tzw. group K-Fold). Skrypty ewaluacyjne napisano w języku Python, testując pierwotne założenia na wydzielonych, zewnętrznych zbiorach walidacyjnych.

Wyniki i wnioski

Zrekonstruowane eksperymenty wykazały znaczące rozbieżności między metrykami skuteczności raportowanymi w analizowanych artykułach a rzeczywistą zdolnością predykcyjną modeli. Podczas gdy oryginalne modele osiągały współczynnik determinacji na poziomie R^2 od 0.74 do 0.77 w walidacji wewnętrznej oraz RMSE od 22 – do 24), rygorystyczne zastosowanie metodyki podziału zbioru w krzyżowej wzajemnej walidacji oraz wyeliminowanie zjawiska wycieku danych (wynikającego m.in. z generowania reprezentantów klas czy transformacji zmiennych przed właściwym podziałem zbioru) skutkowało drastycznym spadkiem skuteczności (średnia ze 100 powtórzeń $R^2 = 0.06$, RMSE = 29). Brak zastosowania grupowania podczas podziału na zbiory przy walidacji krzyżowej prowadził do sztucznego obniżania błędów (RMSE) i zawyżania R^2 poprzez obecność zbliżonych formulacji (np. o tym samym API) zarówno w zbiorze uczącym, jak i testowym. Wnioskuje się, że optymistyczne doniesienia z piśmiennictwa z zakresu ML dla tabletek ODT często wynikają z błędów metodologicznych [3]. Wdrożenie transparentnych zasad tzw. reproducible science (odtworzalności nauki, wyników), w tym udostępnianie kodu oraz stosowanie rygorystycznych, pogrupowanych schematów walidacyjnych, jest niezbędne dla budowy wiarygodnych narzędzi *in silico* w technologii farmaceutycznej.

Piśmiennictwo:

- [1] Momeni, M., Rakhshani, S., Abbaspour, M. i wsp. Dataset development of pre-formulation tests on fast disintegrating tablets (FDT): data aggregation. BMC Res Notes 16, 131 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06416-w>.
- [2] Momeni, M., Afkanpour, M., Rakhshani, S. i wsp. A prediction model based on artificial intelligence techniques for disintegration time and hardness of fast disintegrating tablets in pre-formulation tests. BMC Med Inform Decis Mak 24, 88 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12911-024-02485-4>.
- [3] Gupta D., Biswas AA., Chand Sahu R. i wsp. Advancing pharmaceutical Intelligence via computationally Prognosticating the in-vitro parameters of fast disintegration tablets using Machine Learning models. Eur J Pharm Biopharm. 2024 Nov;204:114508. doi: 10.1016/j.ejpb.2024.114508.

Nowoczesne nośniki leku do stosowania w jamie ustnej - możliwości i perspektywy rozwoju

Katarzyna Olechno¹, Katarzyna Winnicka¹

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Farmacji Stosowanej,
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: postaci leku do stosowania w jamie ustnej, mukoadhezja, ocena jakości

Jednym z kluczowych wyzwań współczesnej technologii farmaceutycznej jest projektowanie uniwersalnych postaci dawkowania leków umożliwiających ich łatwą i bezpieczną aplikację [1]. Najczęściej stosowaną i najlepiej akceptowaną przez pacjentów drogą podania pozostaje droga doustna, z tego względu systemy dostarczania leków przeznaczone do stosowania w jamie ustnej stanowią ważny element farmakoterapii [2]. Do form nowoczesnych należą tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. *orodispersible tablets*, ODT), w tym minitabletki, filmy rozpadające się w jamie ustnej (ang. *orodispersible films*, ODF), preparaty mukoadhezyjne - tabletki i filmy podpoliczkowe oraz żele, umożliwiające uzyskanie działania zarówno miejscowego, jak i ogólnoustrojowego [3,4].

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój innowacyjnych technologii wytwarzania leków. Zainteresowanie budzą m.in. wielowarstwowe filmy mukoadhezyjne przeznaczone do dostarczania substancji o dużej masie cząsteczkowej, w tym leków peptydowych. Przykładem zastosowania tej technologii jest projekt BUCCAL-PEP, ukierunkowany na opracowanie bioadhezyjnych filmów podpoliczkowych do przezśluzówkowego podawania semaglutynu (agonisty receptora GLP-1), z wykorzystaniem promotorów przenikania i nowoczesnych biomateriałów w celu zwiększenia biodostępności peptydu [5]. Istotną rolę odgrywają również nowoczesne technologie wytwarzania, t.j. druk 3D, umożliwiający przygotowanie spersonalizowanych postaci leku o precyzyjnie kontrolowanym składzie i dawce, a także elektroprzędzenie (ang. *electrospinning*), pozwalające na otrzymywanie nanowłóknistych mat o dużej powierzchni właściwej i korzystnych właściwościach uwalniania substancji leczniczych [6]. Ważnym kierunkiem rozwoju nowoczesnych systemów dostarczania leków jest również wykorzystanie mikro- i nanotechnologii poprzez włączanie do formulacji mikro- i nanonośników, t.j. liposomy, niosomy, mikro- i nanocząstki oraz transferosomy i nanotransferosomy. Ich zastosowanie może przyczynić się do zwiększenia rozpuszczalności i biodostępności substancji czynnych, poprawy ich stabilności, wydłużenia czasu retencji w miejscu aplikacji oraz umożliwienia kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych [7,8].

Projektowanie nośników leku przeznaczonych do stosowania w jamie ustnej wiąże się z licznymi trudnościami wynikającymi zarówno ze specyfiki środowiska jamy ustnej, jak i z właściwości substancji leczniczych. Ograniczona objętość śliny, jej ciągłe wydzielanie, zmienne pH oraz ruchy języka i błony śluzowej mogą istotnie wpływać na czas rozpadu formulacji, retencję preparatu w miejscu aplikacji, profil uwalniania oraz stopień wchłaniania substancji czynnej. Opracowywanie preparatów do stosowania w jamie ustnej wymaga również uwzględnienia właściwości fizykochemicznych substancji czynnej, t.j. rozpuszczalność, przenikalność przez błonę śluzową, stabilność oraz wielkość dawki [3,9].

Integralną częścią procesu opracowywania postaci leku jest kontrola jakości otrzymanych preparatów. Obejmuje ona zarówno analizę składu i zawartości substancji czynnej z wykorzystaniem technik chromatograficznych, jak i ocenę właściwości funkcjonalnych formulacji, w tym profilu uwalniania substancji czynnej, właściwości mechanicznych przy użyciu analizatora tekstury, trwałości preparatu czy właściwości sensorycznych z wykorzystaniem elektronicznego detektora smaku („sztucznego języka”), które mają kluczowe znaczenie dla komfortu pacjenta, akceptacji preparatu oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*) [10,11].

Praca stanowi przegląd aktualnych doniesień naukowych dotyczących nowoczesnych nośników leku do stosowania w jamie ustnej, uwzględniający kierunki ich rozwoju oraz metody oceny jakości.

Piśmiennictwo:

- [1] Timpe, C. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 86: 2020–2027, 2020. DOI: 10.1111/bcp.14394.
- [2] Deshmukh, T.K. et al. *Int. J. Pharm. Stud. Res.*, vol. 1: 54–59, 2019.
- [3] Lou, J. et al. *Pharmaceutics*, vol. 15: 484, 2023. DOI:10.3390/pharmaceutics15020484.
- [4] *Farmakopea Polska XIII*. 2023.
- [5] BUCCAL-PEP Project, <https://buccal-pep.eu/>.
- [6] Olechno, K. et al. *Materials*, vol. 15: 5286, 2022. DOI: 10.3390/ma15155286.
- [7] Bácskay, I. et al. *Pharmaceutics*, vol. 17: 148, 2025. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020148.
- [8] Hosseinpour-Moghadam, R. et al. *Clin. Ther.*, vol. 43: e377–e402, 2021. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.10.016.
- [9] Olechno, K. et al. *Materials*, vol. 19: 33, 2026. DOI: 10.3390/ma19010033.
- [10] Sznitowska, M. (red.). *Farmacja stosowana. Technologia postaci leku*. 2017.
- [11] Wasilewska, K. et al. *Materials*, vol. 13: 2715, 2020. DOI: 10.3390/ma13122715.

Porównanie fizykochemicznych i molekularnych reprezentacji substancji pomocniczych w modelach uczenia maszynowego przewidujących czas rozpadu tabletek: ocena dokładności i stabilności predykcji

Julia Wąs¹, Anna Dunin-Mugler¹, Adam Paćłowski¹

¹ *Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

Słowa kluczowe: uczenie maszynowe; czas rozpadu tabletek; kinetyka zwilżania; stabilność modelu

Wstęp

Choć modele uczenia maszynowego wykazują wysoki potencjał aplikacyjny w zakresie predykcji czasu rozpadu dla stałych postaci leku, ich możliwości predykcyjne są często ograniczane przez suboptymalną reprezentację substancji pomocniczych. Standardowo stosowane w tym celu kodowanie one-hot redukuje poszczególne materiały do niezależnych kategorii, pomijając ich podobieństwa strukturalne oraz specyfikę fizykochemiczną. W efekcie podejście to marginalizuje mechanistyczny opis zjawisk powierzchniowych, takich jak uwarunkowana fizycznymi procesami kinetyka penetracji wody w głąb porowatej matrycy. Celem podjętych badań była ocena alternatywnych strategii wektoryzacji danych, bazujących na deskryptorach molekularnych i fizykochemicznych, w kontekście ich zastosowania w budowie modeli dla predykcji czasu rozpadu tabletek. Praca koncentruje się w szczególności na zastosowaniu danych opisujących zmiany kąta zwilżania w czasie. Celem prowadzonych badań była ocena wpływu wybranej reprezentacji nie tylko na dokładność, lecz także na wariancję i ogólną stabilność predykcji modelu.

Materiały i Metody

W badaniu wykorzystano publicznie dostępną bazę danych obejmującą blisko 2000 rekordów, którą przed etapem modelowania poddano weryfikacji i standaryzacji w celu eliminacji niespójności w danych źródłowych. Równoległe przeprowadzono charakterystykę fizykochemiczną 16 substancji pomocniczych, reprezentujących pięć klas funkcjonalnych i szerokie spektrum zwilżalności: od silnie hydrofilowych, pęczniejących superdezintegrantów (kroscarmeloza sodowa, karboksymetyloskrobia sodowa), przez polimery żelujące (HPMC, HPC, galaktomannan) i substancje wypełniające (mannitol, sorbitol, laktoza, celuloza mikrokryształiczna), aż po hydrofobowe substancje poślizgowe i przeciwbrylające (stearynian magnezu, stearylofumarany sodu, talk, krzemionka koloidalna). Naważki substancji o stałej masie 150 mg prasowano w matrycy o średnicy 8 mm z wykorzystaniem prasy hydraulicznej przy trzech kontrolowanych wartościach siły nacisku (odpowiadających obciążeniom: 500, 1000 i 1500 kg). Zwilżalność oznaczano metodą kropli osadzonej przy użyciu optycznego analizatora kształtu kropli Krüss DSA25. Dynamiczny kąt zwilżania rejestrowano przez 90 s od chwili kontaktu kropli z powierzchnią tabletki (odczyty w 0, 30, 60 i 90 s). Porównano cztery strategie reprezentacji substancji pomocniczych w przestrzeni cech: kodowanie kategoryczne one-hot (model bazowy), ważne deskryptory molekularne, hybrydowy fizykochemiczny fingerprint oraz jego rozszerzenie o dynamiczne deskryptory zwilżania. Modele predykcyjne trenowano w środowisku H2O AutoML z wykorzystaniem 10-krotnej walidacji krzyżowej, przy ujednoliconym podziale danych i stałych hiperparametrach uczenia dla wszystkich reprezentacji. Stabilność predykcji oceniono w schemacie Monte Carlo: dla każdej z reprezentacji przeprowadzono serię losowań podziału danych (przy użyciu różnych ziaren losowości), analizując rozkład współczynnika determinacji R^2 na zewnętrznym zbiorze testowym. Równość wariancji między reprezentacjami weryfikowano testem Levene'a.

Wyniki i wnioski

W eksperymencie Monte-Carlo (10 niezależnych podziałów danych) wartość R^2 na zewnętrznym zbiorze testowym wahała się znacząco nawet w obrębie jednej reprezentacji (dla modelu bazowego 0,556–0,742), co potwierdza, że pojedynczy wynik R^2 jest niewystarczającą miarą jakości i uzasadnia ocenę rozkładu wyników. Sposób reprezentacji substancji pomocniczych istotnie wpływał na średnią dokładność (ANOVA, $p < 0,0001$). Kodowanie one-hot osiągnęło średnie $R^2 = 0,666 \pm 0,054$, natomiast ważne deskryptory molekularne nie poprawiły wyniku ($0,621 \pm 0,065$). Przewagę uzyskały dopiero deskryptory fizykochemiczne opisujące oddziaływanie z wodą ($0,694 \pm 0,047$), a najlepszy wynik dała reprezentacja z dynamicznym kątem zwilżania $\theta(t)$: najwyższe średnie $R^2 = 0,728 \pm 0,024$ przy jednocześnie najniższym rozrzucie (współczynnik zmienności 3,3% wobec 8,1% dla modelu bazowego). Obserwowany trend ku większej stabilności nie osiągnął istotności w teście Levene'a ($p = 0,11$), co przypisujemy ograniczonej liczbie powtórzeń. Wyniki sugerują, że powiązanie przestrzeni cech z podstawami fizycznymi procesu może poprawić trafność i powtarzalność predykcji.

Piśmiennictwo:

- [1] J. Szlęk et al. *Pharmaceutics*, vol. 14: 859, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040859.
- [2] M. Momeni et al. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, vol. 24: 88, 2024. DOI: 10.1186/s12911-024-02485-4.
- [3] D. Markl, J. A. Zeitler. *Pharm. Res.*, vol. 34: 890–917, 2017. DOI: 10.1007/s11095-017-2129-z.
- [4] A. Rącz, D. Bajusz, K. Héberger. *Molecules*, vol. 26: 1111, 2021. DOI: 10.3390/molecules26041111.

Wytwarzanie granulatów kompozytowych w formie peletek na bazie bioaktywnego szkła i alginianu sodu do regeneracji tkanki kostnej

Adrian Szewczyk¹, Nikodem Höft², Magdalena Prokopowicz^{1,†}

¹Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Hallera 107, 80-416 Gdańsk

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej

Słowa kluczowe: peletki, bioszkło, alginian sodu, hydroksyapatyt

Wstęp

Wśród biomateriałów stomatologicznych o właściwościach regenerujących kości na szczególną uwagę zasługują szkła bioaktywne (bioszkła). Te matryce tlenkowe złożone przede wszystkim z SiO_2 , CaO , P_2O_5 , Na_2O , wynalezione w 1969 roku przez L. Hencha [1], po implantacji do tkanki kostnej uwalniają jony osteogeniczne, powodując tworzenie się apatytu o budowie podobnej do kości, wspomagając jej regenerację i tworzenie de novo [2]. Stosuje się je jako środki mineralizujące do odbudowy zębów, kanałów korzeniowych oraz kości szczęki i żuchwy [3]. Niestety nieregularny kształt i postać proszku ograniczają potencjał aplikacyjny bioszkieł w praktyce klinicznej. Dlatego też celem niniejszego projektu jest nadanie proszkom bioszkieł aplikacyjnej formy sferycznych granulatów (peletek) o powtarzalnym i regularnym kształcie. Do tego celu jako substancję pomocniczą wykorzystano alginian sodu. Dzięki swoim właściwościom, takim jak żelowanie w obecności jonów wapnia, biokompatybilności, pęcznieniu przy wysokiej zdolności wiązania wody oraz ze względu na zdolności hemostatyczne, alginiany są powszechnie stosowane w opatrunkach stomatologicznych [4]. W projekcie podjęto się wytworzenia peletek na bazie proszku bioszkieł z dodatkiem proszku alginianu sodu przy jednoczesnym użyciu alginianu sodu jako lepiszcza metodą granulacji na mokro, ekstruzji i sferonizacji w skali laboratoryjnej.

Materiały i Metody

Bioszkło zsyntezowano zoptymalizowaną metodą zol-żel połączoną z wyprażaniem wysokotemperaturowym. Otrzymane bioszkło ujednolicono do frakcji proszku $<100\ \mu\text{m}$. Szereg formułacji o wzrastającej zawartości bioszkieł (od 25 do 100% m/m) mieszano z alginianem sodu jako substancją wypełniającą oraz wyznaczano optymalną objętość lepiszcza (0,5% roztwór wodny alginianu sodu) i czas mieszania przy użyciu granulatora laboratoryjnego z reometrem mierzącym moment obrotowy (Caleva Mixer Torque Rheometer). Zwilżone masy proszkowe poddawano następnie ekstruzji i sferonizacji w aparacie Caleva Multi Lab stosując tarczę ekstrudera o wielkości oczek 1 mm. Szybkość obrotów ślimaka ekstrudera wynosiła 100 rpm, podczas gdy obroty tarczy sferonizatora od 250 do 2500 rpm. Formułację, która skutkowała otrzymaniem regularnych peletek poddano badaniu narastania apatytu w płynie symulującym surowicę ludzką (SBF) zgodnie z normą ISO 23317:2025. W tym celu peletki frakcji 1,0-1,6 mm (200 mg) inkubowano w 10 ml SBF przez dwa tygodnie. W trakcie badania monitorowano stężenie jonów wapnia, fosforanów i krzemianów w SBF przy użyciu oznaczeń kolorymetrycznych Spectroquant, natomiast peletki analizowano przy użyciu metod ATR-FTIR, SEM-EDS oraz XRD.

Wyniki i wnioski

Formułacje zawierające do 75% m/m bioszkieł okazały się wystarczająco plastyczne na etapie procesu ekstruzji i skutkowały otrzymaniem jednorodnych, długich ($>5\ \text{cm}$) ekstrudatów. Te same ekstrudaty nie ulegały jednak sferonizacji do finalnej formy peletek. Formułacje zawierające $\geq 90\%$ m/m bioszkieł charakteryzowały się zbyt niską plastycznością na etapie ekstruzji powodując zapychanie się tarczy ekstrudera oraz generowały tarcie skutkujące przegrzaniem urządzenia. Optymalną formułacją o odpowiedniej plastyczności i umożliwiającą sferonizację ekstrudatów do regularnych peletek o średnicy 1 mm okazała się formułacja 85% m/m bioszkieł, 15% m/m alginianu sodu z dodatkiem 1,1 ml 0,5% roztworu alginianu sodu na każdy 1 g masy proszkowej. Otrzymane peletki charakteryzowały się stopniowym formowaniem powierzchniowej warstwy hydroksyapatytu w trakcie inkubacji w SBF, co potwierdzono obniżeniem stężenia fosforanów i jonów wapnia w roztworze, morfologią apatytu obserwowaną w mikroskopii SEM-EDS oraz obecnością sygnałów charakterystycznych dla hydroksyapatytu w metodach ATR-FTIR i XRD. Zaproponowana formułacja może stanowić atrakcyjną postać aplikacyjną bioszkieł o potencjalnym znaczeniu regeneracyjnym w stomatologii.

Piśmiennictwo:

- [1] L.L. Hench, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 17: 967–978, 2020. DOI number: 10.1007/s10856-006-0432-z.
- [2] A.L. Ioannou et al., *Clin. Oral. Investig.* vol. 19: 181–191, 2015. DOI number: 10.1007/s00784-014-1376-1.
- [3] N. Jafari et al., *Biomater. Res.*, vol. 26: 1-15, 2022. DOI number: 10.1186/s40824-022-00274-6.
- [4] M.S. Hasnain et al., *Alginate in Drug Delivery*, Academic Press, wyd. 1: 387-404, 2020. DOI number: 10.1016/B978-0-12-817640-5.00015-7.

Badania zrealizowane w ramach grantu SONATA 20 (2024/55/D/NZ7/01574) przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki

Ocena właściwości drukowanych przestrzennie spersonalizowanych form leku

Witold Jamróz¹, Jolanta Pyteraf¹, Mateusz Kurek¹, Suhail Alghanem², Małgorzata Szmitowska²,
Aleksander Mendyk¹

¹ Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

Słowa kluczowe: druk 3D, ekstruzja topliwa, terapia personalizowana, fotopolimeryzacja

Wstęp

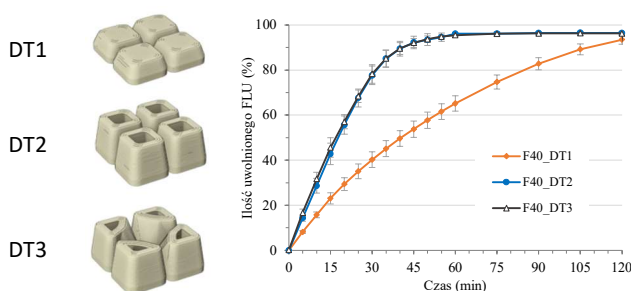
Technologie addytywne posiadają duży potencjał w obszarze terapii personalizowanej umożliwiając wytwarzanie w warunkach aptecznych leków o dawce i właściwościach dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta [1]. Modyfikacja dawki wiąże się zazwyczaj ze zmianą wielkości lub stopnia wypełnienia tabletki, co może skutkować zmianami w profilu uwalniania substancji leczniczej. Celem pracy była ocena właściwości drukowanych przestrzennie form leku do podania doustnego oraz działających w obrębie jamy ustnej o cechach dostosowanych do potrzeb pacjenta.

Optimalizacja dawki tabletki z flukonazolem (FLU) – druk: ekstruzja stopionego materiału (Mex, FDM)

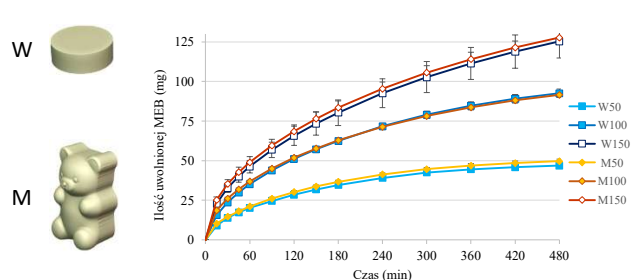
Trójwymiarowe projekty tabletek opracowano przy użyciu oprogramowania Blender i przygotowano do druku przy użyciu programu Voxelizer. Tabletki dzielone (DT) zawierające 200 mg FLU wydrukowano (ZMorph 2S) przy użyciu filamentu otrzymanego metodą topliwej ekstruzji (Zamak[®] Merkator) zawierającego 41% flukonazolu (FLU) i alkohol poliwinylowy (PVA). Modyfikacja projektu (**ryc. 1**) umożliwiła uzyskanie łatwej do podzielenia formy leku o porównywalnych profilach uwalniania FLU (badano w aparacie 2 wg. FPXIII) z jednostek o zbliżonej powierzchni tj. DT2 i DT3.

Personalizacja kształtu tabletki z mebeweryną (MEB) – druk: fotopolimeryzacja w zbiorniku (VPP, mSLA)

Modele tabletek o takiej samej objętości i powierzchni dla danej dawki opracowano w Blender (W) lub przy użyciu AI – CMI (M), przygotowano do druku w Photocentric Studio i wydrukowano przy użyciu LCP 1.5 tabletki zawierające 50, 100 lub 150 mg MEB. Zmianę dawki uzyskano poprzez zwiększenie objętości modelu. Skład żywicy fotoutwardzanej: MEB (10,0%), diakrylan polietylenoglikolu 575 (40,5%), PEG400 (35,78%), trietanolamina (0,14%), ryboflawina (0,09%) i woda. Otrzymano postać leku o przedłużonym uwalnianiu (badano w aparacie 2 wg. FPXIII) i porównywalnych profilach uwalniania MEB z tabletek o tej samej dawce, niezależnie od ich kształtu (**ryc. 2**).



Ryc. 1. Projekty tabletek FDM i profile uwalniania FLU.



Ryc. 2. Projekty tabletek VPP i profile uwalniania MEB.

Dostosowanie do budowy anatomicznej – druk: VPP

Na podstawie skanów 3D jamy ustnej ochotników, opracowano w Blender modele rurek, wewnątrz których przewidziano przestrzeń na półstałą formulację z modelową substancją leczniczą. Układ ma zapewnić przedłużone uwalnianie w obrębie jamy ustnej. Przekrój i kształt optymalizowano aby uzyskać obiekt dopasowany do budowy anatomicznej szczęki w celu poprawy akceptowalności po umieszczeniu układu pomiędzy górną wargą i dziąsłem. Ponadto modyfikowano kształt w celu: dodania otworów na obwodzie rurki oraz uzyskania stałej objętości wewnętrznej. Rurki wydrukowano z biogodnej żywicy BioMed Flex 80A Formlabs.

Piśmiennictwo:

[1] J. Pyteraf et al. *Int. J. Pharm.* 685 (2025) 126191. DOI 10.1016/j.ijpharm.2025.126191

Badania nowych układów wieloskładnikowych klotrymazolu z kwasami organicznymi w odpowiedzi na współczesne wyzwania technologii farmaceutycznej

M. Jamrógiewicz¹, G. P. Costa², Flávio Junior Caires²

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, 80-416 Gdańsk, Al. Gen. J. Hallera 107

² School of Sciences, São Paulo State University, Bauru, 17033-360, SP, Brazil

Słowa kluczowe: układy wieloskładnikowe, eutektyki, rozpuszczalność, klotrymazol

Wstęp

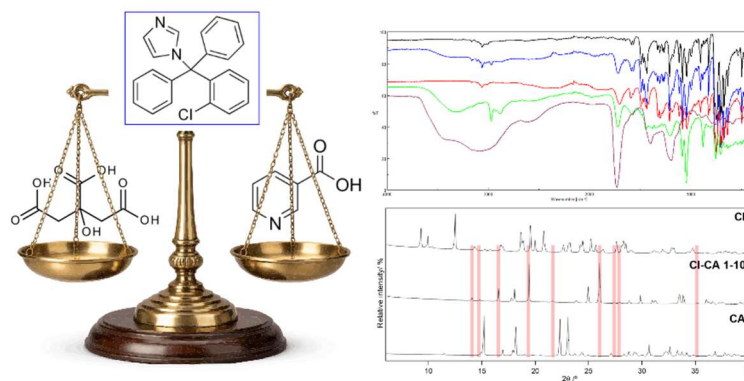
Zapewnienie odpowiedniej jakości, skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stanowi jeden z podstawowych celów współczesnej technologii farmaceutycznej. Kluczowymi parametrami jakości substancji czynnych są stabilność fizyczna, determinowana postacią krystaliczną lub amorficzną, oraz stabilność chemiczna, definiowana jako zachowanie tożsamości chemicznej przy jednoczesnym braku procesów degradacji [1]. Istotnym ograniczeniem wielu substancji farmaceutycznie czynnych (API) pozostaje jednak niska rozpuszczalność w środowisku wodnym, co utrudnia opracowanie skutecznych i dogodnych postaci leku. Jedną z obiecujących strategii poprawy właściwości fizykochemicznych API jest projektowanie układów wieloskładnikowych, umożliwiających modyfikację właściwości substancji czynnej bez ingerencji w jej aktywność farmakologiczną [2]. Celem pracy była synteza, charakterystyka fizykochemiczna oraz ocena rozpuszczalności nowych układów wieloskładnikowych klotrymazolu z wybranymi kwasami karboksylowymi otrzymanych w różnych proporcjach molowych. Klotrymazol, pochodna imidazolu o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego oraz udokumentowanym potencjale przeciwnowotworowym, wykazuje bardzo niską rozpuszczalność w wodzie ($0,49 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), co kwalifikuje go do II klasy Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (Biopharmaceutics Classification System, BCS) i może wymagać stosowania wyższych dawek terapeutycznych, zwiększających ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Materialy i metody

Układy wieloskładnikowe obejmujące mieszaniny eutektyczne, sole oraz układy amorficzne otrzymano metodą mieszania z wykorzystaniem wytrząsarki typu vortex przy zastosowaniu minimalnych ilości etanolu. Charakterystykę fizykochemiczną przeprowadzono z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), rentgenowskiej analizy dyfrakcyjnej proszków (PXRD) oraz spektroskopii w podczerwieni (FTIR) i bliskiej podczerwieni (NIR). Rozpuszczalność oznaczono metodą shake-flask.

Wyniki i wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na korzystną modyfikację właściwości fizykochemicznych badanych układów w porównaniu z wyjściową substancją czynną, potwierdzając potencjał technologii układów wieloskładnikowych jako efektywnego narzędzia projektowania nowoczesnych postaci farmaceutycznych o zwiększonej biodostępności oraz poprawionych właściwościach użytkowych.



Rysunek 1. Schemat ilustrujący koncepcję badań układów wieloskładnikowych pomiędzy klotrymazolem a wybranymi kwasami karboksylowymi. Tworzenie oddziaływań międzycząsteczkowych potwierdzono na podstawie widm FTIR, natomiast analiza dyfrakcyjna PXRD wykazała powstawanie nowych faz stałych o zmodyfikowanych właściwościach fizykochemicznych.

Piśmiennictwo:

[1] K. Ciura. *Journal of Chromatography A*. 2024, 464549.

[2] W. Nisterenko *et al.*, *Journal of Chromatography A*, 2025, 465911.

Poszukiwanie złotego środka: optymalizacja amorficznych stałych rozproszeń na przykładzie pozakonazolu

Agata Grzejdziak¹, Mateusz Kurek², Justyna Knapik-Kowalcuk³, Konstantinos Raftopoulos⁴, Krzysztof Pielichowski⁴, Marian Paluch³, Aleksander Mendyk²

¹ Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, ul. św. Łazarza 16, 31-530 Kraków

² Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

³ Instytut Fizyki, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych, Uniwersytet Śląski, 75 Pułku Piechoty 1a, 41-500 Chorzów, Polska

⁴ Katedra Chemii i Technologii Polimerów, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków, Polska

Słowa kluczowe: amorficzne stałe rozproszenia, rozpuszczalność, pozakonazol

Wstęp

Rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie jest kluczowym czynnikiem wpływającym na jej dostępność farmaceutyczną, a ostatecznie na biodostępność. Pozakonazol, praktycznie nierozpuszczalny w wodzie i klasyfikowany jako związek klasy II według Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej, wybrano jako lek modelowy. Zastosowanie formy amorficznej substancji leczniczej korzystnie wpływa na dostępność farmaceutyczną substancji czynnej, dlatego celem badania było opracowanie amorficznych stałych rozproszeń (ang. *amorphous solid dispersions*, ASD) pozakonazolu stosując metodę aktywacji mechanicznej oraz stapiania z różnymi polimerami w celu poprawy szybkości rozpuszczania.

Materiały i Metody

Pozakonazol (POS) został użyty jako lek modelowy, a jako matryce polimerowe dla ASD zastosowano polimery: poliwinylpirolidon (PVP), kopolimer winylpirolidonu i octanu winylu (KVA), kopolimer glikolu polietylenowego i alkoholu poliwinylowego (KIR) i alkohol polwinylowy (PXP)[1]. Matryca tabletki zawierała: celulozę mikrokrystaliczną, stearylofumarany sodu, kroscarmelozę sodową, glikolan sodowo-skrobiowy. ASD przygotowano metodą mielenia (Fritsch Pulverisette 7) oraz ekstruzji topliwej (Zamak Mercator RES-2P/12A Explorer). Amorfizację oceniano metodą dyfrakcji rentgenowskiej (Bruker D2 Phaser), a właściwości termiczne analizowano z wykorzystaniem TMDSC (TA Discovery DSC 250). Badania specyficznej szybkości rozpuszczania przeprowadzono zgodnie z monografią Ph. Eur. 2.9.29, a badania uwalniania substancji leczniczej z tabletek w aparacie łopatkowym zarówno w warunkach *sink* i *non-sink*. Tabletki wytworzono za pomocą tabletkarki Korsch EK0.

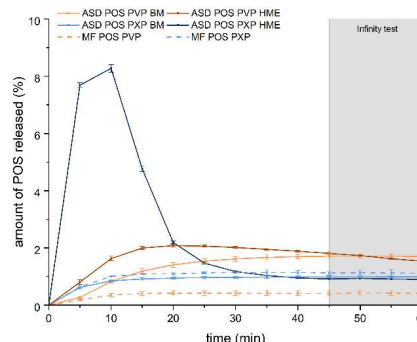
Wyniki i wnioski

Wszystkie otrzymane układy były amorficzne. W zależności od składu w badaniu DSC zaobserwowano pojedyncze lub dwa przejścia szkliste mogące świadczyć o separacji faz. Nie stwierdzono bezpośredniej zależności między zastosowaną metodą amorfizacji a specyficzną szybkością rozpuszczania. Najwyższe wartości uzyskano dla układów mielonych z PVP oraz ekstrudowanych z PXP. W badaniach uwalniania z tabletek w warunkach *non-sink* obserwowano stan przesycenia dla profili uzyskanych z ASD sporządzonych metodą ekstruzji topliwej z PXP, natomiast spośród układów mielonych najlepszy profil uwalniania uzyskano dla stałych rozproszeń z PVP.

Wyniki badań wskazują, że wybór metody przygotowania ASD odgrywa równie ważną rolę jak dobór polimeru. Zastosowanie różnych technologii, w tym aktywacji mechanicznej i topienia, może bowiem skutkować istotnymi różnicami w zachowaniu układu podczas procesu rozpuszczania.

Formulacja	IDR ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{s}$)			Poprawa	
	BM	HME	raw	BM	HME
POS	1.1	5.7	0.9	1.2	6.3
POS + PVP	7.1	3.5	1.4	5.1	2.5
POS + PXP	2.4	13.2	5.6	0.4	2.4

Tabela 1. Specyficzna szybkość rozpuszczania (IDR).



Rycina 1. Profile uwalniania POS w warunkach *non-sink*.

Piśmiennictwo:

[1] D. Kramarczyk et al. *Pharmaceutics*, vol. 15: 3, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030838.

Zielona Chemia w syntezie API - ocena możliwości wykorzystania ekstruzji dwuślimakowej do produkcji substancji czynnych – Case study

Anna Gołkowska¹, Zuzanna Łukasiuk¹, Aleksandra Kosierb¹, Aleksandra Pindel¹, Maciej Nowak¹,
Bożena Karolewicz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: mechanochemia, mechanosynteza organiczna, ekstruzja dwuślimakowa, synteza substancji czynnych

Wstęp

Produkcja substancji czynnych (API, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) zgodnie z zasadami Zielonej Chemii [1] stanowi jeden z kluczowych kierunków rozwoju współczesnego przemysłu farmaceutycznego. Szczególne zainteresowanie budzą metody mechanochemiczne [2], które umożliwiają prowadzenie syntez przy ograniczonym lub całkowitym wyeliminowaniu rozpuszczalników organicznych, zmniejszając tym samym koszt środowiskowy, podnosząc bezpieczeństwo oraz ograniczając konieczność utylizacji odpadów [3,4]. Jednym z głównych wyzwań pozostaje jednak przełożenie laboratoryjnych syntez mechanochemicznych na warunki produkcji przemysłowej. Obiecującym rozwiązaniem jest ekstruzja dwuślimakowa (TSE, ang. *twin-screw extrusion*) [5], umożliwiająca prowadzenie procesów w trybie ciągłym oraz ich łatwe skalowanie, jednak wpływ parametrów procesu na przebieg syntezy i jakość otrzymywanych API nadal pozostaje słabo poznany.

Celem prezentowanej pracy była ocena możliwości wykorzystania ekstruzji dwuślimakowej do mechanochemicznej syntezy modelowych API oraz określenie wpływu wybranych parametrów procesu na jakość otrzymywanych produktów.

Materialy i Metody

Jako procesy modelowe wykorzystano syntezy nitrendypiny oraz paracetamolu, z wykorzystaniem trzech różnych strategii, tj. syntezy mechanoenzymatycznej, przegrupowania Beckmanna (poprzedzonego syntezą substratu) oraz amidacji estru. W tym celu wykorzystano ekstruder Process 11 Parallel Twin Screw Extruder (Thermo Fisher Scientific), a do badań wstępnych użyto młyna kulowego Mini-Mill Pulverisette 23 (Fritsch). W celu zapewnienia stabilności termicznej oraz określenia stanu skupienia reagentów w czasie ekstruzji w zadanym zakresie temperatur, wykonano analizę termiczną TGA (TG 209 F1 Libra, Netzsch) oraz DSC (DSC 214 Polyma, Netzsch). Metody analizy jakościowej i ilościowej obejmowały MS (Daltonik Compact, Bruker), FTIR (Nicolet iS50, Thermo Scientific), HPLC (Infinity 1260, Agilent Technology) oraz NMR (Bruker AVANCE III, 600 MHz, Bruker).

Wyniki i wnioski

W zależności od badanego związku i mechanizmu syntezy wykazano różne parametry mające kluczowy wpływ na przebieg procesu i jakość uzyskiwanego produktu. Wśród ogólnych obserwacji można wskazać następujące: (i) stan skupienia i zsypanyalność mieszaniny reakcyjnej z dozownika do cylindra wytłaczarki (możliwą do modyfikacji za pomocą substancji pomocniczych, wydzielenia reagentów płynnych lub zmiany reagentów płynnych na stałe), (ii) temperatura (brak topnienia reagentów w temperaturze procesu przekłada się na większy opór i tarcie, a co za tym idzie wyższą energię dostarczaną do układu) oraz (iii) prędkość obrotu ślimaków (wyższe skracać czas przebywania materiału w ekstruderze co obniża konwersję, z kolei niskie wpływają korzystnie na stopień konwersji, ale mogą prowadzić do niższych uzysków masowych produktu). W ramach prowadzonych prac po raz pierwszy przetestowano podejście mechanoenzymatyczne do ciągłej syntezy API. Dodatkowo wykazano możliwość przeprowadzenia dwóch reakcji w ramach jednego biegu ekstruder, tj. przeprowadzenia dwuetapowej (I: synteza substratu do II, II: synteza właściwego produktu) reakcji, w której każdy z etapów zachodzi w różnych strefach cylindra. Uzyskane wyniki stanowią krok w kierunku lepszego zrozumienia mechanochemicznej syntezy prowadzonej z wykorzystaniem ekstruzji dwuślimakowej oraz optymalizacji tego procesu. W szerszej perspektywie mogą one wspierać rozwój zrównoważonych technologii ciągłego wytwarzania API, wpisujących się w założenia Europejskiej Strategii Farmaceutycznej oraz Europejskiego Zielonego Ładu. Technologie te mogą również przyczynić się do zwiększenia odporności europejskich łańcuchów dostaw API oraz wzmocnienia bezpieczeństwa lekowego poprzez umożliwienie lokalnej, ekologicznej produkcji wysokiej jakości API.

Piśmiennictwo:

- [1] P. T. Anastas et al. *Oxford University Press*, 1998. ISBN: 9780198506980.
- [2] F. Gomollón-Bel. *Chem. Int.*, vol. 41: 12–17, 2019. DOI: 10.1515/ci-2019-0203.
- [3] R. A. Sheldon. *Green Chem.*, vol. 19: 18–43, 2017. DOI: 10.1039/C6GC02157C.
- [4] A. D. Curzons et al. *Int. J. Life Cycle Assess.*, vol. 12: 272–280, 2007. DOI: 10.1065/lca2007.03.315.
- [5] D. E. Crawford. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 13: 65–75, 2017. DOI: 10.3762/bjoc.13.9.

Preparaty barierowe i środki ochrony skóry – wymagania, rodzaje i metody oceny skuteczności działania ochronnego

Zofia Helena Bagińska¹, Katarzyna Winnicka¹, Emilia Szymańska¹
¹ Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Adama Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: preparaty barierowe, środki ochrony skóry, dermatologiczne testy aparaturowe, metody oceny skuteczności barierowej

Wstęp

Skóra to organ będący pierwszą linią obrony przed czynnikami zewnętrznymi, którego uszkodzenie prowadzi do rozwoju procesów zapalnych oraz chorób skóry. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby produktów dermatologicznych, stomatologicznych i kosmetycznych o deklarowanych właściwościach ochronnych. W zależności od rodzaju narażenia produkty te zabezpieczają skórę przed czynnikami mechanicznymi, fizycznymi, mikrobiologicznymi lub drażniącymi [1]. Preparaty te nie są często badane pod kątem właściwości ochronnych, dlatego przy ich doborze można kierować się wyłącznie deklaracjami producentów. Może wynikać to z braku wytycznych dotyczących metodyki badań oraz kryteriów akceptacji wyników. W opisie produktów pojęcia „barierowy” i „ochronny” często stosuje się zamiennie. Zgodnie z zaleceniami Centralnego Instytutu Ochrony Pracy termin „produkty barierowe” odnosi się do środków ochrony skóry o potwierdzonej skuteczności ochronnej wobec substancji szkodliwych i drażniących w miejscu pracy [2].

Założenia pracy

Dokonano przeglądu metod skuteczności barierowej w zależności od przeznaczenia produktu oraz rodzaju narażenia. Ocena ochrony wobec czynników mechanicznych (w tym dla produktów na urazy, otarcia, odparzenia) i fizycznych (w tym dla kosmetyków ochronnych przed wiatrem, utratą wody) opiera się na dermatologicznych testach aparaturowych np. pomiarach TEWL i SCH zgodnie z wytycznymi Europejskiej Grupy Ekspertów EEMCO [3]. Do metod oceny z udziałem ochotników należą również badania sensoryczne i właściwości aplikacyjnych. Przykładami prostych, rutynowych testów laboratoryjnych są natomiast analizy reologiczne i teksturalne [4]. W przypadku produktów przeciwsłonecznych poziom ochrony przed promieniowaniem UVB w warunkach in vivo lub in vitro wyznacza współczynnik SPF, natomiast przed UVA - UVA-PF. Wodoodporność preparatów można badać na ochotnikach oraz in vitro metodą spektrofotometryczną z wykorzystaniem płytek z polimetakylanu [5].

Test przenikania (ang. in vitro permeation testing, IVPT) ocenia szybkość i stopień dyfuzji modelowej substancji drażniącej przez produkt do skóry. Jako substancje drażniące mogą być wykorzystywane barwniki, substancje lecznicze, związki powierzchniowo czynne, a nawet bojowe środki trujące [6].

Przykładem badań skuteczności ochrony biologicznej jest nowa metoda różnicowania stopnia barierowości wobec drobnoustrojów referencyjnych opracowana przez pracowników z Zakładu Farmacji Stosowanej UMB [7]. Do tej pory metodę zweryfikowano na 4 szczepach drobnoustrojów wobec ponad 20 preparatów do stosowania miejscowego.

Podsumowanie

Pomimo szerokiej dostępności produktów ochronnych, tylko nieliczni producenci przedstawiają dowody ich skuteczności barierowej. Pojęcie uniwersalnej lub kompleksowej ochrony może być mylnie interpretowane i wymaga potwierdzenia za pomocą właściwych metod in vitro lub in vivo. Deklaracja „barierowy” lub „ochronny” na etykiecie produktu powinna być doprecyzowana o rodzaj ochrony.

Piśmiennictwo:

- [1] Z.H. Bagińska et al. *Pharmaceutics*, vol. 17: 1361-1388, 2025. DOI: 10.3390/pharmaceutics17111361.
- [2] J. Kurpiewska et al. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, vol. 17: 207-214, 2015. DOI: 10.1080/10803548.2011.11076880.
- [3] E. Berardesca et al. *Skin Research and Technology*, vol. 24: 351-358, 2018. DOI: 10.1111/srt.12599
- [4] A. Kulawik-Pióro et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 103: 113-123, 2019. DOI: 0.1016/j.yrtph.2019.01.026.
- [5] ISO 24444:2019. *International Organization for Standardization*, 2019.
- [6] M.E. Lane et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 201:106873-106880, 2024. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106873.
- [7] E. Szymańska et al. Zgłoszenie patentowe UPRP P.455379, 09.04.2026.

Hydrożele poliglicydotu o wysokiej masie molowej z klindamycyną i nanocząstkami metali: związek właściwości reologicznych z profilem uwalniania i aktywnością przeciwbakteryjną

R. Balwierz^{1*}, B. Hocwik¹, A. Krawczyk¹, Daria Siodłak¹, P. Groch¹, K. Kasperkiewicz²,
Ł. Otulakowski³, A. Utrata-Wesołek³

¹ Instytut Chemii, ul. Oleska 48, 45-052 Opole

² Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Nauk Przyrodniczych, ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice

³ Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, ul. M. Curie-Skłodowskiej 34, 41-819 Zabrze

Słowa kluczowe: poliglicydol, klindamycyna, nanocząstki metali, właściwości reologiczne

Wstęp

Narastająca oporność drobnoustrojów na klindamycynę (CLI) ogranicza jej przydatność terapeutyczną, dlatego też istotne jest projektowanie nośników zapewniających kontrolowane, przedłużone uwalnianie antybiotyku bezpośrednio w obrębie zmian chorobowych. Fizycznie usieciowane żele poliglicydotu o wysokiej masie molowej (PGL, $M_n = 1,58 \times 10^6$ g/mol, $\bar{D} = 1,5$) stanowią obiecującą alternatywę dla matryc sieciowanych kowalencyjnie, ponieważ ich sieć powstaje jedynie wskutek splątania łańcuchów polimeru, bez użycia reaktywnych czynników sieciujących, a sam polimer wykazuje lepszą biokompatybilność niż poli(glikol etylenowy) [1]. Dodatek nanocząstek złota (AuNPs) i srebra (AgNPs) pełni w takim układzie podwójną rolę: wzmacnia aktywność przeciwbakteryjną i jednocześnie modyfikuje organizację sieci polimerowej. Celem pracy była ocena, w jakim stopniu CLI oraz AuNPs i AgNPs wpływają na właściwości lepkosprężyste, kinetykę uwalniania leku oraz aktywność mikrobiologiczną hydrożeli PGL o stężeniu 13% i 15%.

Materiały i Metody

Liniowy PGL otrzymano dwuetapowo: koordynacyjną polimeryzacją eteru etoksyetylowo-glicydylowego (EEGE) układem $ZnEt_2/H_2O$ (1:0,8) w 55 °C, a następnie usunięto grupy ochronne 3 M HCl [2]. Nanocząstki wytworzono z wykorzystaniem ultradźwięków redukując prekursorzy ($HAuCl_3$, $AgNO_3$) kwasem askorbinowym w obecności poliwinylpirolidonu, uzyskując AuNPs o średnicy hydrodynamicznej $D_h = 18$ nm oraz AgNPs o $D_h = 79$ nm (DLS, Brookhaven BI-200). Przygotowano pięć formułacji: referencyjną R (1% Carbopol 940 z 1% CLI), F1 (13% PGL + 1% CLI), F2 (15% PGL + 1% CLI), F3 (15% PGL + 1% CLI + AgNPs) oraz F4 (15% PGL + 1% CLI + AuNPs). Właściwości lepkosprężyste, jak moduły G' i G'' w funkcji odkształcenia ścinającego γ , pełzanie i odzysk odkształcenia, wyznaczono względem niemodyfikowanego PGL. Aktywność przeciwbakteryjną oceniono metodą studzienkową wobec *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P i *Escherichia coli* ATCC 8739. Uwalnianie in vitro prowadzono w aparacie przepływowym SOTAX CE7 Smart (USP IV, $n = 6$, bufor fosforanowy pH 6,8, 32 °C, 12 h, detekcja UV przy $\lambda = 206$ nm, krzywa wzorcowa $R^2 = 0,9974$). Do profili dopasowano siedem modeli kinetycznych, a najlepszy wybrano stosując kryteria AICc. Podobieństwo profili względem R oceniono parami współczynnikami f_1 i f_2 oraz odległością Mahalanobisa D^2 .

Wyniki i wnioski

Klindamycyna i nanocząstki silnie reorganizowały sieć PGL. Niemodyfikowany żel zachowywał liniową lepkosprężystość aż do odkształcenia $\tau_L = 72,5\%$, natomiast wprowadzenie samej CLI obniżyło tę granicę o blisko dwa rzędy wielkości ($\tau_L = 1,3\%$), co wskazuje na osłabienie oddziaływań między łańcuchami. AgNPs jedynie nieznacznie przywróciły sprężystość ($\tau_L = 3,0\%$), podczas gdy AuNPs najskuteczniej odbudowywały strukturę żelu najsilniej ($\tau_L = 48,1\%$, granica płynięcia $\tau_L = 211,4\%$), wzmacniając sieć splotów. Profile uwalniania potwierdziły tę zależność. Formułacje F3 i F4 uwolniły ponad 90% API w ciągu 12 h (DE odpowiednio 60,3% i 54,0%, Jss około 700 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$), podczas gdy F1 osiągnęła 54%, a F2 i preparat referencyjny zatrzymały się na zbliżonym poziomie (40,0% i 39,5%). Najwyższą zgodność z preparatem referencyjnym wykazała formułacja F2 ($f_1 = 12,22$, $f_2 = 75,87$, $D^2 = 14,78$), spełniając kryterium podobieństwa. W badaniach mikrobiologicznych F1 wykazała największą strefę zahamowania wzrostu *S. aureus* (35 mm wobec 29 mm dla preparatu handlowego Clindacne®), natomiast połączenie AuNPs z CLI w matrycy 15% PGL (F4) całkowicie przełamało oporność *E. coli*, zwiększając strefę zahamowania wzrostu z 0 mm dla referencji do 36 mm. Uzyskane wyniki wskazują, że parametr reologiczny τ_L jest ściśle związany z szybkością uwalniania oraz z aktywnością przeciwbakteryjną. Dodatek nanocząstek złota zwiększa odporność matrycy PGL na destabilizację wywołowaną przez antybiotyk, a jednocześnie przełamuje oporność *E. coli*. Fizycznie usieciowany poliglicydol o wysokiej masie molowej okazał się zatem skalowalną matrycą do projektowania miejscowych nośników klindamycyny.

Tabela 1. Zestawienie kluczowych parametrów względem referencji R. τ_L oznacza granicę obszaru liniowo-lepkosprężystego (badania reologiczne prowadzono dla serii 15% PGL, niemodyfikowany 15% PGL wykazał $\tau_L = 72,5\%$), $Mt(720)$ kumulatywne uwalnianie po 12 h ($n = 6$), f_2 współczynnik podobieństwa, D^2 odległość Mahalanobisa, E.coli strefa zahamowania wzrostu *Escherichia coli* ATCC 8739. N.o. - nie oznaczono.

Formulacja	τ_L [%]	$Mt(720)$ [%]	f_2	D^2	E. coli [mm]
R: 1% Carbopol 940 + 1% CLI	n.o.	$39,5 \pm 9,0$	100	0	n.o.
F1: 13% PGL + 1% CLI	n.o.	$54,3 \pm 4,6$	56,4	55,5	$23 \pm 1,5$
F2: 15% PGL + 1% CLI	1,3	$40,0 \pm 3,0$	75,9	14,8	$22 \pm 1,5$
F3: 15% PGL + 1% CLI + AgNPs	3,0	$94,1 \pm 1,3$	22,3	79,1	$23 \pm 0,6$
F4: 15% PGL + 1% CLI + AuNPs	48,1	$92,6 \pm 3,0$	25,1	126,5	$36 \pm 0,6$

Piśmiennictwo:

- [1] M. Bochenek et al. *Polymer Reviews*, vol. 60: 717-767, 2020. DOI: 10.1080/15583724.2020.1720233.
 [2] M. Jamróz-Piegza et al. *Eur. Polym. J.*, vol. 42: 2497-2506, 2006. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2006.04.017.

Formulacje rekombinowanych wektorów AAV w terapii genowej

Żaneta Słyk¹, Edyta Banaczkowska-Duda¹, Marzena Jaworska¹, Agnieszka Zajkowska,
Zofia Peryt², Maciej Małecki¹

¹ Zakład Farmacji Stosowanej, Pracownia Terapii Genowej Wydział Farmaceutyczny, Warszawski
Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa

² Studenckie Koło Naukowe Terapii Genowej Geneton, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa

Słowa kluczowe: rekombinowane wektory AAV (rAAV), terapia genowa, badania preformulacyjne

Preparaty genowe oparte na rekombinowanych wektorach wirusów związanych z adenowirusami (rAAV) zaliczane są do produktów leczniczych terapii zaawansowanych (*ang. advanced therapy medicinal products*). W leczeniu obecne są leki genowe użyteczne dla pacjentów cierpiących, według standardowych opisów klinicznych, na choroby nieuleczalne, np. ślepotę Lebera (*woretynen neparwówek*), hemofilię (*etranakogen dezaparwówek*), rdzeniowy zanik mięśni (*onasemnogen abeparwówek*). W zakresie badań formulacyjnych istotnym osiągnięciem jest uzyskanie żelowych postaci dla preparatów genowych HSV i wprowadzenie do leczenia produktu leczniczego (*beremagene geperpavec*) dla pacjentów cierpiących na pęcherzowe oddzielanie się naskórka (*łac. epidermolysis bullosa*). Postęp w zakresie terapii genowej i wektorologii rAAV w zdecydowanym stopniu uzależniony jest od badań formulacyjnych. W zakresie klinicznym dominują postaci płynne, istnieją zaś szerokie oczekiwania w zakresie postaci półstałych, również stałych. Celem niniejszych badań była charakterystyka uzyskiwanych w Pracowni Terapii Genowej Zakładu Farmacji Stosowanej formulacji z rAAV. W badaniach wykorzystano wektory reporterowe rAAV i uzyskiwano formulacje głównie w oparciu o substancje pomocnicze dostępne w recepturze aptecznej. Badania wykonano w oparciu o dostępny warsztat inżynierii genowej, biologii komórki i technologii postaci leku.

W toku badań uzyskano preparaty płynne, półstałe oraz stałe zawierające rekombinowane wektory AAV kodujące białka markerowe (GFP, β -Gal). Analizowano właściwości fizykochemiczne i aktywność transdukcijną uzyskanych formulacji. Badania wykonano z wykorzystaniem komórek ustalonych linii (HEK293, 10T1/2, HT1080, HUVEC, Ovar), metod oceny stopnia uwalniania rAAV *in vitro* oraz testów oceny wydajności transdukcji (test β -Gal, qPCR). Wybrane badania wykonano również z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych (myszy Balb/c, C57). Analizowano efektywność wprowadzania transgenów z uzyskanych formulacji w różnorodnych drogach aplikacji (naskórna, śródskórna, dożylna, dootrzewnowa, doguzowa). W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano formulacje reporterowe rAAV płynne (inhalacyjne i do wstrzyknięć, 10^{4-9} gc/ml), półstałe (krem, żel) oraz stałe (kapsułki żelatynowe). Wykazano wysoką wydajność transdukcji dla postaci do wstrzyknięć. Obecność wektorów rAAV wykazano w komórkach przerzutowych w płucach po podaniu formulacji wziewnych rAAV. Dla formulacji do stosowania zewnętrznego wykazano użyteczność protransdukcijną olejków terpenowych.

Wprowadzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanych rAAV wymaga prowadzenia intensywnych badań preformulacyjnych w warunkach *in vitro* oraz z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. DNA należy włączać do wykazu substancji aktywnych stosowanych przez farmaceutów.

Piśmiennictwo:

- [1] Banaczkowska-Duda E, Biełkowska-Tokarczyk A, Małecki M. Gene capsules as functional pharmaceutical formulations for delivery of DNA as an active substance. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Jan;31(1):81-93. doi: 10.17219/acem/141898.
- [2] Biełkowska-Tokarczyk A, Małecki M. Stability of Recombinant Mosaic Adeno-Associated Virus Vector rAAV/DJ/CAG at Different Temperature Conditions. *J Biomed Nanotechnol*. 2021 Nov 1;17(11):2114-2124. doi: 10.1166/jbn.2021.3183.
- [3] Małecki M, Kołsut P, Proczka R. Angiogenic and antiangiogenic gene therapy. *Gene Ther*. 2005 Oct;12 Suppl 1:S159-69. doi: 10.1038/sj.gt.3302621.

Krytyczne aspekty technologiczne w rozwoju jałowych zawiesin antybiotyków w samoemulgujących olejach do zastosowania okulistycznego

Katarzyna Krzemińska¹, Małgorzata Sznitowska¹, Marzena Jamróiewicz², Anna Roszkowska³,
Tomasz Bączek³

¹ *Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
Al. Hallera 107, 80-416, Gdańsk*

² *Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny*

³ *Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny*

Słowa kluczowe: zawiesiny samoemulgujące, antybiotyki, filtracja, homogenizacja, stabilność

Wstęp

Jałowe zawiesiny wytwarzane są aseptycznie przez połączenie jałowej fazy stałej i rozpraszającej. Krytycznym atrybutem produktu w postaci zawiesiny do oka, poza jałowością, jest wielkość cząstek fazy stałej. Fazą rozpraszającą w innowacyjnych kroplach do oczu stanowił olej samoemulgujący (SEO) złożony z Miglyolu 812N i polisorbatu 20, wyjaławiany przez filtrację. Fazę rozproszoną tworzyły antybiotyki — cefuroksym sodowy (CEF) lub chlorowoderek wankomycyny (VAN) oraz cytrynian sodu, wymagające mikronizacji i wyjałowienia. Uzyskanie zawiesiny o jednorodnym rozproszeniu cząstek i utrzymaniu ich w formie zmikronizowanej warunkowane jest etapem homogenizacji. Celem pracy był dobór warunków filtracji SEO, mikronizacji i sterylizacji proszków oraz homogenizacji zawiesin, z oceną stabilności fizykochemicznej na poszczególnych etapach.

Materialy i metody

Jałowy CEF pozyskano od Zhejiang Dongying Pharmaceutical (Chiny), a jałowy VAN od Xellia Pharmaceuticals (Dania). Antybiotyki mikronizowano stosując młyn strumieniowy (LaboMill, Food Pharma Systems, Włochy). Zmikronizowany, niejadalny cytrynian sodu (Dr. Paul Lohmann, Niemcy) wyjałowiono radiacyjnie (25 kGy). Testowano 10 typów filtrów o średnicy porów 0,22 µm, oceniając ich zgodność z SEO (analyzer tekstury, mikroskopia elektronowa). W celu homogenizacji zawiesin stosowano różne urządzenia: sonikator (UD-20, Techpan, Polska), homogenizator wysokociśnieniowy (APV 2000, SPX Flow, USA), Ultra-Turrax T25 oraz homogenizator IKA magic LAB (IKA-Labortechnik, Niemcy; z modułem DR/DRS i MK/MKO). Stabilność proszków i zawiesin oceniano stosując techniki HPLC, FTIR-/NIR-ATR, DSC i XRD.

Wyniki i wnioski

Nie wykryto zmian (HPLC, XRD) w antybiotykach po etapie mikronizacji. Po wyjałowieniu cytrynianu sodu stwierdzono możliwość większej podatności substancji na przemianę solwacyjną. Wszystkie testowane filtry zachowały integralność po filtracji, lecz na podstawie siły potrzebnej do filtracji za optymalny materiał filtracyjny uznano polietersulfon. Najkorzystniejsze właściwości fizyczne zawiesin uzyskano po homogenizacji szybkościową (IKA magic LAB z modułem DR/DRS). Homogenizację wysokociśnieniową można uznać za skuteczną metodę alternatywną. Wyniki wskazują, że kluczowe dla rozwoju produkcji jałowych zawiesin antybiotyków w SEO są: dostępność jałowych i zmikronizowanych substancji czynnych oraz dobór skalowalnej metody homogenizacji.

W stronę pacjentocentrycznej terapii nadciśnienia: nanocząstki karwedilolu na bazie biodegradowalnych gwiaździstych poliestrów do termowrażliwej formulacji doodbytniczej - wpływ matrycy i stabilizatora

Joachim Frankowski^{1,2}, Matylda Kurzątkowska^{1,2}, Sylwester Krukowski¹, Katarzyna Strzelecka^{1,2}, Adam Kasiński¹, Ada Stankiewicz¹, Tomasz Gołofit³, Marcin Sobczak¹, Ewa Olędzka¹

¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-093 Warszawa

³ Zakład Materiałów Wysokoenergetycznych, Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa

Słowa kluczowe: lek hipotensyjny, innowacyjna postać leku, polimerowe, terapia nadciśnienia

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób układu krążenia. Karwedilol, nieselektywny β - i α_1 -adrenolityk stosowany w jego terapii, charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie i intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia, co ogranicza jego biodostępność po podaniu doustnym (25–35%) [1,2]. Obiecującą strategią jest enkapsulacja leku w biodegradowalnym nanośniku polimerowym, stanowiącym główny element termowrażliwej formulacji doodbytniczej [3,4]. Celem pracy była fizykochemiczna charakterystyka nanocząstek karwedilolu otrzymanych na bazie biodegradowalnych, gwiaździstych (4-ramiennych) poliestrów oraz ocena wpływu rodzaju matrycy polimerowej i stabilizatora na ich właściwości.

Materiały i Metody

Jako matryce zastosowano biodegradowalne, gwiaździste 4-ramienne polimery: poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) i poli(L-laktyd) (PLLA) otrzymane na rdzeniu pentaerytrytolu. Nanocząstki z karwedilolem wytworzono metodą emulgowania z odparowaniem rozpuszczalnika, stosując lecytynę i Span 80 oraz, w fazie wodnej, poli(alkohol winylowy) (PVA) lub Pluronic® F-68, co dało cztery układy (PCL/F-68, PCL/PVA, PLLA/F-68, PLLA/PVA). Spośród formulacji uzyskanych w badaniach optymalizacyjnych wybrano osiem formulacji w celu pogłębionej ich charakterystyki. Nanocząstki scharakteryzowano pod względem średniej wielkości cząstek, współczynnika polidispersyjności (PDI) i potencjału elektrokinetycznego (ζ) a także efektywności enkapsulacji (EE) i zawartości leku (DL). Materiały poddano dodatkowo analizie za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej, obrazowaniu morfologii oraz ocenie cytotoksyczności *in vitro* na dwóch liniach komórkowych.

Wyniki i wnioski

Wykazano, że właściwości otrzymanych biodegradowalnych nanocząstek karwedilolu wyraźnie zależały od rodzaju matrycy i użytego stabilizatora. Wielkość i jednorodność nanocząstek zależały głównie od interakcji pomiędzy rodzajem polimeru i stabilizatora: system PCL/PVA charakteryzował się najmniejszym średnim rozmiarem cząstek ($93,0 \pm 16,8$ nm), natomiast PLLA/PVA wykazywał najniższą wartość PDI ($0,09 \pm 0,05$). Wartość ζ była bardziej ujemna dla matrycy PLLA, natomiast wyższe wartości EE i DL uzyskano dla matrycy PCL. Na podstawie tych wyników wybrano osiem formulacji, które poddano dalszej charakterystyce metodami DSC i TEM oraz ocenie cytotoksyczności na dwóch liniach komórkowych. Uzyskane dane wskazują, że dobór matrycy poliestrowej i stabilizatora jest kluczowym czynnikiem kształtującym właściwości nanośnika karwedilolu i stanowi racjonalną podstawę do dalszego rozwoju termowrażliwej formulacji doodbytniczej. Opracowywane materiały jako komponenty platformy termozelowej mogą w przyszłości stanowić przyjazną pacjentowi, doodbytniczą alternatywę dla doustnej terapii nadciśnienia, poprawiając komfort i akceptację leczenia.

Podziękowania

Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) w ramach grantu OPUS 26 nr umowy UMO-2023/51/B/NZ7/00336.

Piśmiennictwo

- [1] T. Morgan, Clin. Pharmacokinet. 26 (1994) 335–346.
- [2] R.R. Ruffolo, M. Gellai, et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 38 (1990) S82–S88.
- [3] M. Sharma, R. Sharma, et al., Int. J. Biol. Macromol. 135 (2019) 246–260.
- [4] K.M. El-Say, K.M. Hosny, PLoS One 13 (2018) e0203405.

Albuminowe nanocząstki jako platforma dostarczania białek antyangiogennych do potencjalnego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej

Alicja Szatanik¹, Dawid Tabaka¹, Kacper Filip¹, Maria Olszewska², Maria Dąbkowska¹

¹ Zakład Farmakokinetyki, Biofarmacji i Systemów Dostarczania Leków,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Rybacka 1, 71-899 Szczecin

² Zakład Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Rybacka 1, 70-111 Szczecin

Słowa kluczowe: systemy dostarczania leków, białka antyangiogenne, terapia przeciwnowotworowa, nanocząstki albuminowe

Wstęp

Angiogeneza stanowi jeden z kluczowych procesów warunkujących wzrost guza oraz powstawanie przerzutów poprzez zapewnienie komórkom nowotworowym dostępu do tlenu i składników odżywczych. Wśród endogennych inhibitorów angiogenezy szczególne znaczenie wykazują angiostatyna (Ang K1–3) oraz trombospondyna-1 (TSP-1), które skutecznie hamują proliferację i migrację komórek śródbłonna. Ich potencjał terapeutyczny jest jednak ograniczony przez niską stabilność, podatność na degradację proteolityczną oraz krótki czas krążenia w organizmie. Obiecującym rozwiązaniem tych ograniczeń jest zastosowanie nanonośników albuminowych, zapewniających ochronę białek, zwiększenie ich stabilności oraz kontrolowane uwalnianie. Celem pracy było opracowanie oraz charakterystyka nanocząstek opartych na albuminie surowicy ludzkiej (HSA), funkcjonalizowanych angiostatyną, trombospondyną-1 oraz kwasem hialuronowym (HA), jako platformy do dostarczania białek antyangiogennych w terapii przeciwnowotworowej.

Materiały i metody

Nanocząstki HSA otrzymywano metodą desolwatacji z wykorzystaniem etanolu a następnie stabilizowano poprzez sieciowanie z zastosowaniem N-(3-dimetyloaminopropyl)-N'-etylo-karbodiimidu (EDC). Opracowano cztery warianty formułacji: HSA, HSA-HA, HSA-ANG-TSP1 oraz HSA-ANG-TSP1-HA.

Właściwości fizykochemiczne uzyskanych układów oceniano z wykorzystaniem dynamicznego rozpraszania światła (DLS) oraz wielokątowego dynamicznego rozpraszania światła (MADLS), co pozwoliło określić średnicę hydrodynamiczną, rozkład wielkości cząstek oraz wskaźnik polidispersyjności. Potencjał elektrokinetyczny oznaczano metodą elektroforetycznego rozpraszania światła (ELS). Oddziaływania pomiędzy białkami antyangiogennymi a albuminą analizowano metodą mikroskalowej termoforezy (MST) z wykorzystaniem analizy zmian intensywności fluorescencji zależnych od temperatury (TRIC), umożliwiającą wyznaczenie stałych dysocjacji kompleksów białkowych. Stopień enkapsulacji angiostatyny i trombospondyny-1 określano metodami wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz testu immunoenzymatycznego ELISA.

Wyniki i wnioski

Otrzymane nanocząstki albuminowe charakteryzowały się średnicą hydrodynamiczną w zakresie 250–350 nm, niskim wskaźnikiem polidispersji oraz ujemnym potencjałem zeta, świadczącym o wysokiej jednorodności i stabilności koloidalnej opracowanych układów. Badania MST wykazały umiarkowanie silne oddziaływanie angiostatyny z HSA ($K_d = 124\text{--}136$ nM) oraz wysokie powinowactwo trombospondyny-1 do HSA ($K_d \approx 8$ nM), co potwierdza możliwość skutecznego tworzenia stabilnych kompleksów białkowych. Efektywność enkapsulacji była wyższa dla angiostatyny (45–60%) niż dla trombospondyny-1 (<25%), co może wynikać z odmiennych właściwości strukturalnych i mechanizmów oddziaływania obu białek z matrycą albuminową. Uzyskane wyniki wykazują, że funkcjonalizowane kwasem hialuronowym nanocząstki albuminowe stanowią obiecującą platformę do jednoczesnego dostarczania angiostatyny i trombospondyny-1. Opracowany układ łączy korzystne właściwości fizykochemiczne z wysoką stabilnością kompleksów białkowych, stwarzając perspektywę zwiększenia skuteczności terapii antyangiogennej oraz dalszego rozwoju nowoczesnych strategii leczenia nowotworów.

Piśmiennictwo:

- [1] Wahl, M.L. Angiostatin and Anti-Angiogenic Therapy in Human Disease. *Recent Prog. Horm. Res.* **2004**, 59, 73–104, doi:10.1210/rp.59.1.73.
- [2] Stukan, I.; Żuk, A.; Pukacka, K.; Mierzejewska, J.; Pawłowski, J.; Kowalski, B.; Dąbkowska, M. Wolf in Sheep's Clothing: Taming Cancer's Resistance with Human Serum Albumin? *Int. J. Nanomedicine* **2025**, Volume 20, 3493–3525, doi:10.2147/IJN.S500997.
- [3] Dąbkowska, M.; Kosiorowska-Kraj, A.; Szatanik, A.; Filip, K.; Martínez-Orts, M.; Pujals, S.; Olszewska, M.; Pukacka, K. Tunable PEGylated Albumin Nanocarriers Enhance 5-FU Cytotoxic Selectivity and Modulate Oxidative and Immune Stress in Colorectal Cancer Model. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2026**, doi:doi:10.1016/j.biopha.2025.118958.
- [4] Magnez, R.; Bailly, C.; Thuru, X. Microscale Thermophoresis as a Tool to Study Protein Interactions and Their Implication in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 7672, doi:10.3390/ijms23147672.

Elektroprzędzone opatrunki PLGA z propolisem modulują przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej podczas gojenia ran oparzeniowych

Kinga Orlińska¹, Katarzyna Komosińska-Vassev², Paweł Olczyk³

¹ *Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec*

² *Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec*

³ *Katedra Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, ul. Chrobrego 27, 26-600 Radom*

Słowa kluczowe: propolis, PLGA, gojenie ran oparzeniowych, macierz zewnątrzkomórkowa

Wstęp

Pomimo postępu w leczeniu ran oparzeniowych nadal poszukiwane są biomateriały, które nie tylko zabezpieczają miejsce uszkodzenia, ale również aktywnie wspomagają regenerację tkanek. Elektroprzędzone opatrunki z poli(laktydo-ko-glikolidu) (PLGA) umożliwiają kontrolowane uwalnianie substancji biologicznie czynnych, natomiast propolis wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i regeneracyjne. Kluczowym elementem skutecznego gojenia jest prawidłowa przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej, obejmująca zmiany glikozaminoglikanów.

Materialy i metody

Badania przeprowadzono w modelu głębokiego oparzenia skóry świni. Rany zabezpieczano elektroprzędzonymi opatrunkami PLGA zawierającymi propolis (5% i 10%) oraz materiałami kontrolnymi. W kolejnych etapach procesu gojenia oceniano zmiany zawartości siarczanu heparanu, kwasu hialuronowego, siarczanu dermatanu oraz siarczanu chondroityny z zastosowaniem metod biochemicznych, analizując przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej.

Wyniki i wnioski

Zastosowanie opatrunków PLGA z propolisem prowadziło do korzystnej modulacji przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej. Zaobserwowano przyspieszoną akumulację siarczanu heparanu i kwasu hialuronowego we wczesnych etapach gojenia oraz regulację metabolizmu siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny w kolejnych fazach procesu naprawczego. Wyniki wskazują, że propolis uwalniany z elektroprzędzonych włókien PLGA wspomaga przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez modulację metabolizmu glikozaminoglikanów, prowadząc do bardziej efektywnej regeneracji tkanek. Opracowane opatrunki stanowią obiecujący biomateriał do leczenia ran oparzeniowych i wykazują potencjał translacyjny w projektowaniu nowoczesnych terapii wspomagających gojenie.

Piśmiennictwo

- [1] Orlińska K, Stoczer K, Kuczera M, *et al.* The Influence of Propolis Nonwoven Scaffolds on Burn Wound's Heparan Sulfates and Hyaluronan. *Applied Sciences*. 2024;14:5872. <https://doi.org/10.3390/app14135872>.
- [2] Orlińska K, Motyl P, Olczyk P, *et al.* Influence of Propolis-Containing Nonwoven PLGA Dressings on Dermatan and Chondroitin Sulfate Dynamics During Burn-Wound Healing. *Pharmaceuticals*. 2026;19(3):383, <https://doi.org/10.3390/ph19030383>.

Sporządzanie czopków w recepturze aptecznej z użyciem miksera recepturowego – dlaczego nie dowiesz się tego z polskich podręczników akademickich?

Tomasz Gnatowski¹, Wiktoria Waruszevska¹, Andrzej Winnicki¹

¹ Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Katedra Technologii Postaci Leku, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

Słowa kluczowe: receptura, czopki, mikser recepturowy

Wstęp

W klasycznej metodzie sporządzania czopków-zawiesin na maśle kakaowym polegającej na stopieniu podłoża czopkowego na łaźni wodnej, procedura gwarantująca spełnienie wymagań farmakopealnych w zakresie jednolitości masy i zawartości substancji czynnej opiera się na przestrzeganiu kluczowych parametrów. Należą do nich: zastosowanie nadatku ilościowego (na 2–5 czopków), lewigacja bardzo mało rozdrobnionej substancji stałej oraz wylanie masy schłodzonej do 28°C przy jej równoczesnym mieszaniu [1]. Współcześnie w polskiej praktyce aptecznej do przygotowania masy czopkowej powszechnie wykorzystuje się miksery recepturowe. Kluczowym problemem technologicznym w tej metodzie sporządzania czopków jest napowietrzenie masy czopkowej [2]. Na napowietrzenie masy mają wpływ czynniki takie jak: ilość i rodzaj użytego podłoża, pojemność zastosowanego pojemnika do miksera, prędkość obrotów mieszadła, czas mieszania [3], jak również rodzaj użytych substancji czynnych i pomocniczych. Głównym celem pracy było zbadanie wpływu zastosowania miksera recepturowego na parametry jakościowe sporządzanych czopków-zawiesin, ze szczególnym uwzględnieniem spełnienia norm farmakopealnych dotyczących jednolitości masy oraz jednolitości zawartości substancji czynnej.

Materiały i Metody

Pierwszy etap badań obejmował analizę rynku mikserów recepturowych typu unguator dostępnych w Polsce oraz ocenę ich parametrów technicznych, przede wszystkim prędkości obrotowej uzyskiwanej na poszczególnych zaprogramowanych stopniach pracy urządzeń. Kolejny etap badań stanowiła ocena wpływu parametrów pracy miksera recepturowego Unguator e/s na stopień napowietrzenia masła kakaowego. Zweryfikowano to poprzez analizę średniej masy czopków sporządzonych ze stopionego podłoża po jego obróbce w urządzeniu na różnych stopniach prędkości, w porównaniu do masy czopków sporządzonych metodą klasyczną. Następnie oceniono wpływ zmiennych parametrów technologicznych na jednolitość masy (2.9.5. *Jednolitość masy preparatów jednodawkowych* z kryteriami akceptacji ujętymi w monografii *Leki sporządzane w aptece* – rozdz. 2-3-3-2. *Czopki*), zawartość metronidazolu (*Leki sporządzane w aptece* – rozdz. 2-1. *Wstęp*) oraz jednolitość zawartości w sporządzanych czopkach-zawiesinach (2.9.40. *Jednolitość jednostek preparatów dawkowanych*). Przeanalizowano łącznie 6 metod sporządzania, różniących się temperaturą wylania do form (bezpośrednio po sporządzeniu vs 28°C, techniką wylania (z nadlewką lub bez, wylanie jednorazowe vs dwuetapowe), zastosowaniem dodatkowego mieszania masy podczas sporządzania (mieszanie co 3 czopki) oraz wielkością nadatku technologicznego (brak nadatku vs nadatek na 2 czopki).

Wyniki i wnioski

Na polskim rynku dostępnych jest 15 typów mikserów recepturowych (zarówno automatycznych, jak i półautomatycznych). Analiza ich parametrów wykazała znaczną rozpiętość prędkości roboczych: od 260–720 obr./min na najniższym poziomie, aż do 1960–2500 obr./min na poziomie najwyższym. Brak standaryzacji prędkości obrotowych przypisanych do poszczególnych stopni pracy w różnych urządzeniach uniemożliwia bezpośredni transfer procedur technologicznych pomiędzy różnymi typami urządzeń oraz sformułowanie uniwersalnych rekomendacji. Największe napowietrzenie masy czopkowej (22,6%) uzyskano przy zastosowaniu 4. stopnia obrotów i czasie mieszania wynoszącym 11 minut, natomiast najmniejsze (0,8%) zaobserwowano na 9. stopniu obrotów i czasie 10 min. Jedynie czopki wylane metodą 6. (temp. wylania 28°C, stosowanie nadlewki, mieszanie co 3 wylany czopki, nadatek na 2 czopki) spełniły kryteria jakościowe stawiane dla leku recepturowego w monografii *Leki sporządzane w aptece*. Interesującym jest, że jeżeli zastąpi się badanie zawartości substancji czynnej badaniem jednolitości zawartości, to kryteria farmakopealne zostaną spełnione dla metody 4. (wylanie od razu po sporządzeniu, stosowanie nadlewki, bez mieszania przy sporządzaniu, nadatek na 2 czopki) oraz metody 5. (temp. wylania 28°C, stosowanie nadlewki, bez mieszania przy wylaniu czopków, nadatek na 2 czopki). Należy zgodzić się z opinią autorów [4], że podczas sporządzania masy czopkowej z wykorzystaniem miksera recepturowego kluczowe znaczenie ma właściwy dobór czasu oraz prędkości mieszania, które powinny zostać określone w procesie walidacji.

Piśmiennictwo:

- [1] T. Gnatowski et al. *Farmacja Polska*, vol. 81: 391-404, 2026. DOI 10.32383/farmpol/217283.
- [2] A. Winnicki et al. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, vol. 26: 339-343, 2013. DOI 10.12923/j.2084-980X/26.3/a.22.
- [3] A. Maciejewska et al. *Farmacja Polska*, vol. 79: 421-429, 2023. DOI 10.32383/farmpol/174889.
- [4] H. Woerdenbag et al. *Rectal and Vaginal, w: Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*, 2023. DOI 10.1007/978-3-031-20298-8.

Sesja Tematyczna 3

Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne

Współczesna Farmakopea w praktyce farmaceutycznej

Ewa Leciejewicz-Ziemecka

*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa*

Słowa kluczowe: Farmakopea, jakość, postęp wiedzy, nowe i nowelizowane wymagania

Wstęp

W Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych jest opracowywana i wydawana Farmakopea Polska (FP), stanowiąca polską wersję nadrzędnej w Europie Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.), opracowywanej w Radzie Europy, także z udziałem specjalistów z Polski. FP zawiera jednocześnie dział wymagań narodowych, tj. nieposiadających odpowiedników w Ph. Eur., m.in. monografię *Leki sporządzane w aptece*. Zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne, Farmakopea zawiera obowiązujące wymagania jakościowe oraz metody badań produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych. Standardy farmakopealne dotyczą, odpowiednio, zarówno produktów leczniczych wytwarzanych na skalę przemysłową, jak i leków sporządzanych w aptece.

Program prac nad Farmakopeą ma zapewnić użytkownikom dostęp do najbardziej aktualnych oraz istotnych informacji, i tak do obowiązującego obecnie wydania 12 Ph. Eur., którego polska wersja ukaże się w nowym kumulatywnym wydaniu FP XIV 2026, wprowadzono m.in. grupę tekstów dotyczących nowoczesnych szczepionek do stosowania u ludzi: mRNA i substancji wyjściowych oraz opartych na wektorze wirusowym; specjalistyczną technikę *wysokoprzepustowego sekwencjonowania (HTS)*, zaś nowy rozdział *Jakość danych* stanowi uzupełnienie 4 rozdziałów już obecnych w Farmakopei, dotyczących procesów chemometrycznych. Jednocześnie wycofano z Farmakopei 3 rozdziały (*Pirogeny*, *Histamina*, *Substancje hipotensyjne*), w których do badań stosowane były zwierzęta, co związane jest z realizacją przez Komisję Farmakopei Europejskiej zasady 3R (*replacing, reducing, refining*). Powyższe i inne aktualne zagadnienia z uwzględnieniem ich zastosowania, będą przedmiotem komunikatu.

Wnioski

Należy podkreślić dynamiczny rozwój wymagań farmakopealnych, które odzwierciedlają postęp zarówno w podejściu do kontroli jakości produktów leczniczych w aspekcie bezpieczeństwa ich stosowania przez pacjentów, jak również w obszarze metodologicznym, mając przy tym wymiar globalny. Konsekwencją jest systematyczny proces wprowadzania do Farmakopei nowych tekstów i aktualizacja (systemowa i szczegółowa) tekstów już opublikowanych, a ich śledzenie umożliwiają strony internetowe instytucji odpowiedzialnych za publikację wydawnictw farmakopealnych, w przypadku FP: www.gov.pl/web/urpl, Ph. Eur.: www.edqm.eu, oraz wydawnictwa pomocnicze, dostępne również poprzez ww. strony internetowe, co w obecnych czasach jest niezbędne do prawidłowego korzystania z Farmakopei.

Współczesna Farmakopea to nie tylko zbiór obowiązujących standardów jakości dla produktów leczniczych, ale także źródło aktualnej wiedzy z dziedziny farmacji i nauk pokrewnych, dostarczające jednocześnie prawidłowego i ujednoliconego polskojęzycznego nazewnictwa specjalistycznego; powinna towarzyszyć Farmaceutom od etapu edukacji przez cały okres aktywności zawodowej.

Obowiązkowy receptariusz jako podstawa refundacji leków recepturowych – konieczność czy zbędne ograniczenie?

Małgorzata Sznitowska, Monika Gajewska
*Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
Al. Hallera 107, 80-416, Gdańsk*

Słowa kluczowe: leki recepturowe, dermatologia, podłoża maściowe, refundacja

Wstęp

Wśród leków recepturowych najczęściej jest wykonywanych leków dermatologicznych. Są to głównie formy półstałe - maści lipofilowe, absorpcyjne, kremy i żele. W ich składzie znajduje się około 80 substancji czynnych, często w połączeniach, co zapewnia indywidualizację terapii. Ważnym powodem przepisywania leków recepturowych jest brak odpowiedniego leku gotowego, zarówno pod względem substancji czynnych, ich dawki i połączeń, jak również pod względem rodzaju podłoża. Wbrew często wyrażanym opiniom o zaniku receptury aptecznej, skala tej usługi jest nadal duża, o czym świadczą dane na temat refundacji. Według informacji z Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2023 wykonano takich leków 5 mln, a koszt ich refundacji przekroczył 750 mln zł [1].

Celem prezentacji jest dyskusja, czy celowe jest proponowanie lekarzom dermatologom receptariusza, który, stanowiąc szeroki, ale ograniczony katalog recept, byłby podstawą do przepisywania recept podlegających refundacji.

Metody

Poddano analizie składy dermatologicznych leków recepturowych. Ocenie podlegał skład jakościowy: złożone substancje czynne oraz stosowane podłoża maściowe. Dokonano również przeglądu praktyk stosowania w innych krajach receptariuszy na refundowane leki recepturowe.

Wnioski

Istnieje potrzeba stworzenia receptariusza, który byłby katalogiem substancji leczniczych i ich możliwych połączeń, z zestawieniem podłoży maściowych uznanych jako odpowiednie – dla danej substancji czynnej i jej zastosowania. Konieczne jest ograniczenie liczby substancji czynnych obecnych w pojedynczym preparacie, ponieważ zdarzają się recepty na leki np. zawierające 5 różnych substancji przeciwdrobnoustrojowych, a ich interakcje fizykochemiczne oraz farmakodynamiczne nie są znane. W receptariuszu powinny się znaleźć kombinacje substancji aktywnych uznane przez specjalistów jako celowe: ocena pod względem interakcji powinna być dokonana na podstawie opinii komisji złożonej z farmaceutów, a zasadność kliniczna potwierdzona przez konsultantów w dziedzinie dermatologii. Ceny podłoży maściowych wahają się od 120 zł do 1200 zł za kilogram i droższe podłoża należy proponować dla danej substancji czynnej w przypadkach, gdy jest to uzasadnione i zatwierdzone przez grono ekspertów.

Piśmiennictwo

[1] Raport Zespołu ds. Preskrypcji i Realizacji Recept 2024, na zlecenie Ministerstwa Zdrowia

Nie zostawiamy farmaceuty i lekarza samego z receptą – *Receptarium Polonicum* jako system wsparcia współczesnej receptury

Tomasz Gnatowski, Andrzej Winnicki
Pharmitis Sp. z o.o., ul. Leśna 20/71, 85-676 Bydgoszcz

Słowa kluczowe: *Receptarium Polonicum*, receptura apteczna, lek recepturowy

Wprowadzenie i problem

Stosowanie leków recepturowych jest jedną z możliwości prowadzenia terapii spersonalizowanej. Leki sporządzane w aptece stanowią odpowiedź na indywidualne potrzeby pacjentów, wykraczające poza standardową ofertę przemysłu farmaceutycznego; są też istotnym elementem zabezpieczenia lekowego państwa, pełniąc funkcję interwencyjną w przypadku niedoborów na rynku produktów gotowych. Bezpieczny lek recepturowy wymaga współdziałania lekarza ordynującego oraz farmaceuty weryfikującego i sporządzającego preparat recepturowy. W praktyce dostęp do wiedzy niezbędnej do ordynowania i sporządzania leków recepturowych pozostaje niewystarczający. Wynika to zarówno z ograniczonego doświadczenia części lekarzy w zakresie receptury, jak i z rozproszenia informacji potrzebnych farmaceutom [1]. Informacje dotyczące wskazań, składu, niezgodności, techniki sporządzania, trwałości i kontroli jakości są dostępne w farmakopeach, podręcznikach, publikacjach i dokumentacji producentów surowców recepturowych, lecz różnią się aktualnością, kompletnością danych i możliwością ich weryfikacji. W konsekwencji decyzje dotyczące sporządzenia leku podejmowane są często pod presją czasu, na podstawie indywidualnych poszukiwań informacji lub doraźnej wymiany doświadczeń w mediach społecznościowych.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie założeń, sposobu realizacji i obecnego etapu rozwoju *Receptarium Polonicum* jako systemu wspierającego lekarzy w ordynowaniu, a farmaceutów w ocenie formulacji, sporządzaniu i zapewnieniu jakości leku recepturowego.

Założenia i sposób realizacji

Receptarium Polonicum jest rozwijane jako redagowany portal poświęcony współczesnej recepturze aptecznej. Zakres i strukturę opracowań określono na podstawie problemów występujących w praktyce aptecznej, wymagań farmakopealnych i regulacyjnych oraz analizy europejskich systemów wspierających lekarzy i farmaceutów w zakresie receptury. Rdzeń portalu stanowią bazy monografii preparatów recepturowych oraz monografii surowców, uzupełniane artykułami poruszającymi bieżące problemy receptury aptecznej. Monografie przygotowywane są zgodnie ze ściśle określonym standardem redakcyjnym i metodologicznym, obejmującym m.in. zasady doboru źródeł i oceny wiarygodności danych, przeprowadzania recenzji eksperckiej oraz okresowego przeglądu i aktualizacji opracowań. Przewidziano również mechanizm zgłaszania propozycji zmian i uzupełnień, które podlegają ocenie przed wdrożeniem, co umożliwia ciągle doskonalenie publikowanych treści.

Stan realizacji

Portal funkcjonuje jako sukcesywnie rozwijana baza obejmująca opracowania receptur, monografii surowców farmaceutycznych oraz artykułów praktycznych. Opracowania receptur zawierają m.in. skład, sposób sporządzania, kontrolę końcową, dobór opakowania, okres przydatności do użycia, warunki przechowywania, oznakowanie i zastosowanie. Monografie surowców porządkują informacje dotyczące ich właściwości fizykochemicznych (np. rozpuszczalności, niezgodności), farmakologicznych (np. stosowanych stężeń, działania i zastosowania), przechowywania oraz bezpieczeństwa pracy.

Wnioski

Receptarium Polonicum nie zastępuje indywidualnej oceny konkretnej recepty, lecz wspiera lekarzy i farmaceutów w podejmowaniu decyzji na podstawie uporządkowanych, aktualnych i możliwych do zweryfikowania informacji. Zapewnienie jakości leku recepturowego wymaga systemowego dostępu do wiedzy, która uzupełnia doświadczenie zawodowe i ogranicza konieczność doraźnego poszukiwania danych w rozproszonych źródłach. *Receptarium Polonicum* stanowi oddolną próbę stworzenia takiego rozwiązania w warunkach polskich, a zarazem platformę dalszej współpracy lekarzy i farmaceutów, prowadzenia badań formulacyjnych oraz rozwoju współczesnej receptury aptecznej.

Piśmiennictwo

[1] Raport zespołu ds. preskrypcji i realizacji recept, Ministerstwo Zdrowia, 2024

Praktyki wakacyjne w opinii studentów farmacji – ocena porównawcza

Mariola Drozd¹, Lucyna Bułaś², Artur Owczarek³, Grzegorz Gądek⁴, Mateusz Boszczyk⁴

¹ Zakład Nauk Humanistycznych i Medycyny Społecznej, katedra Psychospołecznych Aspektów medycyny, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Raclawickie 1, 20-059 Lublin

² Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

³ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 10, 41-200 Sosnowiec

⁴ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 10, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: program kształcenia, praktyki wakacyjne, kierunek farmacja

Wstęp i cel badań: Program kształcenia na kierunku farmacja obejmuje zajęcia praktyczne realizowane podczas praktyk wakacyjnych po III roku w aptekach ogólnodostępnych oraz po IV w aptekach szpitalnych w wymiarze ogólnym 320-godzin dydaktycznych. Program praktyki obejmuje doskonalenie kompetencji i umiejętności między innymi ze sporządzania leków recepturowych oraz budowania kompetencji miękkich w bezpośredniej relacji z personelem fachowym apteki. Celem pracy była ocena realizacji wybranych zagadnień objętych programem praktyki.

Materiały i metody: Narzędziem badawczym była autorska ankieta, której aktualizacji dokonano po wcześniejszym pilotażowym badaniu [1]. Ankieta składała się z 17 pytań (otwartych i zamkniętych). Badanie przeprowadzono w okresie od października 2024 r. do marca 2025 r. metodą sondażu diagnostycznego z użyciem papierowej ankiety. Grupę badaną stanowili studenci V roku farmacji Wydziałów Nauk Farmaceutycznych w Lublinie, Sosnowcu i Wrocławiu, którzy zrealizowali praktyki wakacyjne. W niniejszym opracowaniu przeanalizowano wybrane zagadnienia dotyczące oceny przydatności praktyk w poznawaniu specyfiki zawodu farmaceuty, opinii studentów na temat doskonalenia umiejętności sporządzania leku recepturowego i liczby godzin przeznaczonych na naukę receptury w cyklu studiów oraz ich planów zawodowych.

Wyniki: Oceniając stopień, w jakim placówki umożliwiły poznanie specyfiki zawodu farmaceuty, wysoko oceniono zarówno apteki ogólnodostępne jak i apteki szpitalne. Zdecydowana większość respondentów uznała praktyki wakacyjne za przydatne w kontekście przyszłej pracy zawodowej. Ankietowani studenci w odniesieniu do kształcenia w zakresie leku recepturowego prawie 40% respondentów opowiedział się za zwiększeniem liczby godzin ćwiczeń na studiach. Jednocześnie chęć wykonywania leków recepturowych w przyszłej pracy zawodowej zadeklarowało ponad 60% studentów.

Wnioski: Większość studentów pozytywnie ocenia przydatność praktyk wakacyjnych w poznawaniu zawodu farmaceuty. Zróżnicowane podejście do samodzielnego wykonywania leków recepturowych w przyszłej karierze zawodowej oraz zgłaszana potrzeba zwiększenia liczby godzin zajęć z receptury stanowią ważną wskazówkę do modyfikacji programu studiów i organizacji praktyk.

1. Bułaś L, Gołda A, Długosz E, Owczarek A, Zagaja A, Drozd M. Pharmacy students' opinion on mandatory summer internships carried out in community and hospital pharmacies. BMC Med Educ. 2025 Jan 22;25(1):105. doi: 10.1186/s12909-024-06561-1. PMID: 39844130; PMCID: PMC11752950.

„Zdrowie na torach” – tworzenie i badanie skuteczności gry planszowej w edukacji społeczeństwa o mitach farmaceutycznych

Anna Dunin-Mugler, Daniel Dziob
*Zakład Biofizyki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków*

Słowa kluczowe: edukacja farmaceutyczna, gra edukacyjna, mity farmaceutyczne, świadomość zdrowotna

Wstęp

W społeczeństwie wciąż funkcjonuje wiele uproszczeń i błędnych przekonań dotyczących m.in. leków, suplementów diety, antybiotykoterapii, szczepień, postaci leku oraz roli farmaceuty. Niewłaściwe rozumienie tych zagadnień może wpływać na decyzje zdrowotne pacjentów i sprzyjać nieprawidłowemu stosowaniu produktów leczniczych. Jednym ze sposobów zwiększania świadomości zdrowotnej są metody aktywizujące, w tym gry edukacyjne, które łączą przekazywanie wiedzy z zaangażowaniem uczestników. Celem pracy było opracowanie oraz wstępna ocena gry planszowej „Zdrowie na torach” jako narzędzia wspierającego edukację farmaceutyczną.

Materiały i Metody

W ramach pracy opracowano autorską grę planszową „Zdrowie na torach”, w której edukacja farmaceutyczna realizowana jest poprzez rozpoznawanie mitów i prawdziwych informacji dotyczących leków, zdrowia oraz roli farmaceuty. Koncepcję gry oparto na motywie kolejowym — uczestnicy, pracując zespołowo, klasyfikują przedstawione stwierdzenia jako prawdziwe lub fałszywe. Mechanikę rozgrywki zaprojektowano tak, aby łączyła rywalizację i dyskusję między uczestnikami, co miało sprzyjać ich zaangażowaniu oraz utrwalaniu przekazywanych treści. Materiał edukacyjny stanowiły karty zawierające stwierdzenia z różnych obszarów farmacji i ochrony zdrowia. Łącznie przygotowano 174 karty, w tym 153 karty merytoryczne oraz 21 kart specjalnych wpływających na przebieg rozgrywki. Zakres tematyczny obejmował m.in. prawidłowe stosowanie leków, antybiotykoterapię, suplementy diety, szczepienia, postacie leku, recepturę apteczną, aptekę szpitalną, badania kliniczne oraz opiekę farmaceutyczną. Dobór treści miał na celu przedstawienie zarówno często występujących błędnych przekonań, jak i zagadnień ukazujących szeroki zakres kompetencji farmaceuty. Wstępną ocenę skuteczności gry przeprowadzono z wykorzystaniem anonimowej ankiety typu Pre-test i Post-test, wypełnianej przez uczestników przed rozgrywką oraz po jej zakończeniu. Kwestionariusz pozwalał na porównanie poziomu wiedzy badanych oraz ocenę odbioru gry jako narzędzia edukacyjnego. Dodatkowo zebrano opinie uczestników dotyczące atrakcyjności, zrozumiałości i przydatności zastosowanej formy edukacji.

Wyniki i wnioski

W badaniu udział wzięło 80 studentów krakowskich uczelni wyższych. Po przeprowadzeniu rozgrywki zaobserwowano wyraźny wzrost poziomu wiedzy w porównaniu z wynikami uzyskanymi przed zastosowaniem gry. Średnia liczba poprawnych odpowiedzi wzrosła z 7,19/15 w Pre-teście do 13,51/15 w Post-teście, a mediana wyniku zwiększyła się z 7 do 14,5 punktu, co odpowiada średniej poprawie o 6,33 punktu. Różnica między wynikami Pre-testu i Post-testu była istotna statystycznie w teście kolejności par Wilcoxon (Z = 7,77; p < 0,001). Uzyskane wyniki wskazują, że gra „Zdrowie na torach” może skutecznie wspierać edukację farmaceutyczną oraz poszerzać wiedzę uczestników na temat leków, zdrowia i roli farmaceuty. Pozytywny odbiór gry, w tym podkreślanie jej angażującej i przystępnej formy, sugeruje, że mechanika gry planszowej może być atrakcyjnym sposobem popularyzacji wiedzy farmaceutycznej. Szczególne znaczenie edukacyjne miały zagadnienia dotyczące opieki farmaceutycznej, apteki szpitalnej oraz praktycznych zasad stosowania leków, które dla części uczestników były wcześniej nieoczywiste lub błędnie interpretowane. Gra może zatem stanowić użyteczne narzędzie wspomagające korygowanie mitów farmaceutycznych oraz zwiększanie świadomości społecznej w zakresie prawidłowego stosowania leków.

Cyberbezpieczeństwo w aptece i nie tylko – praca... apteka...szpital...dom...życie codzienne pacjenta...

Krzysztof Kus¹, Barbara Maciuszek-Bartkowska^{2,1}

¹ Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Słowa kluczowe: cyberbezpieczeństwo, farmacja, phishing, ransomware

Wstęp

Postępująca cyfryzacja usług zdrowotnych, farmaceutycznych i komunikacji codziennej (również a może przede wszystkim aptecznej) sprawia, że cyberbezpieczeństwo przestaje być wyłącznie problemem technicznym, a staje się elementem bezpośredniego bezpieczeństwa aptek, danych lekowych, medycznych oraz bezpieczeństwa samego pacjenta. Wartym podkreślenia jest to, iż ochrona systemów IT obejmuje zarówno ciągłość działania urządzeń i infrastruktury, jak i bezpieczeństwo informacji (w tym dane wrażliwe: medyczne ze szczególnym uwzględnieniem leków), danych osobowych i... danych przesyłanych przez pacjenta nieświadomie np. czaty GPT. Szczególne znaczenie mają zagrożenia oparte na socjotechnice wymuszeń, takie jak: phishing, spoofing, fałszywe wiadomości SMS (np. propozycja zakupu leków) i e-mail (potwierdzenie rejestracji), a także złośliwe oprogramowanie, botnety, ataki DDoS, ransomware, wycieki danych (na poziomie apteki) i dezinformacja w mass mediach typu Facebook czy Tik-Tok. **Celem wykładu** jest syntetyczne przedstawienie kluczowych zagrożeń spotykanych w życiu zawodowym farmaceuty w odniesieniu do pacjenta oraz wskazanie praktycznych działań ograniczających ryzyko w środowisku apteki, szpitala, pracy zdalnej i codziennego korzystania z usług cyfrowych i... (a może przede wszystkim) edukacji samego pacjenta w tych aspektach.

Materialy i Metody

Opracowanie ma charakter przeglądowo-edukacyjny dla farmaceutów i pacjentów. Analizę przeprowadzono jakościowo, porządkując treści prezentacji w pięciu obszarach tematycznych: socjotechnika i wyludnianie danych, zagrożenia związane z urządzeniami mobilnymi i aplikacjami, ransomware oraz ciągłość działania organizacji, cyfryzacja ochrony zdrowia i farmacji, a także profilaktyka na poziomie użytkownika i instytucji. Uwzględniono wyłącznie informacje, przykłady incydentów, narzędzia oraz źródła ogólnodostępne plus wybrane case-study.

Wyniki i wnioski

Analiza dostępnych danych wskazuje, że najczęściej eksponowanym mechanizmem ataku jest wykorzystanie tzw. zaufania (w tym zaufania zawodowego do farmaceuty), pośpiechu (kliknij bo nie masz czasu czytać) i pozornej wiarygodności komunikatu (to Twoja apteka). Przykłady obejmowały fałszywe wiadomości dotyczące szczepień, usług medyczno-farmaceutycznych, bankowości elektronicznej, platform internetowych (w tym e-rejestracji), e-recepty, szczepień, komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia oraz rzekomych zwrotów kosztów zakupu leków. W każdym z tych scenariuszy głównym celem było nakłonienie użytkownika do kliknięcia linku, otwarcia załącznika, ujawnienia danych logowania, przekazania danych osobowych albo instalacji złośliwej aplikacji. Szczególnie istotne dla farmacji i ochrony zdrowia są ataki wymierzone w apteki internetowe, hurtownie farmaceutyczne, systemy recept, systemy szpitalne oraz podmioty przetwarzające dane pacjentów. Prezentacja pokazuje również, że rozwój e-zdrowia zwiększa obszary potencjalnego ataku. Aplikacje szpitalne, cyfrowe recepty, bezprzewodowy monitoring parametrów życiowych, telemedycyna, chmura danych, cyfrowa karta pacjenta, urządzenia ubieralne i systemy wspierające, unowocześniają i przyspieszają logistykę medyczną, poprawiają jednocześnie sprawność opieki zdrowotnej, lecz jednak wymagają poszerzonej kontroli dostępu, szyfrowania, procedur reagowania i systematycznej edukacji użytkowników (lekarz/farmaceuta/pacjent). Ataki typu ransomware są zagrożeniem szczególnie krytycznym, ponieważ mogą prowadzić do zaszyfrowania danych, przerwania pracy apteki lub szpitala, opóźnienia świadczeń oraz strat finansowych i pacjenckich.

Wnioskiem praktycznym jest konieczność traktowania tzw. „cyberhigieny” jako stałego elementu kompetencji zawodowych personelu farmaceutycznego i medycznego. Najważniejsze działania obejmują regularne aktualizacje systemów, silne i niepowtarzalne hasła, pracę na kontach bez uprawnień administratora, uwierzytelnianie wieloskładnikowe lub klucze dostępu. Bardzo istotne jest także oprogramowanie antywirusowe, firewall, VPN, szyfrowanie dysków, izolowane kopie zapasowe oraz ostrożność wobec linków i załączników i unikanie niezaufanych aplikacji. Dodatkowo istotnym jest nie używanie publicznych sieci Wi-Fi i ładowarek USB - co jest praktycznie nagminne i prowadzi bezpośrednio do narażania na

cyberatak. Ostatnim (i chyba najważniejszym elementem) jest każdorazowe zgłaszanie incydentów do CERT Polska/CSIRT NASK.

Podsumowując: Cyberbezpieczeństwo w farmacji/w aptekach i ochronie zdrowia powinno być rozumiane nie tylko jako ochrona technologii, lecz także jako warunek bezpieczeństwa pacjenta, ciągłości usług i wiarygodności instytucji medycznych.

Piśmiennictwo:

- [1] CERT Polska. Raport Roczny 2025 CERT Polska. 2026
- [2] I. Albrycht et al. Wyzwania w cyberprzestrzeni. Instytut Kościuszki, 2019.
- [3] T. Dębowski (red.). Cyberbezpieczeństwo wyzwaniem XXI wieku. ArchaeGraph Wydawnictwo Naukowe, Łódź–Wrocław, 2018.
- [4] Cyberportret polskiego biznesu — Sprawdź najnowszy raport firmy ESET o cyberbezpieczeństwie polskich firm. 2026.
- [5] EXATEL. Cyberbezpieczeństwo 2022. Trendy i rozwiązania z uwzględnieniem perspektywy EXATEL. 2023.

Reklama apteki w świetle orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej oraz Naczelnego Sądu Administracyjnego – analiza zmiany prawa.

Michał Jachowicz¹

¹ *Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Zakład Farmacji Społecznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków*

Słowa kluczowe: reklama, apteka, prawo Unii Europejskiej, Prawo farmaceutyczne

Wstęp

Celem wystąpienia jest analiza zmian prawnych dotyczących ustawowego zakazu reklamy aptek w świetle orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej (TSUE) oraz Naczelnego Sądu Administracyjnego (NSA). Istota powyższych zmian polega na zniesieniu obowiązującego od 1 stycznia 2012 r. zakazu reklamy aptek i próbie ukształtowania zasad dopuszczalnej reklamy, w sposób odpowiadający przepisom dyrektywy 2000/31/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 8 czerwca 2000 r. w sprawie niektórych aspektów prawnych usług społeczeństwa informacyjnego, w szczególności handlu elektronicznego w ramach rynku wewnętrznego (dyrektywa o handlu elektronicznym) oraz postanowieniom Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej (TFUE).

Materialy i Metody

W ramach opracowania zastosowano metodę formalno-dogmatyczną obejmującą analizę obowiązujących aktów normatywnych z uwzględnieniem: (i) orzecznictwa oraz (ii) doktryny prawa.

Wyniki i wnioski

W dniu 13 marca 2024 r. Komisja Europejska wniosła do Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej, w trybie art. 258 TFUE, skargę w przedmiocie uchybienia przez Rzeczpospolitą Polską zobowiązaniom państwa członkowskiego poprzez nowelizację w dniu 1.01.2012 r. brzmienia art. 94a ustawy Prawo farmaceutyczne [1] w sposób sprzeczny z art. 8 ust. 1 dyrektywy 2000/31/WE oraz naruszający art. 49 i 56 TFUE. Wyrokiem z dnia 19 czerwca 2025 r. TSUE uznał w całości zarzuty skargi [2]. W konsekwencji zapadłego wyroku oraz uznając w całości jego znaczenie dla polskiego porządku prawa krajowego Naczelny Sąd Administracyjny zajął stanowisko, w którym podkreślił konieczność jednolitej interpretacji prawa unijnego przez sądy państw członkowskich Unii Europejskiej oraz wagę orzeczeń TSUE w procesie dokonywanych przez te sądy wykładni oraz stosowania prawa unijnego oraz prawa krajowego [3]. NSA wskazał, że „na Sądach, a w szczególności na Sądach ostatniej instancji, spoczywa obowiązek kontroli działań administracji publicznej w sposób umożliwiający wyeliminowanie rozstrzygnięć niezgodnych z prawem unijnym” [3].

W konsekwencji władze Polski podjęły inicjatywę legislacyjną mającą na celu wdrożenie koniecznej zmiany Prawa farmaceutycznego w sposób harmonizujący przedmiot ww. regulacji w sposób odpowiadający prawu Unii Europejskiej [4]. Projektowana zmiana uchyla obowiązujący zakaz reklamy aptek i określa zasady jej prowadzenia. Przedmiotem niniejszej oceny uczyniono zasadność proponowanych zmian i ich znaczenie dla urzeczywistnienia w płaszczyźnie prawa krajowego treści art. 8 ust. 1 dyrektywy 2000/31/WE oraz art. 49 i 56 TFUE w ujęciu wskazań zawartych w wyroku TSUE.

Piśmiennictwo:

[1] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tekst jedn. Dz.U. z 2026 r. poz. 612.

[2] Wyrok TSUE z dnia 19.06.2025 r. w sprawie C-200/24.

[3] Wyrok NSA z dnia 24.06.2025 r. sygn. II GSK 2635/21.

[4] Projekt z dnia 11.12.2025 r. ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, numer z wykazu: UD291.

Duże modele językowe (LLM) w opiece farmaceutycznej – rozwój Wirtualnego Asystenta Farmaceuty wspomagającego przegląd lekowy

Artur Owczarek¹, Dawid Brzozowski¹, Michał Kuska¹, Wojciech Kuc¹, Dominik Marciniak¹,
Bożena Karolewicz¹

¹ *Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław*

Słowa kluczowe: Clinical Decision Support System, Large Language Models, przegląd lekowy, opieka farmaceutyczna, Real World Data, Retrieval-Augmented Generation (RAG)

Wstęp

Postępująca cyfryzacja ochrony zdrowia oraz dynamiczny rozwój dużych modeli językowych (Large Language Models, LLM) stwarzają nowe możliwości wspomagania usług farmaceutycznych. Jednym z najbardziej wymagających świadczeń jest przegląd lekowy, który wymaga jednoczesnej analizy informacji dotyczących farmakoterapii, chorób współistniejących, wyników badań, samoleczenia oraz preferencji pacjenta. Odpowiednio przygotowane narzędzia AI mogą wspierać farmaceutę w identyfikacji problemów farmakoterapeutycznych, jednak ich rozwój wymaga wysokiej jakości danych klinicznych oraz walidacji eksperckiej. Celem pracy jest przedstawienie koncepcji rozwoju Wirtualnego Asystenta Farmaceuty (WAF), którego funkcjonalność została oparta na dużych modelach językowych wspartych o generowanie wspomaganie wyszukiwaniem (RAG), a sam asystent wykorzystany w aplikacji Lek Raport.

Materialy i metody

Projekt wykorzystuje autorską aplikację LekRaport służącą do prowadzenia ustrukturyzowanych wywiadów farmaceutycznych oraz dokumentowania przeglądów lekowych. Gromadzone dane obejmują informacje o stosowanych lekach Rx, OTC, suplementach diety, wyrobach medycznych, chorobach współistniejących, działaniach niepożądanych, problemach farmakoterapeutycznych oraz rekomendacjach farmaceutów. Dane podlegają anonimizacji i stanowią bazę do opracowania oraz trenowania Wirtualnego Asystenta Farmaceuty wykorzystującego architekturę LLM wzbogaconą o RAG. Asystent rozwijany jest jako narzędzie wspomagające analizę farmakoterapii, identyfikację potencjalnych problemów lekowych oraz przygotowanie propozycji zaleceń dla farmaceuty.

Wyniki i wnioski

Przedstawiono architekturę rozwiązania oraz założenia procesu trenowania WAF z wykorzystaniem rzeczywistych danych klinicznych pozyskiwanych podczas świadczenia usług farmaceutycznych. Omówiono rolę standaryzacji danych, walidacji odpowiedzi modelu oraz znaczenie eksperckiego nadzoru farmaceuty nad rekomendacjami generowanymi przez AI. Rozwijane rozwiązanie może stanowić podstawę do stworzenia inteligentnego systemu wspomagania decyzji farmaceutycznych, zwiększającego jakość, bezpieczeństwo i efektywność przeglądów lekowych.

Piśmiennictwo

- [1] Topol E. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*. 2019;25:44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
- [2] Singhal K., Azizi S., Tu T., et al. Large Language Models Encode Clinical Knowledge. *Nature*. 2023;620:172–180. doi:10.1038/s41586-023-06291-2.

Postrzeganie własnej farmakoterapii przez pacjentów jako jeden z czynników zalecenia przeprowadzenia przeglądu lekowego

Justyna Dymek¹, Anna Gołda¹, Agnieszka Skowron¹

¹ Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: problemy lekowe, przegląd lekowy, opieka farmaceutyczna, farmakoterapia

Wstęp

Wykrywanie problemów lekowych to zadanie farmaceutów, realizowane podczas przeglądu lekowego, którego wykonywanie jest zasadne u każdego pacjenta stosującego leki przewlekłe. Stanowić to może znaczne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia i oznacza, że należy wskazać grupę pacjentów, u których takie świadczenie powinno być przeprowadzane w pierwszej kolejności. Niepokojące odczucia i sytuacje wskazujące na wyższe prawdopodobieństwo występowania problemów medycznych i problemów lekowych mogą personelowi medycznemu zgłaszać sami pacjenci, co mogłoby być sugestią do kierowania pacjentów do świadczenia przeglądu lekowego.

Celem badania była identyfikacja i analiza zgłaszanych przez pacjentów problemów związanych ze stosowaniem leków oraz ocena możliwości wykorzystania opinii pacjentów w podejmowaniu decyzji o potrzebie wykonania przeglądu lekowego.

Materialy i Metody

Opracowano kwestionariusz ankietowy, skierowany do pacjentów, zawierający 21 stwierdzeń, z możliwością zaznaczenia zgody bądź braku zgody na ich treść oraz przekaz. Stwierdzenia zostały opracowane w oparciu o klasyfikację problemów lekowych wg PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) w wersji 9 i umożliwiły pacjentowi wskazanie sytuacji sugerującej występowanie problemów związanych z efektem terapii, działaniami niepożądanymi lub stosowaniem niepotrzebnych leków, a także okoliczności mogących być przyczyną wystąpienia problemów lekowych.

Ankieta zawierała również 3 pytania w 5-stopniowej skali Likerta, w których pacjenci wyrażali opinię na temat celu i zasadności stosowania przez siebie leków. Badanie przeprowadzono w przychodniach oraz w aptekach ogólnodostępnych na terenie województwa małopolskiego. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej UJCM.

Wyniki i wnioski

W dobrowolnym i anonimowym badaniu wzięło udział 164 pacjentów (w tym 112 kobiet, 68,29%). Średnia wieku pacjentów wynosiła 58 lat (18 – 91). Pacjenci zadeklarowali średnio 2,5 choroby (min. 0, max. 11) oraz stosowanie średnio 4,89 preparatów leczniczych (min. 0, max. 21).

Większość ankietowanych odczuwa pozytywny efekt działania wszystkich stosowanych leków (n=123, 75%), nie cierpi na nieleczonej dolegliwości (n=115, 70,99%) i uważa, że potrzebuje wszystkich stosowanych leków (153, 93,29%). Ponad 70% pacjentów oświadcza, że zna działania niepożądane swoich leków i potrafi je rozpoznać (115, 70, 12%). W przeszłości 49,39% (n=81) pacjentów odczuwało działania niepożądane leków, a obecnie problem ten dotyczy 18,29% (n=30) respondentów. Prawie 60% (n=97, 59,15%) zapytanych osób boi się działań niepożądanych leków, a 46,02% (n=77) przyznaje, że zdarza im się zapominać o podaniu leków.

Ankietowani zgłaszają problemy z przyjmowaniem leków, np. z ich połknięciem (n=26, 15,95%), z otwieraniem kapsułek i rozgryzaniem tabletek (n=23, 14,02%), z używaniem postaci leku, z którą sobie nie radzą i chcieliby ją zmienić (n=21, 12,8%). Pacjenci zgłosili, że zdarza się im stosować leki po upływie terminu ważności (n=17, 10,37%), stosować preparaty lecznicze bez znajomości dawkowania (n=10, 6,11%) oraz samodzielnie odstawiać leki (n=34, 20,73%).

Badanie wykazało, że problemy związane z lekami zgłasza mniej niż 30% respondentów. Wydaje się więc zasadne korzystanie z opracowanego narzędzia, które wyróżni pacjentów deklarujących negatywne odczucia dotyczące leczenia jako osoby, u których istnieje większa potrzeba przeprowadzenia analizy farmakoterapii w ramach przeglądu lekowego. Konieczny jest kolejny etap badania weryfikujący, czy zgłaszane przez pacjentów w ankiecie niepokojące odczucia i nieprawidłowe postępowanie z lekiem przekładają się na występowanie rzeczywistych lub potencjalnych problemów lekowych, zidentyfikowanych podczas przeglądu lekowego.

Piśmiennictwo:

- [1] Latorre M., Rizzi A., Paggiaro P., et al. Asthma management, focused on the use of oral corticosteroids: the opinions of Italian asthmatic patients. *Journal of Asthma*, 61(10), 1294–1305. 2024. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2338863>
- [2] Wuyts J., Maesschalck J., De Wulf I., et al. Studying the impact of a medication use evaluation by the community. pharmacist (Simenon): Drug-related problems and associated variables. *Res Social Adm Pharm*, 16(8), 1100–1110. 2020. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.01.017
- [3] <https://pcne.org/working-groups/pcne-working-group-on-drug-related-problems/>

Dostępność narzędzi i algorytmów jako element wdrożenia opieki farmaceutycznej w zakresie wsparcia pacjenta odchodzącego od nałogu palenia – doświadczenia z projektu

Paulina Serwata¹, Michał Morek¹, Aneta Sakowicz¹, Anna Gołda², Justyna Dymek²,
Agnieszka Skowron²

¹ DR.MAX sp. z o.o., ul. Krzemieniecka 60a, 54-613 Wrocław

² Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna, algorytmy kliniczne, narzędzia farmaceutyczne, zaprzestanie palenia

Wstęp

Wdrożenie opieki farmaceutycznej w aptecę ogólnodostępnej może wymagać opracowania ustrukturyzowanych narzędzi, które będą wsparciem dla farmaceuty podczas pracy z pacjentem. Narzędzia takie pozwolą na prowadzenie opieki farmaceutycznej w sposób standaryzowany, bezpieczny i efektywny. W projekcie FORP (Farmaceutyczna Opieka w zakresie Rzucania Palenia), realizowanym przez DR.MAX Sp. z o.o. we współpracy z Zakładem Farmacji Społecznej UJ CM, etap przygotowania materiałów i algorytmów usługi poprzedzał jej wdrożenie i stanowił merytoryczną podstawę pracy farmaceutów. Celem pracy jest omówienie procesu tworzenia i struktury narzędzi projektu FORP oraz ocena ich przydatności z perspektywy farmaceutów realizujących usługę.

Materiały i Metody

W ramach Etapu 1 projektu (kwiecień–wrzesień 2023), prowadzonego w formie iteracyjnych konsultacji pomiędzy zespołem DR.MAX a konsultantami ZFS UJ CM, opracowano kompletny zestaw narzędzi niezbędnych do realizacji usługi. Algorytmy usługi obejmowały: algorytm kwalifikacji pacjenta (kryteria włączenia i wyłączenia), algorytm pierwszej zaplanowanej wizyty, ogólny algorytm doboru terapii, a także odrębne algorytmy postępowania dla trzech ścieżek terapeutycznych: z farmakoterapią (cytyzyna lub NTZ), stopniowego odchodzenia od nałogu z farmakoterapią oraz odchodzenia bez farmakoterapii. Równocześnie opracowano narzędzia do prowadzenia wywiadu farmaceutycznego (ankiety na wizyty 1, 2 i 3), materiały edukacyjne dla pacjentów i farmaceutów. W projekcie wykorzystano gotowe kwestionariusze oceny motywacji (test Schneidera) i stopnia uzależnienia od nikotyny (kwestionariusz Fagerströma). Opinie farmaceutów na temat przydatności narzędzi zebrano za pomocą ankiety ewaluacyjnej po zakończeniu Etapu 2.

Wyniki i wnioski

Na etapie wdrożenia projektu (październik 2023 – czerwiec 2024) z narzędzi korzystało 17 farmaceutów w 17 aptekach ogólnodostępnych uczestniczących w sieci franczyzowej DR.MAX, obejmując opieką 74 pacjentów. . Podczas pracy w pacjentem farmaceuci korzystali z algorytmów, które pomagały w podjęciu decyzji o kwalifikacji, wyborze terapii i przebiegu kolejnych wizyt w sposób ustrukturyzowany. Farmaceuci, po zakończeniu projektu, ocenili algorytmy jako nieodzowne wsparcie w opiece nad pacjentem. Ankietę satysfakcji z udziału w projekcie wypełniło 70% farmaceutów realizujących projekt; 91,7% z nich wskazało, że udział w projekcie przyczynił się do ich rozwoju zawodowego, a większość oceniła usługę jako wysoce użyteczną dla pacjenta. Farmaceuci nie mieli uwag do opracowanych algorytmów i narzędzi oraz nie zauważono, żeby mieli potrzebę zapisywania dodatkowych informacji poza tym, czego wymagały przygotowane narzędzia do przeprowadzenia wywiadu. Jako główne trudności występujące podczas wdrażania projektu wskazywali za to brak elektronicznej dokumentacji, która zastąpiłaby formularze papierowe, oraz ograniczoną ilość czasu dedykowanego na realizację usługi poza rutynową pracą ekspedycyjną. Wyniki projektu potwierdzają, że przygotowanie zintegrowanego zestawu algorytmów i narzędzi jest pomocne podczas wdrożenia i standaryzacji opieki farmaceutycznej w aptecę ogólnodostępnej.

Przyszli farmaceuci wobec stresu – znaczenie osobowości i stylów humoru

Justyna Brasuń¹, Marta Majorczyk²

¹ Katedra Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmacji, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Instytut Pedagogiki ANS im. J. A. Komeńskiego w Lesznie; Wydział Nauk Społecznych PAM im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Adama Mickiewicza 5, 64-100 Leszno

Słowa kluczowe: stres, osobowość, humor

Wprowadzenie: Stres, szczególnie długotrwały, stanowi jeden z istotnych problemów współczesnego społeczeństwa, zwłaszcza w grupie osób młodych [1]. Studenci, szczególnie kierunków medycznych, takich jak farmacja, są narażeni na liczne źródła stresu [2]. Obejmują one między innymi obszerny zakres materiału, presję związaną z uzyskiwanymi ocenami, udział w zajęciach praktycznych oraz odpowiedzialność wynikającą z przygotowania do wykonywania zawodu medycznego. Może on oddziaływać zarówno na funkcjonowanie psychiczne, jak i na aktywność mózgu. Między innymi powoduje zmiany w obrębie hipokampa, ciała migdałowatego oraz kory przedczołowej [3] czyli struktury mózgu które uczestniczą w procesach pamięciowych, regulacji emocji, ocenie zagrożenia oraz kontroli reakcji stresowej. Przewlekła ekspozycja na stres może ponadto modyfikować działanie neuroprzekaźników i neuropeptydów, a także zaburzać homeostazę jonów metali w mózgu [4,5] przez co prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych zostaje zakłócone. Nasilenie odczuwanego stresu zależy nie tylko od liczby trudnych doświadczeń, lecz także od sposobu ich interpretowania przez daną osobę. Istotną rolę mogą odgrywać cechy osobowości oraz indywidualne strategie radzenia sobie z napięciem. Jednym z adaptacyjnych mechanizmów radzenia sobie ze stresem jest humor. Może on sprzyjać redukcji napięcia, zmianie perspektywy wobec problemu oraz wzmacnianiu relacji interpersonalnych. Nie każdy styl humoru ma jednak korzystne znaczenie. Niektóre jego formy mogą wiązać się z agresją wobec innych osób, maskowaniem własnych trudności lub obniżaniem samooceny.

Cel pracy: Celem badania było określenie zależności pomiędzy cechami osobowości, poziomem odczuwanego stresu oraz stylami humoru w grupie studentów farmacji.

Materiał i metody: W badaniu uczestniczyło 88 studentów farmacji w wieku od 19 do 26 lat. Cechy osobowości oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EPQ-R, poziom odczuwanego stresu za pomocą skali PSS-10, natomiast style humoru przy użyciu kwestionariusza HSQ. Zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi oceniano przy zastosowaniu dwustronnych korelacji Pearsona i Spearmana. Za próg istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Badanie miało charakter pilotażowy.

Wyniki: Wykazano zależności między wybranymi cechami osobowości a poziomem odczuwanego stresu. Neurotyzm był związany z wyższym poziomem stresu, natomiast ekstrawersja z jego niższym poziomem. Stwierdzono również zależności między stresem a stylami humoru. Wyższy poziom stresu wiązał się z częstszym stosowaniem humoru autodeprecjonującego, natomiast humor autowzmacniający był związany z niższym poziomem stresu.

Wnioski: Wyniki wskazują, że cechy osobowości i style humoru mogą być związane z poziomem stresu odczuwanego przez studentów farmacji. Ze względu na korelacyjny charakter badania nie można jednak stwierdzić, że jedna zmienna jest bezpośrednią przyczyną drugiej. Wyniki mogą stanowić podstawę do dalszych badań prowadzonych w większej grupie studentów. Lepsze poznanie czynników związanych ze stresem może pomóc w przygotowaniu programów wsparcia psychologicznego i działań profilaktycznych skierowanych do studentów farmacji.

Piśmiennictwo:

- [1] Mental Health Foundation. *Stress statistics*. <https://www.mentalhealth.org.uk/explore-mental-health/statistics/stress-statistics>.
- [2] D. Bęben et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 34(5), 753-762, 2025, doi: 10.17219/acem/189228
- [3] B.S. McEwen et al. *Neuropsychopharmacology*, 41, 3–23, 2016, doi: 10.1038/npp.2015.171.
- [4] N.M. Enman et al. *Neurobiology of Stress* 1, 33-43, 2015, doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.007.
- [5] J. Chen, et al.; *Frontiers in Psychiatry*, 17, 1-8, 2023, doi.org/10.3389/fnins.2023.1230404.

Gospodarowanie odpadami farmaceutycznymi w UE, a rozszerzona odpowiedzialność producenta – wyzwania regulacyjne i środowiskowe

Justyna Rogowska

¹ Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego, Katedra Medycyny Społecznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Tuwima 15, 80-210 Gdańsk

Słowa kluczowe: odpady, utylizacja, produkty lecznicze, Rozszerzona Odpowiedzialność Producenta, EPR

Wstęp

Gospodarowanie odpadami farmaceutycznymi stanowi jedno z istotnych wyzwań współczesnej polityki środowiskowej Unii Europejskiej (UE). Zwiększająca się ilość stosowanych produktów leczniczych oraz zmiany demograficzne prowadzą do wzrostu strumienia niewykorzystanych i przeterminowanych produktów leczniczych, które mogą przedostawać się do środowiska [1]. Pozostałości substancji czynnych produktów leczniczych obecne w odpadach komunalnych i ściekach mogą negatywnie oddziaływać na organizmy wodne, zaburzać funkcjonowanie ekosystemów oraz przyczyniać się do rozwoju lekooporności. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest obecnie jednym z największych globalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego [2]. Ograniczanie tych negatywnych skutków wymaga wdrażania efektywnych systemów zbierania i zagospodarowania niewykorzystanych oraz przeterminowanych produktów leczniczych, których funkcjonowanie wymaga odpowiednich rozwiązań organizacyjnych i finansowych. W tym kontekście coraz większe znaczenie przypisuje się koncepcji rozszerzonej odpowiedzialności producenta (*Extended Producer Responsibility* – EPR), zakładającej udział producentów w finansowaniu i organizacji systemów zagospodarowania odpadów powstających po zakończeniu cyklu życia produktu. W związku z tym, celem wystąpienia jest analiza znaczenia rozszerzonej odpowiedzialności producenta w systemie gospodarowania odpadami pochodzącymi z produktów leczniczych w UE, z naciskiem na odpady pochodzące z gospodarstw domowych.

Materiały i metody

W pracy zastosowano metodę dogmatycznoprawną, wspartą analizą prawnoporównawczą wybranych rozwiązań funkcjonujących w państwach członkowskich UE. Omówione zostaną geneza oraz podstawowe założenia koncepcji EPR, a także jej rozwój w unijnej polityce gospodarowania odpadami. Analizie poddano akty prawa Unii Europejskiej dotyczące gospodarki odpadami pochodzącymi z produktów leczniczych, ze szczególnym uwzględnieniem regulacji odnoszących się do rozszerzonej odpowiedzialności producenta. W ramach analizy porównawczej zestawiono rozwiązania dotyczące gospodarowania odpadami farmaceutycznymi funkcjonujące w wybranych państwach członkowskich UE.

Wyniki i wnioski

Rozszerzona odpowiedzialność producenta może wspierać rozwój i finansowanie systemów selektywnej zbiórki niewykorzystanych i przeterminowanych produktów leczniczych. Dostępne analizy wskazują, że odrębne systemy zbiórki ograniczają ryzyko niewłaściwego usuwania produktów leczniczych do odpadów komunalnych i ścieków, co może przyczyniać się do zmniejszenia zanieczyszczenia środowiska pozostałościami substancji czynnych pochodzących z produktów leczniczych [3]. Przeniesienie części kosztów zagospodarowania tych odpadów na podmioty wprowadzające produkty lecznicze do obrotu może zapewniać bardziej stabilne finansowanie oraz wzmacniać realizację zasady „zanieczyszczający płaci”. Analiza regulacji unijnych wskazuje jednak, że obecnie brak jest jednolitego modelu EPR dla odpadów farmaceutycznych, a rozwiązania przyjmowane przez państwa członkowskie różnią się pod względem zakresu odpowiedzialności producentów oraz sposobu organizacji systemów zbiórki. W konsekwencji dalszy rozwój instrumentów opartych na EPR wymaga wypracowania spójnych rozwiązań prawnych uwzględniających zarówno cele środowiskowe, jak i specyfikę regulacji dotyczących produktów leczniczych oraz gospodarowania odpadami farmaceutycznymi.

Piśmiennictwo

- [1] A. Kock et al. *Science of The Total Environment*, vol. 878: 162939, 2023. DOI number [10.1016/j.scitotenv.2023.162939](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162939)
- [2] C.J. Murray et al. *Lancet*, vol. 399: 629-655, 2022. DOI number [10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- [3] Management of Pharmaceutical Household Waste: Limiting Environmental Impacts of Unused or Expired Medicine, OECD Publishing, Paris, 2022. <https://doi.org/10.1787/3854026c-en>

Kompetencje interpersonalne jako element skutecznej opieki farmaceutycznej – przegląd dowodów i perspektywy wdrożenia w Polsce

Kinga Orlńska¹, Paweł Ramos¹

¹ *Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicachul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec*

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna; kompetencje interpersonalne; komunikacja z pacjentem; bezpieczeństwo farmakoterapii.

Wstęp

Dynamiczny rozwój opieki farmaceutycznej powoduje zmianę roli farmaceuty z osoby wydającej produkty lecznicze na specjalistę aktywnie uczestniczącego w procesie terapeutycznym pacjenta. Skuteczna realizacja usług farmaceutycznych wymaga nie tylko wiedzy klinicznej, ale również rozwiniętych kompetencji interpersonalnych. Organizacje międzynarodowe, w tym WHO, FIP, NICE i OECD, podkreślają znaczenie komunikacji z pacjentem, empatii oraz współpracy interdyscyplinarnej jako elementów wpływających na bezpieczeństwo farmakoterapii i efektywność leczenia. Celem pracy była analiza aktualnych dowodów naukowych dotyczących znaczenia kompetencji interpersonalnych w praktyce farmaceutycznej oraz ocena możliwości ich wdrożenia do polskiego systemu opieki farmaceutycznej.

Materialy i metody

Przeprowadzono narracyjny przegląd literatury z baz PubMed, Scopus i Google Scholar obejmujący publikacje z lat 2000–2025. Analizie poddano badania oryginalne, metaanalizy, przeglądy systematyczne oraz wytyczne WHO, FIP, NICE, OECD i krajowych instytucji dotyczące komunikacji klinicznej oraz kompetencji interpersonalnych farmaceutów. Oceniono znaczenie takich elementów, jak komunikacja zorientowana na pacjenta, empatia kliniczna, health literacy, technika teach-back, wywiad motywujący, wspólne podejmowanie decyzji oraz współpraca interdyscyplinarna.

Wyniki i wnioski

Przegląd piśmiennictwa wykazał, że rozwój kompetencji interpersonalnych farmaceutów przyczynia się do poprawy adherencji terapeutycznej, zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii oraz budowania zaufania pacjentów. Szczególnie skuteczne okazały się techniki komunikacji zorientowanej na pacjenta, teach-back, wywiad motywujący oraz wspólne podejmowanie decyzji terapeutycznych. Międzynarodowe rekomendacje jednoznacznie wskazują na potrzebę systemowego rozwijania tych kompetencji w kształceniu przeddyplomowym i podyplomowym farmaceutów. W Polsce wdrażanie opieki farmaceutycznej stwarza możliwość implementacji tych rozwiązań, jednak wymaga ujednolicenia standardów edukacyjnych oraz opracowania narzędzi oceny kompetencji interpersonalnych w praktyce zawodowej. Rozwijanie umiejętności komunikacyjnych powinno stanowić integralny element profesjonalizmu farmaceuty oraz jakości świadczonych usług farmaceutycznych.

Piśmiennictwo

1. Orlńska K. Znaczenie kompetencji interpersonalnych w praktyce farmaceutycznej – przegląd dowodów i perspektyw wdrożeniowych. *Farmacja Polska*. 2025.
2. International Pharmaceutical Federation (FIP). *FIP Development Goals Report*. 2021.
3. World Health Organization. *Patient Safety Curriculum Guide: Multi-professional Edition*. 2017.

Rola farmaceuty w procesie leczenia uzależnienia od nikotyny

Anna Gołda¹, Justyna Dymek¹, Paulina Serwata², Michał Morek², Aneta Sakowicz²,
Agnieszka Skowron¹

¹ Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² DR.MAX sp. z o.o., ul. Krzemieniecka 60a, 54-613 Wrocław

Słowa kluczowe: opieka farmaceutyczna, odchodzenie od nałogu palenia tytoniu, farmaceuta

Wstęp

Palenie tytoniu ma znaczący wpływ na stan zdrowia oraz na liczbę zgonów w Polsce i na świecie. Jednocześnie jest to element stylu życia, który jest modyfikowalny. Na sukces procesu odchodzenia od nałogu palenia pacjentów wpływają motywacja, stopień uzależnienia oraz właściwie dobrana terapia, dostępność leków i wsparcie ze strony personelu medycznego. Ze względu na łatwy kontakt z farmaceutami wynikający z dostępności aptek ogólnodostępnych oraz dogodnych godzin ich otwarcia, a także ze względu na szeroką wiedzę na temat leków stosowanych w odchodzeniu od uzależnienia od nikotyny, farmaceuci mogą odegrać kluczową rolę w pomocy palącym pacjentom.

Materialy i Metody

Celem badania była ocena interwencji farmaceutycznych w aptekach ogólnodostępnych skierowana do pacjentów palących. Badanie przeprowadzono w aptekach ogólnodostępnych należących do sieci aptek DR.MAX Sp. z o.o. w całej Polsce. Farmaceuti, którzy zgłosili się do udziału w badaniu, zgodnie z zasadą „jeden farmaceuta na aptekę” i spełnili kryteria włączenia, przeszli szkolenie z zakresu poradnictwa w odchodzeniu od nałogu palenia tytoniu oraz wdrażania projektu. Po ukończeniu szkolenia farmaceuci przeprowadzali 3 wizyty z każdym pacjentem. Rekrutację pacjentów prowadzono w poszczególnych aptekach ogólnodostępnych. Badanie skierowano do dorosłych palaczy (papierosy, e-papierosy), którzy wyrazili chęć odejścia od nałogu, nie spełniali kryteriów wykluczenia oraz podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Wizyta 1 obejmowała edukację pacjenta na temat skutków palenia, ocenę poziomu motywacji do rzucenia palenia (test Schneider), ocenę stopnia uzależnienia od nikotyny (test Fagerströma), wybór schematu leczenia z farmakoterapią lub bez (preparaty z cytyzyną lub NTZ), edukację pacjenta na temat dalszego leczenia oraz motywowanie pacjenta. Podczas wizyty nr 2 i wizyty nr 3 farmaceuta rozmawiał z pacjentem o terapii, oceniał jej działanie, odnosił się do potrzeb pacjenta oraz motywował go do dalszej pracy. W razie potrzeby farmaceuta zmieniał rodzaj terapii, w tym również, ustaloną na wizycie nr 1, farmakoterapię. Terminy indywidualnych spotkań z pacjentami oraz odstępy między wizytami zależały od planu leczenia, w tym od rodzaju terapii (NTZ, cytyzyna lub leczenie niefarmakologiczne). Podczas prowadzenia wizyt farmaceuci korzystali z przygotowanych, na potrzeby projektu kwestionariuszy wspomagających wywiady, algorytmów indywidualnych wizyt, materiałów edukacyjnych dla pacjentów.

Wyniki i wnioski

W wizycie nr 1 wzięło udział 74 pacjentów palaczy w średnim wieku 48 lat (min. 23, max. 83), w tym 39 (52,70%) kobiet i 35 (47,30%) mężczyzn. Pacjenci zazwyczaj zgłaszali nie więcej niż dwie choroby przewlekłe i przyjmowali do czterech leków. Spośród 43 (58,11%) pacjentów, u których uzyskano wyniki testu Schneider, 93,02% (n = 40) było zmotywowanych. Wyniki testu Fagerströma uzyskano od 41 pacjentów (55,41%), z czego większość (n=20, 48,78%) była średnio uzależniona. Podczas pierwszej wizyty farmaceuci opracowywali dla pacjentów indywidualne plany odchodzenia od nałogu palenia i dobrali terapię na podstawie wyników testów, biorąc pod uwagę również preferencje pacjenta. Farmaceuti udokumentowali plan odchodzenia od nałogu ze zleconą terapią dla 48 pacjentów (64,86%), z czego 16 (33,33%) pacjentów rozpoczęło odchodzenie od nałogu ze zleconą nikotynową terapią zastępczą, a 13 pacjentów z cytyzyną (27,08%). Dla 26 pacjentów (35,14%) nie odnotowano takiego planu. W wizycie nr 2 wzięło udział 48 pacjentów (64,86%), w tym 11 pacjentów stosujących cytyzynę i 10 pacjentów stosujących NTZ. W wizycie nr 3 wzięło udział 36 pacjentów (48,65%), z których 17 zadeklarowało całkowite rzucenie palenia, a 4 zmniejszenie liczby wypalanych papierosów. Wnioskując na podstawie badania pilotażowego - farmaceuci w Polsce mogą skutecznie wspomóc pacjentów w procesie rzucania palenia w ramach opieki farmaceutycznej. Konieczne jest położenie nacisku na stworzenie modułu umożliwiającego farmaceutom elektroniczne dokumentowanie działań w ramach opieki farmaceutycznej.

Piśmiennictwo

- [1] Sakka S, Al-Shatanawi TN, Bataineh DZ, et al. Knowledge, attitude, practice and perceived barriers towards smoking cessation services among community pharmacists. *Pharm Pract*, 20(1):2637.2022. doi: 10.18549/PharmPract.2022.1.2637
- [2] Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, et al. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): A randomized controlled trial. *PLoS One*. 29;17(3). 2022 doi: 10.1371/journal.pone.0265483
- [3] El Hajj MS, Sheikh Ali SAS, Awaisu A, et al. A pharmacist-delivered smoking cessation program in Qatar: an exploration of pharmacists' and patients' perspectives of the program. *Int J Clin Pharm*. 43(6):1574-1583. 2021. doi: 10.1007/s11096-021-01286-3

Status technika farmaceutycznego w aptece szpitalnej w świetle aktualnie obowiązujących przepisów

Kamila Piątkowska

*Gdański Uniwersytet Medyczny, adres: ulica Marii Skłodowskiej – Curie 3a,
80-210, Gdańsk*

Słowa kluczowe: apteka szpitalna, technik farmaceutyczny, kierownik apteki szpitalnej, odpowiedzialność prawna

Wstęp

Wprowadzenie ustawy o niektórych zawodach medycznych z 17 sierpnia 2023 r. oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2025 r. w sprawie szczegółowego wykazu czynności zawodowych osób wykonujących niektóre zawody medyczne wymusza ponowną, dogłębną analizę kompetencji w zespole aptek szpitalnych. Cel niniejszego wystąpienia to precyzyjne określenie prawnych granic uprawnień techników farmaceutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem leków wysokiego ryzyka oraz analiza wielowymiarowej odpowiedzialności kierownika apteki za ewentualne naruszenia.

Materialy i Metody

W badaniach zastosowano metodę dogmatyczno-prawną, polegającą na wykładni i systematyzacji wyżej wymienionych przepisów pod kątem określenia precyzyjnych granic uprawnień technika farmaceutycznego w zakresie przygotowywania leków (m.in. cytostatycznych, żywienia pozajelitowego czy płynów infuzyjnych) w środowisku apteki szpitalnej. Ponadto, z wykorzystaniem metody analizy orzecznictwa oceniono ramy odpowiedzialności zawodowej, administracyjnej, cywilnej oraz karnej kierownika apteki szpitalnej w przypadku dopuszczenia osób nieuprawnionych do wykonywania czynności fachowych.

Wyniki i wnioski

Analiza obowiązujących przepisów oraz orzecznictwa sądów administracyjnych wykazuje bezwzględny charakter norm określających kompetencje w aptece szpitalnej. Aby chronić bezpieczeństwo pacjentów i własne prawo do wykonywania zawodu, kierownik apteki musi egzekwować przestrzeganie przepisów. Kierownik apteki szpitalnej ponosi osobistą odpowiedzialność za organizację pracy i nadzór nad personelem, a nieprawidłowości będą rodziły daleko idące konsekwencje prawne na drodze administracyjnej, zawodowej, cywilnej i karnej. Niezbędne jest proaktywne stosowanie prawnych narzędzi obronnych w związku z tym przedstawione zostaną możliwe środki ochrony prawnej i właściwe sposoby postępowania, celem zabezpieczenia kierownika i pracowników apteki szpitalnej.

Piśmiennictwo:

1. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o niektórych zawodach medycznych (Dz. U. poz. 1972 z późn. zm.).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2025 r. w sprawie szczegółowego wykazu czynności zawodowych osób wykonujących niektóre zawody medyczne (Dz. U. poz. 626).
3. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2025 r. poz. 750 z późn. zm.).
4. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty (t.j. Dz. U. z 2025 r. poz. 608).
5. W. L. Olszewski [w:] R. Dybka, Z. Ignatowicz, K. Miłowska, B. Nowak-Chrzęszczyk, P. Sosin-Ziarkiewicz, Z. Ulz, P. Zięcik, M. Żarnecka, W. L. Olszewski, Prawo farmaceutyczne. Komentarz, Warszawa 2016, art. 91.
6. A. Zimmermann i in. [w:] W. Mityk i in., Zawód farmaceuty. Komentarz, Warszawa 2021
7. Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie z dnia 15 maja 2013 r., VI SA/Wa 188/13
8. Wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie z 25 października 2023 r., II GSK 2227/22
9. Pilarska – Romanowska A., Zimmermann A., Zawód technika farmaceutycznego w świetle ustawy o niektórych zawodach medycznych Farm. Pol. 2023 : vol. 79, nr 10, s. 605-613, bibliogr. 24 poz., doi: 10.32383/farmpol/178519
10. Marjan De Graef, Jolien Heirman, Tamara Snoeck, Eibert R. Heerdink, Nienke E. Dijkstra, Tinne Dilles, Brecht Serraes, Roles and impact of pharmacy technicians on hospital wards: a systematic review, International Journal of Nursing Studies Advances, Volume 11, 2026, <https://doi.org/10.1016/j.ijnsa.2026.100593>.
11. Tamara Koehler, Floor Velthuis, Esther Helmich, Michiel Westerman, Debbie Jaarsma, Implementing the pharmacy technician role in existing pharmacy settings: Stakeholders views of barriers and facilitators, Research in Social and Administrative Pharmacy, Volume 18, Issue 10, 2022, Pages 3814-3820, ISSN 1551-7411, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.04.005>.

Sesja Tematyczna 4

Lek roślinny – od badań naukowych po współczesne terapie

Farmakognozja w XXI wieku – rozwój farmakognozji klinicznej

Mirosława Krauze-Baranowska

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

Słowa kluczowe: farmakognozja, lek roślinny, terapia, farmakognozja kliniczna

Wstęp

Jakkolwiek termin „farmakognozja” wprowadził austriacki lekarz Adam Schmidt w 1811 roku, to jednak niemieckiemu medykowi i naukowcowi Krystianowi Seydlerowi przypisuje się jego formalne spopularyzowanie w wydanej w 1815 roku *Analecta Pharmacognostica*. Wiedza o zakresach i sposobach wykorzystania roślin - pochodzących z nich surowców roślinnych w celach leczniczych, rozwijała się przez wieki i początkowo miała charakter opisowy, służący prawidłowej identyfikacji i zastosowaniu medycznemu potwierdzonemu jedynie praktyką i doświadczeniem. Farmakognozja rozwijała się wraz z postępem naukowym w obszarze chemii analitycznej, strukturalnej oraz biochemii i biologii molekularnej dając podstawy do rozwoju fitoterapii - jako metody racjonalnej i stanowiącej część medycyny konwencjonalnej. Wykazanie, że rośliny są rezerwuarem różnorodnych związków chemicznych, których odpowiedni poziom gwarantuje powtarzalny efekt farmakologiczny, zmieniło postrzeganie leku roślinnego jako skutecznego i bezpiecznego *remedium*. Przełomem w postrzeganiu leku roślinnego jako równorzędnego z lekiem syntetycznym narzędzia terapeutycznego, był rozwój w ostatnich dwóch dekadach badań klinicznych produktów pochodzenia roślinnego (około 25 lat). W tym kontekście, problemem otwartym na nowe rozwiązania, jest stosowanie w farmakoterapii leków roślinnych obok leków syntetycznych.

Materiały i Metody

prezentacja ma charakter syntetyczny i stanowi systematyczny przegląd literatury poświęconej tej tematyce

Wyniki i wnioski

Farmakognozja, której korzenie sięgają wielowiekowych praktyk wykorzystania roślin leczniczych, w ostatnich dekadach ewoluowała w dynamicznie rozwijającą się dyscyplinę naukową, łączącą badania/analizę fitochemiczną, badania mechanizmów oddziaływania (od efektu farmakologicznego do efektu na poziomie molekularnym), postęp biotechnologiczny oraz zastosowania kliniczne [1-4]. Liczne dane naukowe, stanowiące podstawę do racjonalnego stosowania leków roślinnych stanowią obszerny zbiór informacji nie tylko z zakresu składu chemicznego, efektu farmakologicznego, biodostępności i procesów metabolizmu, ale również efektów klinicznych [1,3-4]. Daje to podstawy do zmiany charakteru tej dyscypliny naukowej, której nazwa wywodzi się od dwóch słów w języku greckim *pharmakon* – lek i *gnosis* - nauka, czyli nauka o leku – leku pochodzenia naturalnego. Dlatego już około 20 lat temu, zaproponowano termin farmakognozja kliniczna [2]. Kliniczna farmakognozja łączy wyniki dotychczasowych badań naukowych z zastosowaniami klinicznymi, kładąc nacisk na przełożenie odkryć naukowych na korzyści zdrowotne. Farmakognozja kliniczna stanowi nowatorską, multidyscyplinarną i zintegrowaną z farmacją kliniczną dyscyplinę. Korzysta z potencjału i dorobku farmakognozji koncentrując się m. in. na zastosowaniu w opiece zdrowotnej produktów ziołowych, na interakcjach, w które mogą wchodzić z innymi lekami i wywoływać zarówno negatywne, jak i pozytywne skutki oraz fitoekwiwalencji [1-4]. Rozszerza zakres klinicznych aspektów farmakognozji i stanowi postęp w bezpiecznym, racjonalnym i efektywnym stosowaniu medycyny tradycyjnej. Koncepcja farmakognozji klinicznej będzie przedstawiona na przykładach niektórych surowców roślinnych i ich klinicznych zastosowań, w oparciu o wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych m. in. zieleń męczennicy cielistej. Kolejnym wyzwaniem w obszarze farmakognozji, jest rozwój farmakognozji sieciowej (*network pharmacognosy*), która łączy tradycyjną farmakognozę z nowoczesną farmakologią systemową, oferując racjonalne podstawy dla fitofarmaceutyków nowej generacji, tzn. projektowania leków wielocelowych, zgodnie z zasadą poliwalencji i synergizmu, charakterystycznych dla leków roślinnych [5].

Piśmiennictwo:

- [1] M. Kazemi et al. *DARU J Pharm Sci.*, vol. 20: 1-3, 2012. DOI:10.1186/2008-2231-20-18
- [2] D. Kinghorn J. Pharm. Pharmacol., vol. 53: 135–148, 2001. DOI:10.1211/0022357011775334
- [3] J. D. Kadam, S. T. Auti *Clinical Pharmacognosy w Pharmacognosy and Phytochemistry: Principles, Techniques, and Clinical Applications*. red. U. E. Odoh et al., John Wiley et Sons Ltd., New Jersey, 2025. DOI: 10.1002/9781394203680.ch21.
- [4] A. Hume, K.K. Orr *Principles and practise of botanicals as an integrative therapy, Clinical Pharmacognosy Series*, CRC Press, Boca Raton, 2019.
- [5] S. Chatterjee et. al. *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 36:1-24, 2026. DOI:10.1007/s43450-026-00765-

Zafalszowania i zanieczyszczenia roślinnych produktów leczniczych i suplementów diety – zagrożenia i perspektywy regulacji

Monika A. Olszewska

*Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

Słowa kluczowe: produkt roślinny, zafalszowanie, detekcja, kontrola jakości

Globalny rynek i rosnąca popularność produktów roślinnych. Substancje i produkty pochodzenia roślinnego stanowią stale rosnący segment rynku światowego, którego wartość w 2025 roku przekroczyła 250 mld USD, z perspektywą wzrostu do 515 mld USD do 2034 roku. Przewiduje się, że w krajach europejskich rynki produktów zielarskich i suplementów diety będą uzyskiwać średnioroczne wskaźniki wzrostu (CAGR) na poziomie 8,3-25,1% w latach 2025–2030 [1,2]. Tak intensywny rozwój wynika z coraz szerszego stosowania składników botanicznych w fitoterapii, suplementach diety, żywności funkcjonalnej i kosmetykach. Ich popularność wynika z potrzeb pacjentów i konsumentów dotyczących prowadzenia zdrowego stylu życia, skutecznej profilaktyki chorób cywilizacyjnych, powrotu do natury, a także ograniczenia działań niepożądanych i obciążeń środowiskowych związanych ze stosowaniem syntetycznych leków, dodatków do żywności i kosmetyków [3].

Wymogi prawne a problem fałszowania składników. Aby zapewnić bezpieczeństwo, produkcja preparatów pochodzenia roślinnego obwarowana jest prawnym obowiązkiem przestrzegania standardów jakościowych ustalonych przez odpowiednie agencje regulacyjne. Wymagają one od producentów m.in. precyzyjnej weryfikacji tożsamości surowców – od całych roślin po ekstrakty i olejki eteryczne. Mimo to, rosnący popyt i złożona natura substancji roślinnych generują wysokie ryzyko niespełnienia obowiązujących norm poprzez zafalszowanie lub zanieczyszczenie substancjami roślinnymi gorszej jakości, syntetycznymi lub pomocniczymi. Problem ten jest szczególnie istotny dla suplementów diety ze względu na niedostateczną regulację kontroli jakości w tej grupie produktów [4].

Mechanizmy zafalszowań i ich charakter. Modyfikacje składu produktów roślinnych mogą mieć charakter przypadkowego błędu popełnionego przy zbiorze czy produkcji lub być dokonywane celowo w celu maksymalizacji zysku finansowego. Składniki roślinne są wówczas intencjonalnie zastępowane, rozcieńczane lub „wzbogacane” nieujawnionymi, tańszymi substancjami gorszej jakości, a nawet niebezpiecznymi dla zdrowia pacjentów/konsumentów substancjami syntetycznymi mającymi gwarantować uzyskanie silniejszego efektu biologicznego [5-9]. Nieuczciwi producenci wykorzystują przy tym coraz bardziej wyrafinowane sposoby by utrudnić wykrycie zafalszowań i skutecznie oszukać standardowe metody analityczne stosowane rutynowo do uwierzytelniania surowców [3,4].

Skala zjawiska i przykłady zagrożeń związanych z zafalszowaniami i zanieczyszczeniami omówione zostaną w różnych grupach produktów roślinnych. Przedstawione zostaną także strategie podejmowane w celu ograniczania tego procederu, metody umożliwiające jego skuteczne wykrycie oraz regulacje systemowe, które są konieczne dla zapewnienia właściwej jakości i bezpieczeństwa wszystkim produktom pochodzenia roślinnego dopuszczonym do obrotu, niezależnie od ich klasyfikacji rejestracyjnej.

Piśmiennictwo:

- [1] *Europe Dietary Supplements Market Size Report, 2026 – 2033*, Grand View Research, 2026.
- [2] *Europe herbal medicine market size & outlook, 2024-2030*, Grand View Research, 2026.
- [3] C. Steuer et al. *European Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 211: e107136, 2025. DOI 10.1016/j.ejps.2025.107136
- [4] S. Gafner et al. *Jornal of Natural Products*, vol. 86: 460-472, 2023. DOI 10.1021/acs.jnatprod.2c00929
- [5] J. Calahan et al. *Planta Medica*, vol.82:505–515, 2016. DOI 10.1055/s-0042-103495
- [6] N. Orhan et al. *Natural Product Reports*, vol. 41:1604–1621,2024. DOI: 10.1039/d4np00014e
- [7] T. Ekar et al. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 123: 288-297, 2019. DOI: 10.1016/j.fct.2018.10.043
- [8] A. Maquet et al. *Results of an EU wide Coordinated Control Plan to establish the prevalence of fraudulent practices in the marketing of herbs and spices*, EUR30877EN, 2021. DOI 10.2760/309557
- [9] R. Srirama et al. *Drug Safety*, vol. 40:651–661, 2017. DOI 10.1007/s40264-017-0527-0
- [10] M.C. Ichim. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10:e1227, 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.01227

Histochemia roślin leczniczych

Nadiia Kovalska^{1,3}, Uliana Karpiuk³, Larysa Makhynia³, Jacek Lipok², Izabela Jasicka-Misiak²

¹ *Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Opolski, plac Kopernika 11a, 45-040, Opole, Polska*

² *Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, plac Kopernika 11a, 45-040, Opole, Polska*

³ *Narodowy Uniwersytet Medyczny im. O.O. Bogomolca, bulwar Tarasa Szewczenki 13, 01601, Kijów, Ukraina*

Słowa kluczowe: histochemiczne reakcje, lokalizacja związków biologicznie czynnych, surowce roślinne.

Wstęp

Histochemia jako jedna z najstarszych metod wizualizacji pozwala określić lokalizację metabolitów pierwotnych oraz wtórnych w strukturach tkankowych roślin. Współczesny rozwój zaawansowanych metod instrumentalnych sprawił, że metoda ta pozostała w zapomnieniu. Nowoczesne urządzenia doskonale określają skład ilościowy i jakościowy surowców, wymagają jednak skomplikowanego przygotowania próby. Głównym atutem analizy histochemicznej jest eliminacja destrukcyjnego i czaso- oraz kosztocłonnego etapu ekstrakcji. Ponadto metoda ta wyróżnia się minimalnym zużyciem odczynników, prostotą wykonania oraz natychmiastowym wynikiem. Wykorzystywane w farmakognozji reakcje histochemiczne, analizowane pod mikroskopem świetlnym lub binokulem, pozostają podstawą szybkiej oceny jakościowej surowców roślinnych. Metoda ta pozwala na bezpośrednie i bezinwazyjne ustalenie lokalizacji substancji biologicznie aktywnych w obrębie konkretnych komórek oraz tkanek. Kluczową zaletą reakcji histochemicznych jest możliwość szybkiej identyfikacji obiecujących gatunków roślin leczniczych w celu przeprowadzenia dalszych analiz instrumentalnych.

Badania histochemiczne świeżego i suszonego materiału roślinnego przeprowadzono w celu standaryzacji surowców farmakopealnych oraz szybkiego screeningu nowych gatunków o potencjalnym działaniu leczniczym.

Materiały i Metody

Zakres analiz obejmował detekcję różnorodnych klas metabolitów pierwotnych i wtórnych: od składników strukturalnych i zapasowych (śluzu, pektyny, skrobia, lignina, kutyna, oleje tłuszczowe) po frakcje wykazujące aktywność biologiczną (olejki eteryczne, irydoidy, saponiny, kumaryny, kwasy hydroksycynamonowe, flawonoidy, pochodne antracenu, garbniki, alkaloidy). Ich tkankową lokalizację określono na podstawie preparatów anatomicznych z powierzchni oraz przekrojów poprzecznych. Mikropreparaty tymczasowe badano pod mikroskopem świetlnym przy powiększeniu 40-, 100-, 200-, 400- i 1000-krotnym. Zdjęcia są wykonane aparatem fotograficznym. Zdjęcia zamieszczone w atlasie zostały wykonane przy użyciu mikroskopów świetlnych ULAB XSP-146T, Olympus CX23, Olympus CX41 oraz aparatów fotograficznych Canon EOS 550, Levenhuk M1000 PLUS, Olympus C-5050 ZOOM. Łącznie przebadano 75 próbek surowców roślinnych, opracowując i systematyzując zestaw 27 specyficznych reakcji histochemicznych. Protokoły te stanowią gotowe narzędzie do ekspresowej wizualizacji i identyfikacji metabolitów pierwotnych oraz wtórnych.

Wyniki i wnioski

Uzyskane wyniki badań opracowano w formie monografii o strukturze atlasu w trzech językach (polskim, ukraińskim i angielskim). Monografia zawiera kolorowe zdjęcia wyników reakcji, opisy właściwości grup związków biologicznie aktywnych, opisy procedur laboratoryjnych oraz szlaki przemian chemicznych zachodzących podczas reakcji. Publikacja pt. „Histochemia roślin leczniczych” stanowi kompleksowy przewodnik, który pomoże w szybkiej analizie surowców roślinnych. Zawarte w niej rekomendacje pozwalają skutecznie identyfikować substancje biologicznie czynne – zarówno w przypadku farmakopealnych gatunków roślin, jak i w nowych obiektach badawczych, stanowiących potencjalne źródło do opracowywania innowacyjnych fitofarmaceutyków.

Piśmiennictwo:

- [1] V.S. Dolia, E.G. Knysh, V.I. Mozul. Microscopic and microchemical analysis of medicinal plant raw materials. Educational and methodological publication. Zaporizhzhia: ZDU, 2003. 297 p.
- [2] Z. Gao. Chemistry of Chinese Materia Medica: Innovation textbook for higher education in Chinese medicine. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2014. 453 p.
- [3] M. Geszke-Moritz, M. Moritz. Badania makroskopowo-mikroskopowe oraz analiza fitochemiczna wybranych substancji roślinnych: przewodnik do ćwiczeń z farmakognozji dla studentów farmacji. Szczecin: Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2000. 225 s.
- [4] W.A. Jensen. Botanical histochemistry: Principles and practice. San Francisco: W.H. Freeman, 1962. 408 p.

Metabolomika w badaniach mechanizmów działania związków naturalnych jako adiuwantów terapii przeciwgruźliczej

Anna Zabost¹, Rafał Sawicki², Wiesław Truszkiewicz², Benita Hryć³, Ewa Augustynowicz-Kopeć¹,
Elwira Sieniawska³

¹ Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

² Zakład Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
al. Raławickie 1, 20-059 Lublin

³ Zakład Chemii Produktów Pochodzenia Naturalnego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
al. Raławickie 1, 20-059 Lublin

Słowa kluczowe: metabolomika, LC-MS, *Mycobacterium tuberculosis*, związki naturalne

Wstęp

Narastająca lekooporność *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej terapii gruźlicy, dlatego poszukiwane są związki zdolne do zwiększania skuteczności leków pierwszego rzutu. Coraz więcej danych wskazuje, że przebudowa składu lipidowego błony i ściany komórkowej odgrywa kluczową rolę w rozwoju tolerancji i oporności na antybiotyki poprzez wpływ na przepuszczalność osłon komórkowych oraz aktywność transporterów efflux. Naturalne związki o aktywności przeciwpłatkowej mogą modulować te procesy, zwiększając wrażliwość bakterii na stosowane leki. Celem pracy było wykorzystanie metabolomiki i lipidomiki do identyfikacji zmian metabolicznych i lipidowych związanych z opornością na leki oraz określenie mechanizmów odpowiedzialnych za wzmacnianie działania rifampicyny i izoniazydu przez wybrane związki naturalne.

Materiały i Metody

Przeprowadzono nieukierunkowane analizy metabolomiczne i lipidomiczne z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS) dla klinicznych szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wrażliwych i opornych na leki przeciwpłatkowe. Analizowano profile metabolitów i lipidów komórkowych bakterii ekspozycyjnych na wybrane naturalne związki stosowane samodzielnie oraz w skojarzeniu z antybiotykami. Uzyskane dane poddano analizom bioinformatycznym w celu identyfikacji różnicujących metabolitów, klas lipidów oraz zaburzonych szlaków metabolicznych związanych z odpowiedzią na terapię.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone analizy wykazały, że badane związki naturalne nasilają działanie rifampicyny i izoniazydu wobec *M. tuberculosis*. Uzyskane wyniki wskazują, że efekt ten jest związany z jednoczesnym zaburzeniem metabolizmu komórkowego, ograniczeniem aktywności mechanizmów efflux oraz wpływem na procesy transkrypcyjne bakterii. Szczepy odporne charakteryzowały się wyraźną przebudową lipidomii, obejmującą zmiany udziału poszczególnych klas lipidów, skrócenie długości łańcuchów acylowych oraz zmiany stopnia ich nasycenia. Modyfikacje te mogą wpływać na właściwości biofizyczne błony komórkowej, przepuszczalność dla leków oraz skuteczność transporterów związanych z opornością. Otrzymane wyniki potwierdzają, że plastyczność metabolizmu lipidów i przebudowa osłon komórkowych stanowią istotne determinanty fenotypu lekooporności. Jednocześnie wskazują, że naturalne związki mogą pełnić rolę adiuwantów terapii przeciwgruźliczej poprzez zwiększanie skuteczności rifampicyny i izoniazydu oraz przełamywanie mechanizmów tolerancji bakteryjnej. Metabolomika i lipidomika stanowią zatem cenne narzędzia do identyfikacji mechanizmów działania nowych substancji przeciwdrobnoustrojowych oraz ich potencjalnego zastosowania w terapii skojarzonej.

Finansowanie

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach projektu UMO-2022/45/B/NZ7/00412

***Agrostemma githago* – od pól pszenicy do bioreaktorów i laboratoriów analitycznych: nowa fitochemiczna kariera dawnego chwastu**

Adam Matkowski¹, Reneta Gevrenova², Monika Bielecka¹, Izabela Nawrot-Hadzik¹, Marta Stafiniak¹,
Alexander Smakosz¹, Michał Dziwak¹, Weronika Kozłowska¹,

¹*Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, Borowska 211, 50556, Wrocław*

²*Katedra Farmakognozji i Botaniki Farmaceutycznej, Sofijski Uniwersytet Medyczny,
ul. Dunajska 2, Sofia, Bułgaria*

Słowa kluczowe: saponiny triterpenowe, orientyna, LC-MS

Wstęp

Agrostemma githago L. (Caryophyllaceae), kłkol polny była niegdyś uciążliwym chwastem w uprawach zbóż, jednak modernizacja rolnictwa doprowadziła do jej niemal całkowitej eliminacji. Obecnie roślina ta występuje rzadko i przetrwała głównie w siedliskach marginalnych oraz jako gatunek ozdobny. W przeszłości była także wykorzystywana jako roślina lecznicza, jednak współcześnie nie znajduje zastosowania [1].

Celem niniejszej pracy było poszerzenie wiedzy na temat fitochemii oraz biologii molekularnej kłkolu polnego. Materiał roślinny pozyskiwano z upraw polowych oraz z kultur *in vitro*, w tym z wykorzystaniem bioreaktorów o okresowym zanurzeniu.

Materiały i Metody

Wysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową wysokorozdzielczą spektrometrią mas (UHPLC-HR-MS/MS). Kultury komórek, tkanek i organów roślinnych *in vitro*, w tym w bioreaktorach modułowych czasowego zanurzenia. Analiza poziomu transkrypcji metodą RT-PCR.

Wyniki i wnioski

Z zastosowaniem wysokorozdzielczej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową (LC-HRMS) zidentyfikowano 49 glikozydów triterpenowych (mono- i bidesmozydów), których aglikony stanowiły gypsogenina, kwas kwilajowy, kwas oleanolowy oraz kwas hydroksyoleanolowy. W częściach nadziemnych dominującymi związkami były orientyna i izoorientyna, wraz z innymi C-glikozydami flawonowymi. W kulturach bioreaktorowych wykryto orientynę, izoorientynę oraz witeksynę, a także pięć ich pochodnych o dodatkowym stopniu glikozylacji. Zawartość saponin triterpenowych była w tych kulturach istotnie niższa oraz mniej złożona w porównaniu do roślin uprawianych w warunkach polowych. W celu pogłębienia wiedzy na temat kluczowych etapów regulacji biosyntezy flawonoidów, saponin oraz białek inaktywujących rybosomy (RIP) na poziomie molekularnym, zidentyfikowano sekwencje nukleotydowe homologicznych genów uczestniczących w szlaku biosyntezy flawonoidów metodą RNA-seq, co umożliwi dalsze badania nad regulacją transkrypcyjną z wykorzystaniem RT-PCR.

Podsumowując, ta szybko rosnąca roślina zielna o wysokiej produkcji biomasy może stanowić obiecujące źródło wysoko aktywnych biologicznie polifenoli, obok wcześniej wyizolowanych saponin i białek inaktywujących rybosomy, co w przyszłości może znaleźć zastosowanie w farmacji.

Badania były finansowane międzynarodowym grantem NCN/DFG, no. 2020/39/I/NZ7/01515-RIPSAPO i grantem dla Uniwersytetu Medycznego w Sofii nr. BG-RRP-2.004-0004-C01.

Piśmiennictwo: (Times New Roman, rozmiar 10)

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

[1] Smakosz A, Matkowski A, Nawrot-Hadzik I. Phytochemistry and Biological Activities of *Agrostemma* Genus—A Review. *Plants* 13(12): 1673, 2024. DOI: 10.3390/plants13121673

Strategie zwiększania zawartości izoflawonów w kielkach i kulturach *in vitro* roślin z rodziny *Fabaceae*

Wojciech Paździora^{1,2}, Paweł Paśko³, Anna Stojakowska⁴, Janusz Malarz⁴, Irma Podolak¹,
Agnieszka Galanty¹

¹ Katedra Farmakognozji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, ul. św. Łazarza 16, 31-530 Kraków

³ Zakład Bromatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

⁴ Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków

Słowa kluczowe: izoflawony, kielki, *Fabaceae*

Wstęp

Izoflawony stanowią podklasę flawonoidów, które mogą oddziaływać z receptorami estrogenowymi i modulować szlaki sygnałowe związane z rozwojem nowotworów, zwłaszcza hormonozależnych. Ponadto, izoflawony wykazują również właściwości antyoksydacyjne, antyproliferacyjne i przeciwzapalne [1]. Stąd też poszukiwania nowych, roślinnych źródeł o znacznej zawartości izoflawonów jest w pełni uzasadnione. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania metodami zwiększania zawartości związków bioaktywnych w roślinach. Do takich metod należy m.in. kiełkowanie oraz kultury roślinne *in vitro*. Poprzez modyfikację warunków środowiskowych, w tym czynników biotycznych i abiotycznych (dostęp światła, zaburzona grawitacja), można wpływać na zawartość izoflawonów podczas kiełkowania i hodowli. Stąd też celem badań była weryfikacja wpływu światła LED o różnej długości oraz mikrograwitacji na zawartość izoflawonów w kielkach koniczyny ławkowej (*Trifolium pratense*) oraz wpływu jasmonianu metylu na zawartość tych związków w hodowlach kalusowych części nadziemnych żarnowca miotlastego (*Cytisus scoparius*).

Materiały i Metody

Kielki hodowano w automatycznych kiełkownicach przez 7 dni, naświetlając je niebieskim, czerwonym i żółtym światłem LED, lub w maszynach losowego pozycjonowania, imitujących mikrograwitację. Kultury kalusowe, hodowane na płynnej pożywce Murashige-Skoog'a, zawierającej kinetynę i kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy, stymulowano jasmonianem metylu w różnych stężeniach (50-200 μ M). Uzyskany materiał roślinny suszono i ekstrahowano 50% metanolem na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną [2]. Ilościową analizę izoflawonów w uzyskanych ekstraktach kielków przeprowadzono metodą HPLC-UV-VIS [2].

Wyniki i wnioski

Symulowana mikrograwitacja zwiększyła akumulację izoflawonów w koniczynie czerwonej w warunkach światła dziennego (3,69 mg/g s.m.), w porównaniu do kielków kontrolnych (3,03 mg/g s.m.). W kielkach naświetlanych światłem LED najlepsze wyniki uzyskano dla światła czerwonego i niebieskiego (4,78 i 4,15 mg/g s.m.), w odniesieniu do kontroli (2,98 mg/g s.m.). Pod wpływem jasmonianu metylu hodowle kalusowe produkowały więcej genisteiny (1,09 mg/g s.m.) niż hodowle kontrolne (0,71 mg/g s.m.), a optymalne stężenie elicytora wynosiło 100 μ M. Podsumowując, wszystkie użyte czynniki mogą być w przyszłości wykorzystywane do efektywnego zwiększania zawartości izoflawonów w materiale roślinnym.

Piśmiennictwo:

- [1] Vitale D.C. et al. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 38, 15-25, 2013, DOI:10.1007/s13318-012-0112-y
[2] Paździora W. et al. *Molecules* vol. 30, 2379, 2025, DOI: 10.3390/molecules30112379

Ocena potencjału leczniczego taksonów z rodzaju *Populus*

Loretta Pobłocka-Olech, Mirosława Krauze-Baranowska

¹ *Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk*

Słowa kluczowe: aktywność przeciwzapalna, aktywność antyoksydacyjna, pączki i liście topoli;

Wstęp

Najczęściej wykorzystywanymi w lecznictwie substancjami roślinnymi z rodzaju *Populus* (Topole) są liście (*Populi folium*) stosowane tradycyjnie jako działające przeciwzapalnie i zwiększające wydalanie moczu oraz pączki liściowe (*Populi gemma*) o działaniu odkażającym i wykrztuśnym. Dotychczasowe badania fitochemiczne wskazują na występowanie licznych metabolitów wtórnych z różnych klas związków, m.in. pochodnych salicylowych, flawonoidów czy fenolokwasów oraz znaczne zróżnicowanie w składzie chemicznym obu surowców pochodzących z różnych gatunków i odmian topoli [1]. Z kolei jedynie liście posiadają monografię Farmakopei Polskiej (FPXIII), która opisuje metody kontroli jakości surowca oraz określa jako jego źródło topolę czarną (*Populus nigra*). Jednakże populacja gatunku zmniejsza się i producenci leków roślinnych mają problem z zapewnieniem surowca odpowiadającego wymogom FP. W związku z tym, celem badań była selekcja taksonów topoli będących źródłem pączków i liści o najwyższej zawartości substancji aktywnych, które stanowiłyby nowe źródło materiału roślinnego do celów leczniczych oraz opracowanie metod standaryzacji pączków topoli. Następnie uwzględniając nieliczne dane na temat aktywności obu surowców [1] przeprowadzono ocenę aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej pączków i liści, pochodzących z wybranych na podstawie analiz fitochemicznych taksonów *Populus*.

Materiały i Metody

Badaniom poddano liście 9 gatunków i odmian topoli oraz pączki liściowe zebrane z 12 taksonów tego rodzaju.

W analizie składu chemicznego substancji roślinnych z topól wykorzystano: jedno- (1D-TLC) i dwukierunkową (2D-TLC) chromatografię cienkowarstwową z analizą densytometryczną i wideo-densytometryczną, wysokosprawną chromatografię cieczową z wykorzystaniem detektora z matrycą diodową i spektrometru mas (HPLC/DAD-ESI-MS), chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas (GC-MS) oraz spektrofotometrię UV-Vis.

Ocenę aktywności biologicznej przeprowadzono stosując bioautografię 1D- i 2D-TLC, ocenę aktywności antyoksydacyjnej w testach spektrofotometrycznych DPPH, ABTS, FRAP, ocenę żywotności komórek z użyciem testu MTT, analizę poziomu interleukin stosując testy ELISA, ocenę ekspresji genów z użyciem ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR w czasie rzeczywistym) oraz oznaczanie poziomu białka COX stosując metodę Western blott.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone badania umożliwiły, po raz pierwszy, rozpoznanie składu chemicznego pączków liściowych *P. wilsonii* oraz liści *P. simonii*, *P. wilsonii* i mieszańca *P. × berolinensis*. Ponadto zidentyfikowano nowe związki w 9 taksonach z rodzaju *Populus*, mianowicie w pączkach *P. × berolinensis*, *P. × canadensis* 'Marilandica', *P. balsamifera* oraz liściach *P. alba*, *P. tremula*, *P. nigra*, *P. × canadensis* 'Marilandica', *P. balsamifera* i *P. × candicans*. W celu osiągnięcia powyższego celu opracowano warunki separacji 17 aglikonów flawonoidowych metodą TLC i metody oznaczania zawartości pinocembryny i pinostrobinu z użyciem densytometrii i wideo-densytometrii oraz zoptymalizowano warunki analizy metodą 2D-TLC związków flawonoidowych, kwasów fenolowych i ich pochodnych występujących w wyciągach z pączków i liści topoli, a także opracowano metodę HPLC-MS rozdzielania i analizy związków flawonoidowych, salicylowych, kwasów fenolowych i ich pochodnych w liściach topoli. Badania aktywności antyoksydacyjnej metodą bioautografii TLC i z użyciem testów spektrofotometrycznych wykazały wysoki potencjał większości badanych substancji roślinnych z rodzaju *Populus*. Natomiast w modelu *in vitro* z wykorzystaniem linii fibroblastów dziąseł HGF-1 stymulowanych prozapalnie nanocząstkami srebra (AgNPs) wykazano aktywność przeciwzapalną wyciągów z pączków *P. × berolinensis* i *P. nigra*.

Na podstawie otrzymanych wyników badań wyselekcjonowano nowy materiał roślinny posiadający wysoką zawartość związków czynnych o potencjale antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym do celów farmaceutycznych, który stanowią pączki liściowe *P. × berolinensis* i liście *P. × candicans*.

Piśmiennictwo:

[1] I. Guleria et al. *Phytochemistry Reviews*, vol. 21: 987–1046, 2022. DOI:10.1007/s11101-021-09772-2

Ocena skuteczności honokiolu i magnololu – lignanów kory magnolii – w zapobieganiu rozwojowi stresu oksydacyjnego w soczewce szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą

Weronika Borymska¹, Maria Zych¹, Katarzyna Szałabska-Rapała¹, Sylwia Ciesielska¹, Natalia Zmarlak¹, Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska¹

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: magnolol, honokiol, stres oksydacyjny, cukrzyca.

Wstęp

W cukrzycy, w wyniku hiperglikemii, dochodzi do wytwarzania nadmiernej ilości reaktywnych form tlenu (ROS). Może to sprzyjać utlenianiu różnych związków obecnych w komórkach i tkankach, w tym lipidów i białek. Wiele narządów narażonych jest na działanie ROS, co w konsekwencji prowadzić może do stanów patologicznych. Jednym z takich narządów jest oko, w którym w wyniku rozwoju stresu oksydacyjnego, może dojść do rozwoju zaćmy [1, 2]. Substancje pochodzenia naturalnego znane są ze swoich właściwości przeciwutleniających. Wiele z nich również ma dowiedzione działanie ochronne w przebiegu cukrzycy [3]. Do takich związków zaliczyć można również lignany obecne w korze magnolii – magnolol i honokiol [4, 5]. Celem pracy była ocena wpływu honokiolu i magnololu na parametry stresu oksydacyjnego w soczewkach szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą.

Materiały i Metody

Badanie wykonano na soczewkach szczurów, u których wywołano cukrzycę przy użyciu streptozotocyny oraz diety wysokotłuszczowej. W trakcie trwania etapu *in vivo* zwierzętom z grup cukrzycowych podawano (przez 28 dni) za pomocą sondy dożołądkowej honokiol i magnolol, każdy w dwóch dawkach: 5 i 25 mg/kg. Pozyskane soczewki zhomogenizowano, a w otrzymanym homogenacie oznaczono aktywność enzymów przeciwutleniających, zawartość markerów oksydacji lipidów i białek i związków tiolowych oraz zmierzono parametry sumaryczne określające status redoks.

Wyniki i wnioski

Wywołanie cukrzycy nie wpłynęło znacznie na parametry stresu oksydacyjnego w soczewkach badanych zwierząt. Zaobserwowano jedynie istotny wzrost zawartości markera utleniania lipidów w badanym organie w porównaniu do soczewek zwierząt zdrowych. Istotne zmiany w porównaniu do soczewek zwierząt zdrowych zaobserwowano także w przypadku zawartości tioli całkowitych i natywnych. W porównaniu do soczewek zwierząt z cukrzycą, jedynie magnolol w obu dawkach spowodował podwyższenie całkowitej odpowiedzi antyoksydacyjnej, a w dawce 25 mg/kg spowodował zwiększenie aktywności peroksydazy glutationu. Magnolol w obu dawkach oraz honokiol w dawce 25 mg/kg obniżyły w soczewkach zawartość markera utleniania lipidów. Nie wykazano wpływu badanych związków na pozostałe parametry związane ze stresem oksydacyjnym w soczewkach szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, iż badane związki jedynie w sposób niewielki wpływają na parametry stresu oksydacyjnego w soczewkach szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą, przy czym magnolol zdaje się mieć nieco silniejsze działanie od honokiolu.

Piśmiennictwo:

- [1] A.C. Maritim, et al. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* vol. 17, 24–38, 2003. DOI: 10.1002/jbt.10058
- [2] I.G. Obrosova, et al. *Diabetes Metab. Res. Rev.* vol. 26, 172–180, 2010, DOI: 10.1002/dmrr.1075
- [3] M. Shafras, et al. *Food Chem. Adv.* vol 4, 100666, 2024. DOI: 10.1016/j.focha.2024.100666
- [4] K. Szałabska-Rapała, et al. *Farm. Pol.* vol. 78, 551-564, 2022. DOI: 10.32383/farmpol/158472
- [5] K. Szałabska-Rapała, et al. *IJMS* vol. 22, 10050, 2021. DOI: 10.3390/ijms221810050

Analiza wpływu miksoksantofili z *Arthrospira platensis* na organizm szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym

Maria Zych¹, Joanna Folwarczna², Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska¹, Sławomir Dudek¹, Piotr Londzin², Weronika Borymska¹, Pengcheng Fu³, Paweł Żbik⁴, Przemysław Malec⁴

¹Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

²Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

³State Key Laboratory of Marine Resource Utilization in South China Sea, Hainan University Haikou, Hainan Province, 570228 China

⁴Zakład Fizjologii Roślin i Biochemii, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków

Słowa kluczowe: miksoksantofile, spirulina, *Arthrospira platensis*, zespół metaboliczny

Wstęp

Miksoksantofile to glikozydy karotenoidowe występujące w komórkach cyanobakterii [1]. Do organizmów bogatych w miksoksantofile należy *Arthrospira platensis*, która jest źródłem produktu znanego powszechnie pod nazwą spirulina, wykorzystywanego jako suplement diety. Miksoksantofile są barwnikami rozpuszczalnymi w wodzie, wykazującymi właściwości antyoksydacyjne [1, 2]. Celem badania była analiza wpływu wysoko oczyszczonej frakcji miksoksantofili uzyskanej z surowej biomasy *Arthrospira platensis* na masę ciała, masę narządów, parametry morfologiczne krwi oraz parametry biochemiczne surowicy krwi u szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym wywołanym fruktozą.

Materialy i Metody

Eksperyment przeprowadzono na dwunastotygodniowych samcach szczurów szczepu Wistar z eksperymentalnym zespołem metabolicznym, wywołanym podawaniem 10% roztworu fruktozy zamiast wody pitnej. Po 8 tygodniach stosowania fruktozy rozpoczęto podawanie dożołądkowe odpowiednio: spiruliny (biomasy *Arthrospira platensis*) w dawce 200 mg/kg/dobę, miksoksantofili w dawce 2 mg/kg/dobę i 20 mg/kg/dobę oraz dapagliflozyny w dawce 1,4 mg/kg/dobę (kontrola pozytywna), trwające 4 tygodnie. Szczurom z grupy kontrolnej bez zespołu metabolicznego (otrzymujących wodę wodociągową do picia) oraz szczurom z grupy kontrolnej z zespołem metabolicznym podawano dożołądkowo wodę wodociągową. Szczury były ważone raz w tygodniu. Zwierzęta uśmiercono w znieczuleniu ogólnym przez pobranie krwi z serca. Oznaczono parametry morfologiczne krwi, a także parametry biochemiczne i wskaźniki stresu oksydacyjnego w surowicy. Pobrano również i zważono narządy wewnętrzne: wątrobę, nerki i serce. Wyniki analizowano przy użyciu testów nieparametrycznych Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya.

Wyniki i wnioski

Długotrwałe spożywanie 10% roztworu fruktozy nie wpłynęło na masę ciała zwierząt, natomiast spowodowało zwiększenie masy wątroby, podwyższenie wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych, stężenia trójglicerydów, obniżenie stężenia mocznika i aktywności aminotransferazy alaninowej oraz podwyższenie stężenia tioli całkowitych i natywnych w porównaniu do szczurów kontrolnych. Badane substancje wykazywały niewielki, jednak statystycznie istotny, wpływ na niektóre z badanych parametrów. Wykazano, że miksoksantofile w obu dawkach zwiększały stężenie wapnia w surowicy krwi, a ponadto w dawce 2 mg/kg zmniejszały aktywność peroksydazy glutationowej w porównaniu do szczurów kontrolnych z zespołem metabolicznym. Dapagliflozyna także zwiększała stężenie wapnia oraz tioli całkowitych i natywnych w surowicy, a także masę nerek.

Uzyskane wyniki wskazują, że badana frakcja miksoksantofili wyizolowana z *Arthrospira platensis* wykazała niewielkie działanie podobne do leku przeciwcukrzycowego dapagliflozyny w modelu zespołu metabolicznego u szczurów, co sugeruje możliwość korzystnego oddziaływania na organizm. Badania na pozyskanym materiale biologicznym będą kontynuowane. Istotne znaczenie wydaje się mieć fakt, że nie zaobserwowano działań toksycznych miksoksantofili, nawet po stosowaniu ich w wysokiej dawce.

Piśmiennictwo:

- [1] A. Srivastava et al. *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 4: 63-77, 2024. DOI 10.1080/07388551.2022.2117682
- [2] P. Żbik et al. *J. Mol. Liquids* vol. 375: 121367, 2023. DOI 10.1016/j.molliq.2023.121367

Sylimaryna w terapii wspomagającej stłuszczenia wątroby – potencjalny mechanizm aktywności hepatoprotekcyjnej

Izabela Fecka

Katedra i Zakład Farmakognozji i Leku Roślinnego, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: sylimaryna, glikooksydacja, lipooksydacja

Wstęp

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) stanowi poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego. U ponad 30% dorosłych na świecie diagnozuje się tę chorobę, a jej częstość występowania stale rośnie. Obecnie nie ma zatwierdzonego ukierunkowanego leku do skutecznego leczenia wczesnego MASLD. Zaleca się jednak modyfikację stylu życia, w tym sposobu odżywiania [1]. Sylimaryna (ATC A05BA03) jest lekiem hepatoprotekcyjnym stosowanym w chorobach wątroby jako środek o właściwościach antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych i przeciw włóknieniowych. Niektóre badania z udziałem pacjentów z rozpoznaniem stłuszczeniem wątroby wskazują na jej potencjalne korzyści terapeutyczne w leczeniu MASLD, zarówno w monoterapii, jak i w preparatach złożonych (w połączeniu z substancjami solubilizującymi, np. witaminą E, czy fosfolipidami)[2]. Dane naukowe sugerują, że sylimaryna może istotnie obniżyć poziom enzymów wątrobowych (ALAT, GGTP) i reakcję zapalną oraz stabilizować przebieg przewlekłego zapalenia wątroby, jednak dowody z metaanalizy przeprowadzonych dotychczas RCT są niepewne z powodu niewielkiej próby i słabej ich jakości [3]. Ponadto mimo długiego stosowania w lecznictwie, molekularny mechanizm ochrony hepatocytów przez sylimarynę pozostaje nadal nie w pełni poznany. W modelach *in vitro* i *in vivo* stłuszczenia wątroby aktywność sylimaryny była wiązana ze stabilizacją homeostazy mitochondriów. Sylibinina, główny składnik sylimaryny, zwiększa ekspresję licznych cząsteczek sygnałowych związanych z mitochondriami, w tym kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) i mitofagii [4]. Modyfikacja struktury AMPK, głównego regulatora metabolicznego, przez reaktywne dikarbonyle (RCS) takie jak metyloglioksal (MGO) i glioksal (GO), może być przyczyną utraty jej aktywności. Z powyższych powodów celem tego badania było określenie zdolności pułapkowania MGO i GO przez sylimarynę, sylibininę i taksyfolinę.

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono w modelu *in vitro* w warunkach symulujących fizjologiczne (PBS, pH 7,4, temp. 37°C). Addukty MGO i GO z sylimaryną, sylibininą i taksyfoliną analizowano metodą UPLC-MS, kinetykę reakcji wychwytywania dikarbonyli metodą HPLC-DAD. Nadmiar MGO i GO obliczono na produkt reakcji z *o*-fenylenodiaminą, odpowiednio 2-metylochinoxalinę i chinoksalinę. Dodatkowo oceniono i porównano potencjał antyoksydacyjny testami FRAP i ABTS. Jako substancje odniesienia wykorzystano kwas askorbinowy, kwercetynę i metforminę, substancje o dobrze udokumentowanej aktywności przeciwutleniającej i/lub pułapkowania RCS.

Wyniki i wnioski

Analiza adduktów sylibininy i taksyfoliny potwierdziła ich zdolność do wiązania MGO i GO. W mieszaninach reakcyjnych występowały liczne mono- i diaddukty z udziałem obu czynników elektrofilowych. Reakcja addycji nukleofilowej do grup karbonylowych ketoaldehydu i dialdehydu była kinetycznie reakcją drugiego rzędu (ogólnego). Czas połowicznej przemiany reakcji addycji ($t_{1/2}$) badanych flawonoidów i flawonolignanów był istotnie krótszy niż wyznaczony dla metforminy. Sylimaryna, sylibinina i taksyfolina miały zbliżone wartości $t_{1/2}$, nieco wyższe niż kwercetyna. Potencjał antyoksydacyjny kwercetyny przewyższał ponad dwukrotnie (ABTS IC₅₀) potencjał flawonolignanów i taksyfoliny, których aktywność była bardzo zbliżona do siebie, na poziomie kwasu askorbinowego. Zdolność pułapkowania RCS obok efektu antyoksydacyjnego może odgrywać istotną rolę w ochronie hepatocytów w warunkach nadprodukcji dikarbonyli i ROS. Sylimaryna w połączeniu ze zmianą stylu życia może być skuteczną opcją wspomagania leczenia MASLD, mającą na celu obniżenie poziomu cytotoksycznych RCS i ROS oraz stresu karbonylowego i oksydacyjnego. Konieczne są jednak dalsze badania.

Piśmiennictwo:

- [1] Tilg, H. et al. (2026). JAMA, 335(2), 163-174; doi:10.1001/jama.2025.19615
- [2] Wu, J. et al. (2024). Phytotherapy Research, 38(12), 5713-5740; https://doi.org/10.1002/ptr.8347
- [3] Wang, C. et al. (2025). Cochrane Database of Systematic Reviews, (6); doi.org/10.1002/14651858.CD015524
- [4] Liu, M.Q. et al. (2025). The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 392(7), 103611; doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103611

Sesja Tematyczna 5

Farmacja kliniczna, farmacja szpitalna – bezpieczeństwo lekowe i środowiskowe

Terapeutyczne monitorowanie stężeniem leku – sztuka czy praktyka. Kiedy, dlaczego, zyski i straty

Tomasz Pawiński

*Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej,
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa*

Słowa kluczowe: terapia monitorowana, farmakokinetyka, strategia ograniczonej liczby próbek, mikropóbkowanie objętościowo-absorpcyjne

Wstęp

Terapia monitorowana stężeniem leku (TML) stała się w ostatnich dekadach optymalną metodą prowadzenia efektywnego leczenia podczas podawania leków o wąskim przedziale terapeutycznych stężeń prowadząc do indywidualizacji terapii. Dziś ta dyscyplina badawcza jest ściśle związana z szeregiem zagadnień dotyczących przede wszystkim farmakokinetyki i farmakodynamiki, interakcji i transportu leków w organizmie, patofizjologii narządowej, charakterystyki organizmu ludzkiego (wiek, płeć, masa ciała), farmakogenomiki i polimorfizmu genetycznego [1]. Z kolei konieczność monitorowania stężeń leków o krytycznym znaczeniu dawki przyczyniła się do gwałtownego rozwoju metod analitycznych, opracowywania różnorodnych metod izolacji substancji czynnych z płynów ustrojowych, ich optymalizacji i walidacji oraz dalszego wykorzystania procedur analitycznych w rutynowym oznaczaniu leków, jak również badaniach eksperymentalnych retrospektywnych i prospektywnych. Wszystkie działania związane z prowadzeniem TML mają służyć poprawie jakości życia człowieka, co jest nadrzędnym celem czynności związanych z obserwacją losów leku w ustroju. Celem prezentacji jest przedstawienie aktualnych problemów związanych z terapeutycznym monitorowaniem stężeń leków o wąskim indeksie terapeutycznym, ocena stosowanych metod analitycznych jak również korzyści i błędów, które mogą się pojawić podczas wdrażania i stosowanie poszczególnych procedur.

Materiały i Metody

TML obejmuje działania mające na celu optymalizację farmakoterapii u indywidualnego chorego z wykorzystaniem oznaczania stężenia leku macierzystego i jego aktywnych metabolitów, przy równoczesnym zachowaniu zasad obowiązujących w ich farmakokinetycznym monitorowaniu z równoczesnym przestrzeganiem kryteriów farmakodynamicznych. Na przykładzie przeprowadzonych i opublikowanych szeregu badań wykonanych z wykorzystaniem metod chromatograficznych, w szczególności chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas, zaprezentowano różne przypadki wdrożenia TML podczas prowadzonej terapii u pacjentów. Duże zróżnicowanie farmakokinetyki wewnątrz i międzypersonicznej związane było w tych przypadkach ze zmienną absorpcją i nieprzewidywalną dystrybucją. Postać leku, dieta, w końcu różnice osobnicze determinują w znacznym stopniu czas, siłę i skuteczność działania środków leczniczych. Podane w prezentacji przykłady zastosowania TML będą dotyczyły kilku grup leków: leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu) antyretrowirusowych (inhibitory proteaz), leków stosowanych w onkologii (metotreksat, busulfan) i w chorobach reumatycznych o podłożu autoimmunologicznym (nintedanib, leki biologiczne – przeciwciała monoklonalne) [2]. Zostanie przedstawiony również najnowszy kierunek w TML, a mianowicie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne monitorowanie z udziałem biomarkerów, co ma szczególne znaczenie podczas interpretacji wyników i oceny podłoża stanu klinicznego pacjenta. Szczególną część prezentacji będzie stanowiła najnowsza metoda pobierania materiału biologicznego – mikropóbkowanie objętościowo-absorpcyjne (VAMS) [3]. Ta innowacyjna metoda pobierania próbki pozwala na monitorowanie stężenia leku po pobraniu próbki materiału biologicznego nie przekraczającej objętości 50 µl. Metoda mniejsza inwazyjność procedury, pozwala na zachowanie długotrwałej stabilności pobranej próbki do czasu analizy i jest szczególnie przydatna z przyczyn logistycznych i podczas pobierania próbki w grupie pacjentów pediatrycznych. Ponadto zostaną przedstawione zalety i wady ograniczające takie pobieranie.

Wyniki i wnioski

Przedstawione leki podlegające terapeutycznemu monitorowaniu stężeniem łączy wspólny mianownik: ścisła zależność pomiędzy obserwowanym stężeniem a efektem terapeutycznym. Postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w technologii analitycznej umożliwił korzystanie z coraz bardziej różnorodnej matrycy i pozwolił na oznaczanie bardzo niskich stężeń. Stąd szersze możliwości interpretacji wyników w oparciu o efekty terapeutyczne. Wydaje się, że w najbliższych latach spersonalizowana terapia może stać się standardem dzięki większym możliwościom w zakresie metod analitycznych jak również pogłębionej wiedzy z zakresu posiadanej wiedzy o przebiegu farmakokinetyki leku w organizmie ludzkim.

Piśmiennictwo

- [1] Oellerich M, Dasgupta A. Personalized Immunosuppression in Transplantation. Role of Biomarker Monitoring and Therapeutic Drug Monitoring, Elsevier, Amsterdam 2015.
- [2] Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2006
- [3] Kocur A, Pawiński T. Microsampling techniques and patient-centric therapeutic drug monitoring of immunosuppressants. *Bioanalysis*, 17(6): 413-427, 2025, doi: 10.1080/17576180.2025.2477976

Farmakologia kliniczna a farmacja kliniczna – przyjaciółki czy wrogowie?

Krystyna Okoniewska^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

² Centrum Zdrowia Mediqo, ul. Batalionów Chłopskich 110, 58-200 Dzierżonów

Słowa kluczowe: farmakologia kliniczna, farmacja kliniczna, bezpieczeństwo farmakoterapii, polipragmazja

Wstęp

Rosnąca złożoność farmakoterapii, wielochorobowość i polipragmazja zwiększają znaczenie interdyscyplinarnego podejścia do bezpieczeństwa lekowego. Farmakologia kliniczna i farmacja kliniczna mają wspólny cel – optymalizację skuteczności i bezpieczeństwa leczenia – jednak częściowe nakładanie się kompetencji rodzi pytania dotyczące podziału ról i odpowiedzialności. Pozycja obu dziedzin w Europie pozostaje niejednorodna. W badaniu obejmującym 31 krajów europejskich farmakologia kliniczna była uznawana za dyscyplinę akademicką w 28 krajach (90%), natomiast za specjalizację medyczną jedynie w 22 (71%). Celem pracy jest przedstawienie obszarów wspólnych obu dziedzin.

Materialy i Metody

Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego organizacji farmakologii klinicznej i farmacji klinicznej oraz modeli współpracy lekarzy i farmaceutów w Europie. Uwzględniono badania EACPT dotyczące pozycji i aktywności zawodowej farmakologów klinicznych oraz wyniki European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) dotyczące wdrażania usług farmacji klinicznej.

Wyniki i wnioski

Analiza wskazuje na znaczne zróżnicowanie modeli organizacji farmakologii i farmacji klinicznej w Europie. Szczególnie interesujący jest model holenderski, w którym farmakologia kliniczna rozwijana jest przy współdziale lekarzy i farmaceutów, co sprzyja integracji kompetencji wokół potrzeb pacjenta. Doświadczenia europejskie wskazują, że farmakologia kliniczna i farmacja kliniczna mogą pełnić role komplementarne zarówno w opiece nad indywidualnym pacjentem, jak i na poziomie systemowym. Współpraca może obejmować identyfikację problemów lekowych, pogłębioną ocenę kliniczną, opracowywanie rekomendacji, monitorowanie efektów leczenia, a także audyty farmakoterapii i analizę wskaźników bezpieczeństwa lekowego. Zamiast koncentrować się na granicach kompetencji zawodowych, zasadne wydaje się określenie zakresu odpowiedzialności poszczególnych członków interdyscyplinarnego zespołu. Doświadczenia innych krajów europejskich mogą stanowić podstawę do wypracowania polskiego modelu współpracy farmakologa klinicznego i farmaceuty klinicznego, ukierunkowanego na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii.

Piśmiennictwo:

- [1] Orme M, Sjöqvist F. Clinical Pharmacology in European health care – outcome of a questionnaire study in 31 countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1635–1639.
- [2] Sjöqvist F. Development of Clinical Pharmacology as a Medical Speciality in Europe – The Roles of WHO, IUPHAR and EACPT. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014.
- [3] Marquet P, et al. Activities of clinical pharmacologists across Europe: A survey by the European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80.
- [4] Rongen GA, Touw DJ, van der Meer JWM, Vermeulen NPE. The Dutch model for clinical pharmacology: collaboration between physician- and pharmacist-clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:146–147.

Dzisiaj i jutro toksykologii - odniesienie do bezpieczeństwa lekowego i środowiskowego

Agnieszka Piwowar

*Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław*

Słowa kluczowe: ryzyko toksykologiczne; bezpieczeństwo zdrowotne, lekowe i środowiskowe; *New Approach Methodologies* w toksykologii; *One Health* w toksykologii

Współczesna toksykologia, jako interdyscyplinarna dziedzina nauki, wykracza już znacząco poza klasycznie przypisywane jej zadania, czyli badania zatruc i toksyczności substancji chemicznych. Obejmuje ona obecnie ocenę ryzyka chemicznego i bezpieczeństwa toksykologicznego różnych substancji chemicznych, w tym także produktów leczniczych, identyfikację zagrożeń oraz przewidywanie ryzyka toksykologicznego. Analizuje niekorzystny wpływ substancji chemicznych na organizmy żywe i środowisko oraz opracowuje strategie zapobiegania tym zagrożeniom. Jednym z najważniejszych kierunków rozwoju współczesnej toksykologii jest ocena ryzyka toksykologicznego danej substancji w całym jej „cyklu życia” - od jej zaprojektowania i wytworzenia, poprzez stosowanie u ludzi i zwierząt, działanie na środowisko, aż po wpływ na zdrowie ludzi i wpływ na ekosystemy. Takie podejście umożliwia kompleksową ocenę bezpieczeństwa zarówno lekowego, jak i środowiskowego.

Istotnym wyzwaniem jest ocena skutków oddziaływania antropogenicznego człowieka na środowisko oraz analiza ekspozycji, rozumianej jako całkowite narażenie człowieka na czynniki środowiskowe w ciągu całego jego życia. Substancje chemiczne, w tym produkty lecznicze dostające się do środowiska, mogą wpływać nie tylko na ekosystemy lecz także zwrótnie, poprzez wodę, żywność i powietrze, na zdrowie ludzi i zwierząt. Szczególnego znaczenia nabierają nowe zagrożenia środowiskowe, zwłaszcza w aspekcie skali narażenia. Wśród nowych wyzwań dla bezpieczeństwa zdrowotnego ludzi należy wymienić narastającą ekspozycję na takie zanieczyszczenia środowiskowe jak: PFAS, mikro- i nanoplastik, zaburzacze endokrynne, pozostałości farmaceutyków, pestycydów czy konsekwencje zmian klimatycznych.

W odpowiedzi na te wyzwania współczesna toksykologia coraz szerzej wykorzystuje koncepcję *One Health*, integrującą zdrowie ludzi, zwierząt i środowiska, zwłaszcza w aspekcie ich wzajemnego oddziaływania i narażeniem na różnorodne substancje chemiczne. W tym ujęciu bezpieczeństwo produktów leczniczych obejmuje nie tylko ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjenta, ale również analizę ich wpływu na środowisko oraz wtórnego oddziaływania na zdrowie populacji. Dodatkowym wyzwaniem są zmiany demograficzne, zwłaszcza starzenie się społeczeństwa i narastająca polifarmakoterapia, które zwiększają ryzyko interakcji lekowych i działań niepożądanych. Jednoczesna ekspozycja na nowe zanieczyszczenia środowiskowe może dodatkowo modyfikować odpowiedź organizmu na produkty lecznicze, stając się ważnym elementem oceny bezpieczeństwa zdrowotnego i lekowego.

Dla przyszłości toksykologii duże znaczenie będzie miało ograniczenie badań na zwierzętach oraz wdrażanie *New Approach Methodologies (NAMs)*. Obejmują one m.in. modelowanie QSAR, metody *in silico*, hodowle komórkowe 2D oraz zaawansowane modele 3D, w tym organoidy, systemy *organ-on-chip*, toksykogenomikę, metabolomikę, analizę Big Data oraz zastosowanie algorytmów AI. Podejście to umożliwi skuteczniejsze przewidywanie działania toksycznego substancji oraz będzie bardziej efektywnie wspierać rozwój produktów leczniczych o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Współczesna toksykologia ewoluowała od nauki badającej i opisującej skutki narażenia na różne substancje do nauki przewidującej i zapobiegającej możliwym zagrożeniom, a jej zastosowanie w naukach medycznych i farmaceutycznych w aspekcie bezpieczeństwa zdrowotnego, lekowego i środowiskowego będzie opierało się na wykorzystaniu *NAMs* i działaniu zgodne z koncepcją *One Health*, wspiera rozwój bezpiecznej farmakoterapii i bezpieczeństwa ekosystemów, z korzyścią zarówno dla pacjenta, jak i dla środowiska.

[1] R. Vermeulen et al, *Science*, 367(6476):392-396, 2020, doi:10.1126/science.aay3164; [2] OHLEP et al, *PLoS Pathog*, 18(6):e1010537, 2022, doi:10.1371/journal.ppat.1010537; [3] D. Krewski et al, *J Toxicol Environ Health B*, 13:51138, 2010, doi:10.1080/10937404.2010.483176; [4] B. Alistair et al, *EMBO Rep.*, 5:1110-1116, 2004, doi: 10.1038/sj.embor.7400307; [5] J.L. Wilkinson et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 119:e2113947119, 2022, doi:10.1073/pnas.2113947119.

Podwójna diagnoza-mechanizmy współwystępowania schizofrenii i uzależnień lekowych badane w modelach farmakologicznych

Grażyna Biała¹, Jolanta Orzelska-Górka¹, Marta Kruk-Słomka¹

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin

Słowa kluczowe: podwójna diagnoza, uzależnienia, schizofrenia, modele zwierzęce

Wstęp

Dane eksperymentalne i kliniczne wskazują, że schizofrenia, zaburzenie psychiczne, którego pierwsze symptomy pojawiają się w okresie dojrzewania i obejmują objawy pozytywne, negatywne oraz poznawcze, charakteryzuje się także wysokim wskaźnikiem współwystępowania uzależnień od narkotyków. Nadal nie znamy podstaw tej współzależności zwanej podwójną diagnozą. Zaproponowano kilka hipotez, takich jak istnienie wspólnych mechanizmów neurobiologicznych, stosowanie narkotyków w celu zmniejszenia objawów schizofrenii lub dwa niezależne procesy rozwijające się równolegle. Mechanizmy neurobiologiczne wiążą się głównie z funkcjonowaniem dopaminergicznego układu mezo-kortykolimbicznego oraz aktywacją osi stresu. Istotną rolę odgrywają także zaburzenia neurorozwojowe, np. w obrębie hipokampa, które mogą leżeć u podstaw rozwoju schizofrenii i prowadzić do nieprawidłowości w połączeniach neuronalnych z jądrem półleżącym przegrody (nucleus accumbens, NAC) i korą przedczołową (prefrontal cortex, PFC), kluczowych struktur dla rozwoju uzależnień. W badaniach nad podwójną diagnozą i jej farmakoterapią istotną rolę odgrywają modele i testy behawioralne, w tym pozwalające ocenić zarówno działania nagradzające leków, jaki i podstawowe objawy towarzyszące schizofreniom u pacjentów.

Materiały i Metody

Celem prezentacji będzie wskazanie powiązań między schizofrenią a uzależnieniami, głównie alkoholowym, nikotynowym i od substancji psychostymulujących. Omówione zostaną mechanizmy neurofizjologiczne związane z rozwojem uzależnień oraz te tłumaczące występowanie schizofrenii, łącznie z teorią neurorozwojową. Celem potwierdzenia stawianych hipotez, przedstawione zostaną wyniki uzyskane w modelach zwierzęcych schizofrenii, z użyciem antagonistów receptora dla N-metylo-D-asparaginy (NMDA) [5] oraz modelu zwierzęcego określanego jako neonatalne uszkodzenie brzusznej części hipokampa (Neonatal Ventral Hippocampal Lesion, NVHL)) [1-4], będącym neurorozwojowym modelem schizofrenii. W modelu tym wykazano nasilenie działań nagradzających etanolu wraz z utratą kontroli nad jego spożywaniem, a także nasilenie działań wzmacniających i motywacyjnych etanolu, nikotyny i kokainy w modelach sensytyzacji, samopodawania i ich przywracania (reinstatement) u szczurów. W celu dokonania w/w przeglądu, dokonano analizy wyników badań przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu NVHL, wliczając badania naukowców z Uniwersytetu w Amiens, Francja, współpracujących z Autorkami w ramach projektu PHC NAWA Polonium 2024-2025, kierowanego przez prof. G. Białą.

Wyniki i wnioski

Dane eksperymentalne i ich interpretacja sugerują, że u podstaw współwystępowania schizofrenii i uzależnień lekowych leżą głównie zaburzenia w funkcjonowaniu połączeń glutaminianergicznych z hipokampa zakłócające przekazywanie sygnałów między PFC a NAC, prowadzące do nasilenia aktywności układu dopaminergicznego. Potwierdzają także kluczową rolę modeli i testów behawioralnych w opisanu podwójnej diagnozy z możliwością proponowania nowych mechanizmów zaangażowanych w to zjawisko. Poznanie tych mechanizmów umożliwi podjęcie badań nad skutecznymi technikami walki z uzależnieniami u osób ze schizofrenią, opracowanie podstaw ułatwiających zaprojektowanie kolejnych, pogłębionych eksperymentów oraz poprawę skuteczności diagnostyki i farmakoterapii przedmiotowych zaburzeń w przyszłości.

Piśmiennictwo:

- [1] Chambers RA. et al. *Biological Psychiatry*, 50(2):71–83, 2001. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01134-9
- [2] Jeanblanc J. et al. *Addiction Biology*, 20:490–499, 2014. doi: 10.1111/adb.12146
- [3] Berg SA. et al. *Neuropharmacology*, 54(8):1201–1207, 2008. doi: 10.1111/adb.12082
- [4] Chambers RA. et al. *Neuropsychopharmacology*, 27(6):889–905, 2002. doi:10.1016/S0893-133X(02)00365-2
- [5] Kruk-Słomka M. et al. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4):1-25, 2023. doi: 10.3390/ijms241411400

Leki w ściekach – (nie)świadome zagrożenie. Porównanie wiedzy pacjentów oraz farmaceutów dotyczącej środowiskowych konsekwencji niewłaściwej utylizacji leków

Anna Hallmann¹, Dagmara Leszczyńska², Danuta Dudzik³, Paulina Goździk², Aleksandra Czumaj²

¹Gdański Uniwersytet Medyczny/Katedra i Zakład Biochemii, Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

²Gdański Uniwersytet Medyczny/Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej,
Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

³Gdański Uniwersytet Medyczny/ Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki,
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

Słowa kluczowe: farmakoekologia, utylizacja leków, świadomość środowiskowa, farmaceuci

Wstęp

Obecność produktów leczniczych i ich metabolitów w środowisku wodnym jest obecnie uznawana za jedno z istotnych wyzwań zdrowia publicznego oraz ochrony środowiska. Farmaceutyki przedostają się do ekosystemów wodnych zarówno w wyniku wydalania po zastosowaniu terapeutycznym, jak i wskutek niewłaściwej utylizacji niewykorzystanych leków oraz ograniczonej skuteczności konwencjonalnych oczyszczalni ścieków w usuwaniu tych związków [1]. W związku z rosnącym znaczeniem problemu kluczową rolę odgrywa świadomość społeczna oraz poziom wiedzy personelu fachowego.

Celem pracy była ocena i porównanie poziomu świadomości pacjentów oraz farmaceutów i techników farmaceutycznych dotyczących środowiskowych konsekwencji niewłaściwej utylizacji produktów leczniczych oraz wiedzy na temat skuteczności oczyszczalni ścieków w ograniczaniu emisji farmaceutyków do środowiska.

Materiały i Metody

Analizie poddano wyniki dwóch niezależnych badań ankietowych przeprowadzonych na terenie Polski. W grupie pacjentów ($n = 703$) oceniano poziom wiedzy dotyczącej losów produktów leczniczych wyrzucanych do odpadów komunalnych lub kanalizacji oraz opinii na temat skuteczności oczyszczalni ścieków w usuwaniu farmaceutyków. W grupie farmaceutów i techników farmaceutycznych ($n = 193$) oceniano świadomość środowiskowych aspektów stosowania produktów leczniczych, uwzględniając edukację uzyskaną podczas kształcenia zawodowego oraz wiedzę dotyczącą skuteczności oczyszczania ścieków z pozostałości farmaceutyków. Do analizy danych zastosowano statystykę opisową oraz test χ^2 Pearsona, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki i wnioski

Wśród pacjentów 47,4% respondentów udzieliło odpowiedzi wskazującej na świadomość środowiskowych konsekwencji wyrzucania leków do odpadów komunalnych lub kanalizacji, natomiast 16,2% było przekonanych o bezpieczeństwie takiego postępowania, a 36,4% deklaroowało brak wiedzy w tym zakresie. W odniesieniu do skuteczności oczyszczalni ścieków jedynie 28,4% respondentów zaprezentowało stanowisko zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej, podczas gdy 26% nie potrafiło ocenić skuteczności usuwania farmaceutyków ze ścieków.

W grupie farmaceutów i techników farmaceutycznych 44,6% respondentów zadeklarowało, że podczas kształcenia nie przekazano im informacji dotyczących wpływu produktów leczniczych na środowisko, natomiast jedynie 28,5% potwierdziło obecność takich treści. Ponadto 60,1% badanych nie potrafiło ocenić skuteczności oczyszczalni ścieków w usuwaniu farmaceutyków, podczas gdy 31,1% wskazało, że oczyszczalnie nie eliminują skutecznie wszystkich produktów leczniczych. Uzyskane wyniki wskazują na istotne luki wiedzy dotyczącej środowiskowych aspektów stosowania i utylizacji produktów leczniczych zarówno wśród pacjentów, jak i personelu farmaceutycznego. Szczególnie niepokojący jest wysoki odsetek farmaceutów i techników farmaceutycznych deklaruujących brak wiedzy na temat skuteczności oczyszczania ścieków z pozostałości farmaceutyków. Wyniki podkreślają potrzebę wzmocnienia edukacji w zakresie farmakoekologii oraz zwiększenia zaangażowania farmaceutów w działania edukacyjne dotyczące ochrony środowiska i racjonalnej utylizacji leków.

Piśmiennictwo: [1] Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. Proc Natl Acad Sci USA. 2022;119:e2113947119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>

Radiofarmacja jako obszar realizacji działalności zawodowej farmaceutów - case study

Izabela Suwda Kalita¹, Magdalena Bruzgo-Grzybko², Adam Jan Olichwier¹, Natalia Bielicka²,
Ewa Chabielska², Anna Gromotowicz-Popławska^{1,2}

¹Centrum Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kuronia 7, 15-569 Białystok

²Zakład Biofarmacji i Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: radiofarmacja, radiofarmaceuta, medycyna nuklearna, farmacja translacyjna

Wstęp

Radiofarmacja stanowi interdyscyplinarną dziedzinę łączącą farmację, chemię, fizykę medyczną oraz diagnostykę obrazową. Współczesny radiofarmaceuta posiada kompetencje umożliwiające realizację działalności zawodowej zarówno w obszarze naukowo-badawczym związanym z opracowywaniem nowych radiofarmaceutyków, jak również w praktyce klinicznej obejmującej przygotowanie radiofarmaceutyków do zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych [1]. Celem pracy było przedstawienie radiofarmacji jako obszaru realizacji działalności zawodowej farmaceutów na podstawie własnego doświadczenia zawodowego obejmującego działalność zarówno w obszarze badań i rozwoju nowych radiofarmaceutyków, jak i w praktyce klinicznej – w pracowni radiofarmacji.

Materialy i Metody

Przedstawione zostaną 3 przykłady działalności zawodowej farmaceuty realizującego zadania związane z opracowywaniem, oceną oraz przygotowaniem radiofarmaceutyków do zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych. (1) W obszarze badań i rozwoju farmaceuta prowadzi optymalizację metod syntezy oraz kontroli jakości nowych radiofarmaceutyków znakowanych ⁶⁸Ga przeznaczonych do diagnostyki raka trzustki. Oceniane są parametry jakościowe preparatów, w tym czystość radiochemiczną, stabilność oraz wydajność znakowania zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej i zasadami GMP. Kolejno prowadzone są badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli *in vitro* obejmujących hodowle komórkowe oraz modeli *in vivo* z zastosowaniem zwierzęcych modeli nowotworowych. W badaniach wykorzystywane są techniki obrazowania molekularnego PET/MR do oceny wychwytu, biodystrybucji i farmakokinetyki nowych radiofarmaceutyków. (2) W obszarze badań klinicznych farmaceuta wykonuje analizę farmakokinetyki radiofarmaceutyków u pacjentów i ocenia m.in. wpływ zmian metabolicznych na dystrybucję i parametry ilościowe radiofarmaceutyków wykorzystywanych w badaniach obrazowych. (3) W praktyce zawodowej farmaceuta odpowiada za rutynowe przygotowanie radiofarmaceutyków *ex tempore* w pracowni radiofarmacji, kontrolę jakości preparatów, rozdzogowywanie aktywności przeznaczonych do podania pacjentom, prowadzenie dokumentacji zgodnej z wymaganiami regulacyjnymi oraz współpracę z pacjentem i interdyscyplinarnym zespołem medycyny nuklearnej.

Wyniki i wnioski

Przedstawione doświadczenia wskazują, że radiofarmacja stanowi obszar działalności zawodowej umożliwiający farmaceutom realizację zarówno zadań naukowo-badawczych, jak i klinicznych. Kompetencje zdobywane podczas kształcenia farmaceutycznego znajdują zastosowanie w opracowywaniu nowych radiofarmaceutyków, optymalizacji metod syntezy i kontroli jakości oraz analizie parametrów biologicznych i farmakokinetycznych badanych preparatów. Udział farmaceuty w badaniach przedklinicznych obejmuje ocenę właściwości biologicznych nowych radiofarmaceutyków z wykorzystaniem modeli komórkowych, modeli zwierzęcych oraz technik obrazowania molekularnego. Jednocześnie działalność kliniczna wymaga znajomości procedur GMP [2], zasad ochrony radiologicznej, przygotowania radiofarmaceutyków *ex tempore* [3] oraz zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta podczas procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Przedstawiony case study podkreśla interdyscyplinarny charakter radiofarmacji oraz wskazuje, że farmaceuta posiada kompetencje umożliwiające aktywne uczestnictwo w całym procesie rozwoju radiofarmaceutyków – od etapu syntezy i kontroli jakości, poprzez badania przedkliniczne i kliniczne, aż do codziennej praktyki zawodowej w pracowni radiofarmacji.

Piśmiennictwo:

- [1] Weatherman KD, et al. The Nuclear Pharmacist's Perspective. *J Nucl Med Technol*, 53(Suppl 1): 102S-109S, 2025. DOI: 10.2967/jnmt.125.270897.
- [2] European Commission. EudraLex Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals, 2022.
- [3] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia*, 11th Edition, 2023.

Sesja Tematyczna 6
Farmacja fizyczna i farmakokinetyka

Stearynian magnezu w rozwoju nowoczesnych suchych proszków do inhalacji – od innowacyjnych produktów leczniczych do złożonych produktów generycznych

Aleksandra Rzewińska¹, Przemysław Dorożyński^{1,2}

¹ *Katedra Technologii Leku i Biotechnologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

² *Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej, Collegium Medicum UJ*

Słowa kluczowe: proszki inhalacyjne, DPI, formułacje nośnikowe

Suche proszki do inhalacji (dry powder inhalers, DPI) należą do najbardziej wymagających technologicznie postaci leku. Skuteczna depozycja płucna wymaga nie tylko uzyskania cząstek o odpowiednich właściwościach aerodynamicznych, ale również zachowania równowagi pomiędzy siłami adhezji i kohezji, zapewniającej jednorodność formułacji oraz efektywne odrywanie substancji czynnej od nośnika podczas inhalacji. Mikronizacja, niezbędna do uzyskania możliwych do inhalacji cząstek, zwiększa powierzchnię właściwą proszku i nasila oddziaływania międzycząsteczkowe, pogarszając sypkość oraz zdolność tworzenia aerozolu. Z tego względu podstawową platformą technologii DPI pozostają formułacje nośnikowe, w których jednym z najważniejszych sposobów modyfikacji właściwości proszku jest zastosowanie stearynianu magnezu jako regulatora oddziaływań powierzchniowych [1].

Celem prezentowanych prac było przedstawienie roli stearynianu magnezu w racjonalnym projektowaniu formułacji nośnikowych opartych na laktozie oraz zilustrowanie praktycznego wykorzystania tej wiedzy podczas rozwoju zarówno innowacyjnych, jak i generycznych produktów leczniczych do podania drogą wziewną.

Zagadnienie przedstawiono na przykładzie opracowania inhalacyjnej formułacji nowego inhibitora JAK/ROCK (CPL409116). Badania obejmowały dobór technologii mikronizacji oraz optymalizację parametrów formułacji, takich jak zawartość substancji czynnej, energia mieszania i zastosowanie stearynianu magnezu jako force control agent. Wykazano, że kontrola oddziaływań powierzchniowych stanowi jeden z kluczowych czynników warunkujących uzyskanie wysokiej frakcji drobnych cząstek i skutecznej depozycji płucnej[2].

Odmienne wyzwania występują podczas rozwoju złożonych produktów generycznych, gdzie celem jest odtworzenie właściwości produktu referencyjnego. Na przykładzie formułacji zawierającej bromek glikopironium i indakaterol wykazano, że właściwości aerodynamiczne zależą od energii mieszania, rozkładu wielkości cząstek surowców oraz sposobu zastosowania stearynianu magnezu. Zastosowanie modeli uczenia maszynowego umożliwiło identyfikację parametrów krytycznych dla depozycji obu substancji czynnych i stworzenie narzędzia wspomagającego projektowanie złożonych produktów generycznych[3].

Przedstawione wyniki potwierdzają, że stearynian magnezu jest nie tylko substancją pomocniczą, lecz funkcjonalnym składnikiem determinującym właściwości użytkowe formułacji DPI.

Piśmiennictwo:

- [1] Rzewińska-Dąbrowska, A., et al. (2026). Importance of magnesium stearate in carrier-based DPI: A concise review. *Pharmaceutics* (under review).
- [2] Rzewińska, A., et al. (2024). Development of a formulation and in vitro evaluation of a pulmonary drug delivery system for a novel JAK inhibitor, CPL409116. *Pharmaceutics*, 16, 1157.
- [3] Rzewińska, A., et al. (2025). Factors influencing the dispersibility of glycopyrronium bromide and indacaterol maleate – Combined in vitro and in silico study. *AAPS PharmSciTech*, 26, 230.

Metody fizykochemiczne w analizie oddziaływań ligand-modelowe białko transportujące surowicy – przegląd najnowszych doniesień w odniesieniu do wyników badań własnych

Małgorzata Maciążek-Jurczyk, Aleksandra Owczarzy

Department of Physical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Poland

Słowa kluczowe: kandydaci na leki, związki biologicznie czynne

Jednym z kluczowych elementów przedklinicznej oceny potencjalnych kandydatów na leki są badania *in vitro* dotyczące ich oddziaływań z modelowymi białkami transportującymi surowicy. Analiza oddziaływań dostarcza istotnych informacji o powinowactwie badanych związków do białek, mechanizmach wiązania oraz potencjalnym wpływie na ich właściwości farmakokinetyczne, w szczególności na procesy transportu i dystrybucji w organizmie.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, badania dotyczące oddziaływań ligand-białko ukierunkowane są na rozwój kompleksowych strategii ich charakterystyki, wykorzystujących komplementarne metody fizykochemiczne, określane w literaturze jako „*multimodal physicochemical characterization*”.

Podejście to umożliwia jednoczesną ocenę parametrów strukturalnych, kinetycznych i termodynamicznych procesu tworzenia kompleksów, zapewniając pełniejszą charakterystykę badanych układów niż wykorzystanie pojedynczej techniki analitycznej. Realizacja tego celu wymaga integracji wyników uzyskanych metodami spektroskopowymi i kalorymetrycznymi, co pozwala na identyfikację miejsc wiązania ligandów, określenie mechanizmów wygaszania fluorescencji, wyznaczenie parametrów opisujących siłę i trwałość oddziaływań, określenie dominującego rodzaju wiązań zaangażowanych w stabilizację utworzonych kompleksów oraz ocenę zmian konformacyjnych modelowych białek transportujących surowicy. Istotnym elementem prowadzonych prac jest również opracowanie sposobu analizy danych spektroskopowych, obejmujących modyfikację klasycznych modeli matematycznych Sterna-Volmera oraz Klotza, co umożliwia bardziej wiarygodną interpretację wyników oraz precyzyjniejszą charakterystykę oddziaływań ligand-modelowe białko transportujące surowicy.

Opracowane podejście badawcze może zostać z powodzeniem zastosowane do analizy licznych grup związków biologicznie czynnych o zróżnicowanej strukturze chemicznej. Pozwoli to na wskazanie zależności pomiędzy budową chemiczną ligandów a ich powinowactwem do modelowych białek transportujących surowicy oraz określenie czynników odpowiedzialnych za stabilność powstających kompleksów. Chociaż badania te mogą mieć charakter przede wszystkim podstawowy, ich wyniki pokazują, jak istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych ma farmacja fizyczna. Opracowane podejście metodologiczne może znaleźć zastosowanie w badaniach przedklinicznych nowych substancji biologicznie czynnych, wspierając racjonalne projektowanie kandydatów na leki oraz ocenę ich właściwości farmakokinetycznych na wczesnych etapach rozwoju.

Źródło:

Wyniki zaprezentowanych badań własnych pochodzą z projektu realizowanego w ramach przygotowania rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne mojej Doktorantki, dr n. farm. Aleksandry Owczarzy. Podstawę rozprawy doktorskiej stanowił spójny tematycznie cykl oryginalnych artykułów naukowych, których jestem współautorem oraz opiekunem naukowym. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Fizykochemiczna ocena oddziaływań nowych pochodnych z grupy fenotiazyn z wybranymi modelowymi białkami oraz kwasem deoksyrybonukleinowym, jako jeden z etapów badań podstawowych w procesie badawczo – rozwojowym nowych leków” (data obrony 02.04.2026).

Badania farmakokinetyczne jako narzędzie personalizacji farmakoterapii przeciwplatek i przeciwzakrzepowej

Marta Karaźniewicz-Łada¹, Kornel Pawlak^{1,2}, Dominika Kasprzak³, Paweł Burchardt^{3,4},
Łukasz Kruszyna⁵, Franciszek Główka¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

³ Oddział Kardiologiczny Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu,
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

⁴ Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

⁵ Klinika Chirurgii Naczyniowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, farmakogenetyka, kłopidogrel, rywaroksaban

Wstęp

Farmakoterapia przeciwplatek i przeciwzakrzepowa stanowi podstawę profilaktyki oraz leczenia powikłań zakrzepowozatorowych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pomimo stosowania standardowych schematów dawkowania obserwuje się znaczną zmienność międzyosobniczą w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii [1]. Czynniki genetyczne oraz pozagenetyczne mogą wpływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, prowadząc do zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowych lub krwawień [2]. Celem pracy była identyfikacja czynników wpływających na zmienność międzyosobniczą farmakokinetyki kłopidogrelu i rywaroksabanu oraz ocena ich znaczenia w procesie personalizacji terapii tymi lekami.

Materiały i Metody

Do badania włączono pacjentów leczonych kłopidogrelem (CLP, n = 58) oraz rywaroksabanem (RVB, n = 66). Stężenia CLP, jego metabolitów oraz RVB w osoczu oznaczano zwalidowanymi metodami UPLC-MS/MS. Polimorfizmy genów CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2J2, ABCB1 i P2Y12 identyfikowano metodą PCR-RFLP. Skuteczność działania przeciwplatekowego oceniano za pomocą testu VerifyNow, natomiast bezpieczeństwo terapii przeciwzakrzepowej analizowano na podstawie markerów hemostazy. Oceniono również wpływ wybranych czynników klinicznych i demograficznych na ekspozycję na leki.

Wyniki i wnioski

U pacjentów leczonych CLP, niższe stężenia aktywnego metabolitu H4 były związane z większą reaktywnością płytek krwi, co wskazywało na zmniejszoną skuteczność terapii. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na ekspozycję na H4 był polimorfizm CYP2C19*2. Dodatkowo wiek, wskaźnik masy ciała, współistniejąca cukrzyca oraz stosowanie statyn wpływały na zmienność farmakokinetyczną i farmakodynamiczną CLP. W grupie pacjentów otrzymujących RVB, wyższe stężenia leku w osoczu wiązały się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Ponadto, polimorfizmy genów ABCB1 i CYP3A4 wpływały na farmakokinetykę leku oraz parametry układu krzepnięcia. Uzyskane wyniki wskazują, że monitorowanie stężeń leków oraz uwzględnienie uwarunkowań genetycznych i klinicznych może umożliwić identyfikację pacjentów wymagających indywidualizacji leczenia.

Badania farmakokinetyczne stanowią cenne narzędzie wspierające personalizację farmakoterapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej. Oznaczanie stężeń leków oraz analiza czynników genetycznych i pozagenetycznych umożliwiają identyfikację pacjentów narażonych na nieskuteczność leczenia lub zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Integracja danych farmakokinetycznych, farmakogenetycznych i klinicznych może przyczynić się do optymalizacji terapii oraz poprawy bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Galli et al. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 58: 71-83, 2025. DOI: 10.1007/s11239-024-03022-w.
[2] O. Baturina et al. *Journal of Personalized Medicine*, vol. 13: 1371, 2023. DOI: 10.3390/jpm13091371.

Predykcja właściwości ADMET na wczesnym etapie projektowania leków z wykorzystaniem chromatografii biomimetycznej i uczenia maszynowego

Krzysztof Ciura¹

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, 80-416 Gdańsk, Al. Gen. J. Hallera 107

Słowa kluczowe: chromatografia IAM, QSRR, uczenie maszynowe, ADMET

Wstęp (Times New Roman, rozmiar 10)

Rzetelna ocena właściwości fizykochemicznych na wczesnym etapie odkrywania leków wymaga kompleksowego profilowania, w którym kluczową rolę odgrywa powinowactwo związków do błon biologicznych. Chromatografia z unieruchomioną sztuczną błoną (IAM) stanowi biomimetyczną alternatywę dla klasycznej oceny lipofilowości, dostarczając informacji o oddziaływaniach lek–błona w warunkach bliższych fizjologicznym [1]. Celem badań było połączenie danych IAM-HPLC z zaawansowanymi metodami uczenia maszynowego (ML), pozwalające zarówno wyjaśnić, jak i przewidywać oddziaływania małych cząsteczek z fosfolipidami.

Materiały i Metody

Zastosowano podejście dwuetapowe. W pierwszym etapie zbudowano modele ilościowych zależności struktura–retencja (QSRR) dla chemicznie zróżnicowanego zbioru ponad 500 związków, obejmującego zarówno znane leki, jak i nowe pochodne sulfonamidowe o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Deskryptory molekularne obliczono z wykorzystaniem platform Chemicalize oraz ACD/Labs. Model regresji wielorakiej (MLR) z selekcją zmiennych algorytmem genetycznym posłużył do interpretacji mechanistycznej, natomiast metody oparte na podobieństwie strukturalnym – w szczególności lokalnie ważona jądrowa regresja najmniejszych kwadratów (KwLPR) – do poprawy zdolności predykcyjnej. W drugim etapie, dla ukierunkowanej serii pochodnych sulfonamidowych, zbudowano model maszyny wektorów nośnych (SVM) oparty na fingerprintach ECFP, którego interpretację przeprowadzono z użyciem analizy SHAP (SHapley Additive exPlanations).

Wyniki i wnioski

Model MLR wskazał lipofilowość, ładunek cząsteczki oraz maksymalne pole projekcji jako kluczowe czynniki determinujące wartości CHI IAM. Zastosowanie regresji KwLPR istotnie poprawiło jakość predykcji, pozwalając osiągnąć $Q^2 = 0,812$ oraz $RMSEP = 6,739$. Dla serii pochodnych sulfonamidowych model SVM oparty na fingerprintach ECFP wykazał bardzo dobrą zdolność predykcyjną ($Q^2 = 0,810$), a analiza SHAP ujawniła znaczenie określonych fragmentów strukturalnych, w szczególności ugrupowań aromatycznych i zawierających azot. Istotne jest, że eksperymentalnie wyznaczone powinowactwo do fosfolipidów (CHI IAM) okazało się znaczącym predyktorem aktywności przeciwnowotworowej wobec linii komórkowych HCT-116, HeLa oraz MCF-7, co potwierdza biologiczną relewantność pomiarów IAM [2]. Uzyskane wyniki dowodzą, że integracja IAM-HPLC z interpretowalnymi i opartymi na danych metodami modelowania tworzy spójną platformę, łączącą wgląd mechanistyczny ze zdolnością predykcyjną. Podejście to wspiera racjonalną selekcję i optymalizację kandydatów na leki o korzystnym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, ograniczając konieczność wykonywania badań na zwierzętach i przyspieszając wczesne etapy rozwoju leków.

Piśmiennictwo:

- [1] K. Ciura. *Journal of Chromatography A*. 2024, 464549.
- [2] W. Nisterenko *et al.*, *Journal of Chromatography A*, 2025, 465911.

Od farmacji fizycznej do farmakokinetyki i farmakokinetyki klinicznej - zadajmy o solidne fundamenty wiedzy

Franciszek Główka, Marta Karaźniewicz-Łada

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu / Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

Słowa kluczowe: chemia fizyczna, kinetyka, profil PK/PD, terapeutyczne monitorowanie leków

Wstęp. Farmakokinetyka, a zwłaszcza farmakokinetyka kliniczna, stanowi niezbędne narzędzie prowadzenia skutecznej, bezpiecznej i uzasadnionej ekonomicznie nowoczesnej farmakoterapii, opartej na indywidualnym podejściu do chorego. W programach studiów na kierunkach farmacja i analityka medyczna podstawy niezbędne do zrozumienia procesów farmakokinetycznych przekazywane są w ramach przedmiotu chemia fizyczna, znanego od lat 60. XX wieku jako farmacja fizyczna. Za przełomowy moment w rozwoju tej dyscypliny uznaje się wydanie w 1960 roku pierwszego podręcznika akademickiego *Physical Pharmacy* autorstwa prof. Alfreda N. Martina. Publikacja ta usystematyzowała wykorzystanie praw chemii fizycznej i fizyki w projektowaniu, wytwarzaniu i ocenie jakości postaci leku oraz w opisie losów leku w organizmie [1].

W prezentacji przedstawiono najważniejsze zagadnienia farmacji fizycznej, które stanowią fundament zrozumienia farmakokinetyki i farmakokinetyki klinicznej, a także technologii postaci leku, biofarmacji i chemii farmaceutycznej. Zwrócono również uwagę na obserwowaną w ostatnich latach tendencję do systematycznego ograniczania roli farmacji fizycznej w programach kształcenia na kierunkach farmacja i analityka medyczna, pomimo jej fundamentalnego znaczenia dla edukacji przyszłych specjalistów [2,3].

Materiały i metody. Prezentację opracowano na podstawie treści programowych realizowanych w ramach przedmiotu chemia fizyczna (farmacja fizyczna) [2,3]. Przedstawiono zagadnienia jednoznacznie wskazujące na kluczową rolę tej dyscypliny w kształceniu przyszłych farmaceutów i analityków medycznych. Omówiono znaczenie właściwości elektrycznych i trwałości układów koloidalnych oraz emulsji, termodynamiki mieszanin i przemian fazowych, rozmieszczenia substancji pomiędzy niemieszającymi się fazami oraz współczynnika podziału olej/woda jako jednego z podstawowych parametrów warunkujących aktywność biologiczną i projektowanie nowych substancji leczniczych. Przedstawiono również znaczenie procesów adsorpcji w kontekście interakcji lekowych i leczenia zatruc, potencjometrycznego wyznaczania stałych równowagi kwas–zasada i iloczynu rozpuszczalności oraz rolę stałej dysocjacji (pK_a) w przewidywaniu właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków. Szczególną uwagę poświęcono zagadnieniom kinetyki chemicznej, obejmującym wyznaczanie parametrów kinetycznych z wykorzystaniem równania Arrheniusa oraz ocenę trwałości substancji leczniczych. Omówiono także znaczenie równania Michaelisa – Menten w kontekście bezpieczeństwa wynikającego z nieliniowej farmakokinetyki substancji czynnych. Podkreślono ściśle powiązanie farmacji fizycznej z farmakokinetyką liniową i nieliniową, modelowaniem zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), technologią postaci leku oraz biofarmacją. Zaprezentowano również przykłady współpracy Katedry i Zakładu Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki UMP z klinikami uniwersyteckimi w Polsce. Jako przykład praktycznego zastosowania przedstawiono badania nad farmakokinetyką treosulfanu u dzieci, które odegrały istotną rolę w procesie rejestracji tego leku przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Wyniki i wnioski. Farmacja fizyczna stanowi jeden z najważniejszych przedmiotów podstawowych w kształceniu studentów farmacji i analityki medycznej. Tworzy solidne podstawy do zrozumienia farmakokinetyki, farmakokinetyki klinicznej oraz innych przedmiotów zawodowych, takich jak technologia postaci leku, biofarmacja czy chemia farmaceutyczna. Ograniczanie zakresu nauczania farmacji fizycznej może negatywnie wpływać na przygotowanie absolwentów do racjonalnego prowadzenia nowoczesnej farmakoterapii i interpretacji procesów zachodzących w organizmie po podaniu leku. Dlatego reformując programy studiów na kierunkach farmacja i analityka medyczna, należy zachować właściwe proporcje między przedmiotami podstawowymi i zawodowymi oraz docenić fundamentalną rolę farmacji fizycznej w kształceniu przyszłych farmaceutów i analityków medycznych.

Piśmiennictwo:

- [1] P. J. Sinko. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2011, 6th edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
- [2] Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26.07.2019 r.. Dz. U. 2019 poz. 1573.
- [3] Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 27.04.2026 r.. Dz. U. 2026 poz. 602.

Farmakokinetyka alofropodektu, nowego inhibitora fosfodiesterazy 10A, u pacjentów z ostrą postacią schizofrenii

Radosław Jaźwiec¹, Piotr J. Rudzki¹, Mikołaj Matłoka¹, Barbara Łapińska¹,
Joanna Sierżputowska-Prarat¹, Maciej Wieczorek¹

¹ Centrum Badawczo-Rozwojowe, Celon Pharma S.A., ul. Marymoncka 15, 05-152 Kazuń Nowy

Słowa kluczowe: farmakokinetyka; inhibitor fosfodiesterazy 10A (PDE10A), schizofrenia, II faza badań klinicznych

Wstęp

Alofropodekt (wcześniej określany jako CPL'36 lub CPL500036) jest pierwszym inhibitorem fosfodiesterazy 10A (PDE10A), który wykazał statystycznie istotną skuteczność u pacjentów z ostrą postacią schizofrenii w badaniu klinicznym II fazy [1]. Alofropodekt w porównaniu z innymi inhibitorami PDE10A charakteryzuje się szybszą dysocjacją i wysoką aktywnością [2, 3]. Celem badania była ocena farmakokinetyki alofropodektu po doustnym podaniu pacjentom z ostrą postacią schizofrenii przez okres 28 dni [1].

Materialy i Metody

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie II fazy z grupami równoległymi przeprowadzono w 11 ośrodkach, w trzech krajach. Pacjenci w wieku od 18 do 65 lat, cierpiący na schizofrenię od co najmniej 2 lat, z liczbą punktów w skali PANSS ≥ 80 zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej doustnie alofropodekt (20 mg lub 40 mg) lub placebo, podawane raz dziennie rano przez 4 tygodnie. Farmakokinetykę alofropodektu w osoczu oceniono w grupach o dużej i małej gęstości próbkowania za pomocą oprogramowania Phoenix WinNonlin wersja 8.4. Stężenia alofropodektu oraz parametry farmakokinetyczne w dniach 1., 7. i 28. podsumowano za pomocą statystyki opisowej.

Wyniki i wnioski

Badanie ukończyło 157 z 189 (76%) włączonych pacjentów, w tym 52 z 58 pacjentów (90%) przyjmujących alofropodekt w dawce 20 mg oraz 52 z 66 (79%) w dawce 40 mg. W trakcie badania zaobserwowano oczekiwane zależne od dawki trendy w zakresie ekspozycji na lek (C_{max} , AUC), z tendencją do wzrostu ekspozycji w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki. Mediana t_{max} dla wszystkich dawek i dni łącznie wynosiła od 1,5 do 3,0 h. Nie zaobserwowano żadnych zależnych od dawki ani od czasu trendów dotyczących t_{max} . Średni $t_{1/2}$ wynosił od 4,2 do 14,1 h, chociaż okres pobierania próbek mógł być zbyt krótki, aby właściwie scharakteryzować $t_{1/2}$. Stan stacjonarny osiągnięto najpóźniej w 5. dniu. W próbkach pobranych przed podaniem dawki oraz po 2 h od podania stężenia alofropodektu były porównywalne w 7. i 28. dniu. Średni współczynnik akumulacji alofropodektu po podawaniu raz dziennie wynosił od 1,8 do 3,4, a u znacznej grupy uczestników nie zaobserwowano akumulacji. Akumulacja oraz czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego były podobne do tych obserwowanych u zdrowych ochotników.

Projekt badania oraz schemat pobierania próbek krwi pozwoliły na scharakteryzowanie farmakokinetyki alofropodektu u pacjentów ze schizofrenią. Parametry farmakokinetyczne były porównywalne z parametrami obserwowanymi u zdrowych ochotników i potwierdziły możliwość podawania alofropodektu raz dziennie.

Autorzy wyrażają wdzięczność pacjentom za udział w badaniu, a także współbadaczom z Polski, Ukrainy i Węgier, personelowi przeprowadzającemu procedury kliniczne, monitorowanie jakości oraz firmie Anapharm (Hiszpania) za wykonanie bioanalizy. Badanie zostało sfinansowane przez firmę Celon Pharma S.A. przy wsparciu finansowym Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w ramach projektu STRATEGMED2/268248/9/NCBR/2015.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Wieczorek et al. *CNS Drugs*. 2026. doi: 10.1007/s40263-026-01317-5
- [2] R. Moszczyński-Pętkowski et al. *Eur J Med Chem*. 2018; 155: 96-116. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.043
- [3] M. Matłoka et al. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 999685. doi: 10.3389/fphar.2022.999685

Porównanie predykcji metabolizmu nowych inhibitorów fosfodiesteraz z wykorzystaniem modelowania *in silico* oraz badań *in vitro*

Krzysztof Pocięcha¹, Elżbieta Wyska¹, Małgorzata Szafarz¹, Grażyna Chłoń-Rzepa²

¹ Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: metabolizm, inhibitory PDE, mikrosomy, ADMET predictor

Wstęp

Dynamiczny rozwój narzędzi bioinformatycznych i obliczeniowych umożliwił opracowanie zaawansowanego oprogramowania wspomagającego analizę właściwości farmakokinetycznych nowych związków. Pakiety, takie jak ADMET Predictor 13 (Simulations Plus, Inc.), pozwalają na predykcję parametrów związanych z właściwościami fizykochemicznymi, transportem przez błony biologiczne, metabolizmem, czy toksycznością badanych substancji. W niniejszej pracy porównano parametry metaboliczne oszacowane z wykorzystaniem oprogramowania ADMET Predictor 13 z wynikami uzyskanymi w badaniach *in vitro* dla dwóch nowych inhibitorów fosfodiesteraz: związku GRAJ-568 – amidowej pochodnej kwasu nipekotynowego, będącej selektywnym inhibitorem PDE8A oraz związku GR-832 – pochodnej ksantyny, wykazującej silne działanie hamujące wobec izoform PDE1B, PDE3A i PDE4B. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do oceny trafności predykcji komputerowych oraz dyskusji nad użytecznością symulacji przeprowadzonych z wykorzystaniem tego typu programów w badaniach przedklinicznych.

Materiały i metody

W pierwszym etapie eksperymentu wyznaczono wartości parametrów kinetycznych Michaelisa–Menten (K_m i V_{max}) dla badanych związków z wykorzystaniem mikrosomów ludzkich i mysich. W tym celu inkubowano roztwory badanych substancji w zawiesinie mikrosomów w obecności NADPH. Stopień ubytku substratu monitorowano przy użyciu metody LC–MS/MS. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczono początkową szybkość reakcji, a następnie oszacowano wartości parametrów K_m i V_{max} poprzez dopasowanie danych do modelu Michaelisa–Menten z zastosowaniem regresji nieliniowej w programie GraphPad Prism 8. Fenotypowanie izoenzymów CYP przeprowadzono metodą inkubacji badanych związków w zawiesinach mikrosomalnych, w których aktywność poszczególnych izoenzymów została selektywnie zahamowana z użyciem odpowiednich inhibitorów. Zdolność badanych związków do hamowania aktywności wybranych izoenzymów CYP oceniono metodą inkubacji mieszaniny substratów markerowych wraz z szeregiem roztworów badanych substancji o wzrastających stężeniach. Dodatkowo wyznaczono stałą szybkości rozpadu (k), okres półtrwania ($t_{1/2}$) oraz mikrosomalny klirens wewnętrzny (CL_{int}). Predykcję komputerową przeprowadzono z wykorzystaniem programu ADMET Predictor 13, uwzględniając parametry związane z metabolizmem wątrobowym, w tym CL_{int} , wartości K_m i V_{max} , fenotypowanie izoenzymów CYP oraz potencjał hamowania najistotniejszych izoenzymów cytochromu P450.

Wyniki i wnioski

Porównano wartości CL_{int} dla związków GRAJ-568 i GR-832, wyznaczone z wykorzystaniem mikrosomów ludzkich i mysich na podstawie danych eksperymentalnych oraz oszacowane z zastosowaniem programu ADMET Predictor 13. W większości przypadków wartości uzyskane metodą predykcji komputerowej były zbliżone do wyników badań *in vitro*. Wyjątek stanowił parametr CL_{int} dla związku GRAJ-568 w mikrosomach ludzkich, dla którego stwierdzono istotną rozbieżność pomiędzy wartością empiryczną i symulowaną (203,37 vs. 1516,61 $\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$). Predykcja wartości parametru K_m dla związku GRAJ-568 wykazała dobrą zgodność z wynikami eksperymentalnymi, natomiast w przypadku związku GR-832 zaobserwowano znaczące rozbieżności pomiędzy wartościami przewidywanymi a wyznaczonymi doświadczalnie. Analiza *in silico* wskazała związek GRAJ-568 jako jednocześnie substrat i inhibitor izoenzymu CYP3A4, co zostało potwierdzone w badaniach *in vitro*. Model komputerowy przewidywał również, że związek ten jest substratem i inhibitorem CYP2D6, jednak zależności tej nie potwierdzono eksperymentalnie. Z kolei wyniki badań *in vitro* sugerowały możliwość hamowania aktywności CYP1A2 przez GRAJ-568, czego nie przewidziano na podstawie symulacji komputerowych. W przypadku związku GR-832 predykcja *in silico* prawidłowo wskazała CYP3A4 jako główny izoenzym odpowiedzialny za jego metabolizm oraz potencjalny cel działania hamującego, co zostało potwierdzone w badaniach eksperymentalnych. Uzyskane wyniki wskazują, że oprogramowanie do modelowania właściwości ADMET stanowi wartościowe narzędzie wspomagające przewidywanie metabolizmu nowych substancji farmakologicznie czynnych. Jednocześnie przeprowadzone analizy wykazały istotne ograniczenia modeli predykcyjnych, co wskazuje, że metody *in silico* nie mogą obecnie zastąpić badań *in vitro* na etapie przedklinicznym opracowywania nowych kandydatów na leki. Metody te należy zatem traktować jako narzędzie komplementarne, wspomagające proces oceny właściwości farmakokinetycznych badanych związków.

Zastosowanie metod obliczeniowych i spektroskopowych w analizie nowych pochodnych dimetylopirydyno-3-karboksyamidu

Czyżnikowska Żaneta¹, Płaczek Remigiusz¹, Kotynia Aleksandra¹,
Strzelecka Małgorzata², Świątek Piotr²

¹ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

² Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: pochodne dimetylopirydyno-3-karboksyamidu; modelowanie molekularne; metody spektroskopowe; MMP-13

Wstęp

Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 13 (MMP-13) należy do rodziny cynkozależnych endopeptydaz odpowiedzialnych za degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej [1,2]. Jej nadekspresję obserwuje się m.in. w przebiegu chorób zapalnych i nowotworowych, a szczególne znaczenie MMP-13 wykazano w progresji nowotworów, angiogenezie, inwazji komórek nowotworowych oraz tworzeniu przerzutów [1,2]. Z tego względu MMP-13 stanowi istotny cel molekularny w projektowaniu nowych inhibitorów [1–3]. W opracowywaniu kandydatów na leki ważne jest nie tylko określenie ich powinowactwa do celu biologicznego, lecz także ocena właściwości lekopodobnych, w tym parametrów ADMET. Metody obliczeniowe wspierają projektowanie i optymalizację struktur wiodących, analizę oddziaływań ligand–białko oraz ocenę profilu farmakokinetycznego, natomiast metody spektroskopowe umożliwiają eksperymentalną charakterystykę oddziaływań z białkami transportowymi osocza. Celem prezentowanych badań była analiza dwóch serii pochodnych dimetylopirydyno-3-karboksyamidu z wykorzystaniem metod obliczeniowych i spektroskopowych.

Materiały i Metody

Analizę właściwości elektronowych i parametrów reaktywności badanych pochodnych dimetylopirydyno-3-karboksyamidu przeprowadzono z wykorzystaniem metod DFT oraz ogólnodostępnych narzędzi predykcyjnych opartych na uczeniu maszynowym. Następnie oddziaływania ligand–białko oceniono metodą dokowania molekularnego i symulacji dynamiki molekularnej dla kompleksów z MMP-13 oraz MMP-8. Uzupełnieniem badań obliczeniowych była spektroskopowa analiza oddziaływań badanych związków z albuminą surowicy ludzkiej (HSA), istotna z punktu widzenia ich potencjalnego transportu w organizmie. Na podstawie pomiarów fluorescencyjnych wyznaczono parametry wygaszania fluorescencji, stałe wiązania oraz parametry termodynamiczne kompleksowania. Preferencyjne miejsce wiązania pochodnych w strukturze HSA określono z wykorzystaniem badań wypierania znaczników fluorescencyjnych.

Wyniki i wnioski

Analiza parametrów reaktywności wyznaczonych metodami DFT wykazała zróżnicowanie właściwości elektronowych badanych pochodnych, które może wpływać na ich zdolność do tworzenia oddziaływań z biomakrocząsteczkami oraz na stabilność kompleksów ligand–białko. Wstępna predykcja parametrów ADMET wskazuje na obiecujący profil lekopodobny związków oraz ich potencjalną zdolność do absorpcji i dystrybucji w organizmie, jednak wyniki te wymagają dalszego potwierdzenia eksperymentalnego. Badania dokowania molekularnego i symulacje dynamiki molekularnej wykazały, że analizowane pochodne tworzą stabilne kompleksy z MMP-13, oddziałując w obrębie kieszeni S1' enzymu. Obliczenia energii swobodnej wiązania metodą MM-PBSA potwierdziły większe powinowactwo badanych związków do MMP-13 niż do MMP-8, co wskazuje na ich przewidywaną selektywność. Badania spektroskopowe wykazały zdolność pochodnych do oddziaływania z albuminą surowicy ludzkiej. Analiza wygaszania fluorescencji wskazała na statyczny mechanizm tego procesu. Był on związany z tworzeniem kompleksów ligand–HSA, a wyznaczone parametry termodynamiczne potwierdziły spontaniczny charakter oddziaływania. Uzyskane wyniki pokazują, że połączenie metod obliczeniowych i spektroskopowych pozwala na wieloaspektową ocenę pochodnych dimetylopirydyno-3-karboksyamidu, obejmującą ich właściwości elektronowe, oddziaływania z celem molekularnym oraz potencjalny transport w organizmie.

Piśmiennictwo:

[1] S. Almutairi et al. *Molecules*, vol. 28(14): 5567, 2023. DOI: 10.3390/molecules28145567.

[2] S. Li et al. *Cancers*, 14(13): vol. 3263, 2022. DOI: 10.3390/cancers14133263.

[3] R. Płaczek et al. *Molecules*, vol. 30: 4662, 2025. DOI: 10.3390/molecules30244662.

Obliczenia wykonano z wykorzystaniem zasobów Wrocławskiego Centrum Sieciowo-Superkomputerowego (WCSS)

Molekularna charakterystyka niekowalencyjnych oddziaływań związków o potencjale farmaceutycznym z biomakrocząsteczkami

Aleksandra Marciniak¹, Aleksandra Kotynia¹, Edward Krzyżak¹, Dominika Szkatuła²
¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny,
 Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
² Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny,
 Katedra i Zakład Chemii Leków, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: metody spektroskopowe, modelowanie molekularne, DNA, białka osocza.

Wstęp

Analiza oddziaływań niekowalencyjnych małącząsteczkowych ligandów z biomakrocząsteczkami stanowi istotny element badań prowadzonych na etapie projektowania i oceny potencjalnych substancji leczniczych. Szczególne znaczenie mają interakcje z białkami osocza, które wpływają odpowiednio na mechanizm działania, biodostępność, transport i dystrybucję związków w organizmie. Wśród istotnych makromolekuł wart uwagi jest również kwas deoksyrybonukleonowy, który może być potencjalnym celem molekularnym dla wielu leków, w tym związków o działaniu przeciwnowotworowym. Celem pracy jest przedstawienie możliwości wykorzystania metod spektroskopowych oraz badań *in silico* do charakterystyki oddziaływań związków heterocyklicznych o potencjale farmaceutycznym z makromolekułami, na przykładzie pochodnych imidu kwasu fталowego.

Materialy i Metody

Przedmiot badań stanowiły pochodne imidu kwasu fталowego, wykazujące aktywność biologiczną i niską toksyczność. Wybrana do badań grupa związków charakteryzuje się szerokim spektrum działania. Opisywane w literaturze pochodne fталimidu wykazują właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, czy przeciwgrzybicze. Jako cel molekularny dla analizowanych związków wybrano cztery biomakrocząsteczki: DNA, ludzką albuminę, α_1 -kwaśną glikoproteinę oraz γ -globulinę [1-4].

Do analizy zastosowano szereg metod spektroskopowych: spektroskopię UV-Vis, dichroizmu kołowego oraz fluorescencyjną. Na podstawie zmian parametrów spektralnych wyznaczano m.in. stałe wiązania, liczbę miejsc wiążących, parametry termodynamiczne oraz oceniano wpływ ligandów na strukturę drugorzędową biomakrocząsteczek. Badania eksperymentalne uzupełniono analizą za pomocą technik modelowania molekularnego, co pozwoliło na identyfikację preferowanych miejsc wiązania, określenie energii oddziaływań oraz ich charakteru.

Wyniki i wnioski

Analiza z zastosowaniem metod spektroskopowych pokazała, że wszystkie badane ligandy tworzą stabilne kompleksy z wybranymi do badań makromolekułami. Proces wiązania pochodnych imidu kwasu fталowego z celami molekularnymi nie powodował odkształcenia struktury przestrzennej makrocząsteczek. Oceniono również wpływ podstawników na trwałość i stabilność powstających kompleksów. Metody *in silico* pozwoliły na określenie i zobrazowanie miejsca wiązania w cząsteczkach DNA i białek osocza. Udowodniono, że badane ligandy wiążą się z kwasem deoksyrybonukleinowym w sposób analogiczny do stosowanych leków z tej grupy związków: talidomidu, lenalidomidu i pomalidomidu, lokując się w małym rowku podójnej helisy.

Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką przydatność metod spektroskopowych wspomaganych badaniami *in silico* w analizie oddziaływań ligand-biomakrocząsteczka. Połączenie metod eksperymentalnych i obliczeniowych umożliwia uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących mechanizmu wiązania, stabilności kompleksów oraz potencjalnych właściwości farmakokinetycznych badanych związków, co czyni te techniki cennym narzędziem współczesnej chemii medycznej.

Piśmiennictwo:

- [1] A. Marciniak et al. *Molecules*, 29: 5422, 2024. DOI: 10.3390/molecules29225422
- [2] E. Krzyżak et al. *Life*, 13: 760, 2023. DOI: 10.3390/life13030760
- [3] A. Marciniak et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 23: 7003, 2022. DOI: 10.3390/ijms23137003
- [4] E. Krzyżak et al. *Molecules*, 25: 2934, 2020. DOI:10.3390/molecules25122934

Modelowanie molekularne przeprowadzono we Wrocławskim Centrum Sieciowo-Superkomputerowym (<http://www.wcss.wroc.pl>).

Fizykochemiczne metody oceny jakości postaci leku jako narzędzie badawcze w predykcji właściwości farmakokinetycznych produktów leczniczych

Witold Musiał

*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław*

Słowa kluczowe: jakość leku, metody fizykochemiczne oceny jakości

Jakości postaci leku jest kluczowym elementem jego skuteczności w warunkach klinicznych oraz bezpieczeństwa farmakoterapii. Wraz z rozwojem coraz bardziej zaawansowanych postaci leku i produktów leczniczych o złożonych właściwościach, wzrasta także potrzeba przewidywania właściwości farmakokinetycznych leku już na etapie rozwoju formulacji. Fizykochemiczne metody charakterystyki leku stają się obecnie ważnym narzędziem wspierającym badania i rozwój produktów leczniczych [1]. Wśród kluczowych parametrów fizykochemicznych wpływających na farmakokinetykę leku należy wymienić: rozmiar i rozkład wielkości cząstek, ich powierzchnię właściwą, cechy polimorfizmu oraz stan krystaliczny lub amorficzny substancji czynnej [2]. Nie można pomijać parametru zwilżalności i właściwości powierzchniowych, które wpływają m.in. na dostęp do rozpuszczalnika do molekuł substancji leczniczej. Wymienione wyżej czynniki warunkują zarówno samą rozpuszczalność jak i szybkość rozpuszczania, które z kolei w sporym stopniu wpływają na parametry farmakokinetyczne leku [3,4]. Wśród metod fizykochemicznych oceny jakości postaci leku należy wymienić takie jak: dyfrakcja rentgenowska (XRPD) w identyfikacji form polimorficznych, kalorymetria skaningowa (DSC) i analiza termogravimetryczna (TGA), spektroskopia w podczerwieni (FTIR) i spektroskopia Ramana, mikroskopia elektronowa (SEM) oraz analiza obrazu, pomiary wielkości cząstek i potencjału zeta, oraz badania kinetyki uwalniania substancji leczniczych, określane szerzej w literaturze fizykochemicznej jako testy rozpuszczania *in vitro*. Predykcja właściwości farmakokinetycznych obejmuje szereg złożonych analiz opartych m.in. na ocenie zależności pomiędzy parametrami rozpuszczania a biodostępnością, korelację wyników otrzymanych *in vitro* oraz *in vivo*, wykorzystanie parametrów fizykochemicznych do przewidywania wchłaniania substancji słabo rozpuszczalnych umieszczanych w klasach rozpuszczalności BCS II i IV [5]. Badania preformulacyjne poza aspektem poznawczym mają duże znaczenie dla ograniczenia kosztownych badań *in vivo*. Współczesne kierunki rozwoju wskazują na duże znaczenie połączenie metod analitycznych z modelowaniem farmakokinetycznym, wykorzystanie chemometrii i metod tzw. sztucznej inteligencji. Fizykochemiczna charakterystyka postaci leku stanowi obecnie istotny element predykcji właściwości farmakokinetycznych, a powiązanie fizykochemicznych metod analitycznych i modeli biofarmaceutycznych umożliwia racjonalny rozwój złożonych i innowacyjnych produktów leczniczych.

Bibliografia

- [1] Avdeef, A., & Testa, B. (2002). Physicochemical profiling in drug research: a brief survey of the state-of-the-art of experimental techniques. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59(10), 1681-1689.
- [2] Kaur, N., Thakur, P. S., Shete, G., Gangwal, R., Sangamwar, A. T., & Bansal, A. K. (2020). Understanding the oral absorption of irbesartan using biorelevant dissolution testing and PBPK modeling. *AAPS PharmSciTech*, 21(3), 102.
- [3] De Villiers, M. M., Terblanche, R. J., Liebenberg, W., Swanepoel, E., Dekker, T. G., & Song, M. (2005). Variable-temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 38(3), 435-441.
- [4] Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), 195727.
- [5] Jacob, S., & Nair, A. B. (2018). An updated overview with simple and practical approach for developing *in vitro*–*in vivo* correlation. *Drug Development Research*, 79(3), 97-110.

Sesja Tematyczna 7

Żywność i żywienie w ochronie zdrowia

Wpływ spożycia innowacyjnej żywności funkcjonalnej na wybrane parametry metaboliczne u osób z insulinoopornością.

Katarzyna Socha¹, Monika Grabia – Lis¹, Renata Markiewicz – Żukowska¹, Justyna Moskwa¹, Anna Puścion – Jakubik¹, Sylwia Naliwajko¹, Karolina Michalska¹, Karolina Orywał², Aleksandra Cierniak³, Michał Tomczyk⁴, Adam Krętowski³

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Bromatologii, ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok

² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Diagnostyki Biochemicznej, ul. M. C. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, ul. M. C. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok

⁴ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Biologii i Farmakologii, ul. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: żywność funkcjonalna, insulinooporność, parametry metaboliczne

Wstęp

Nieprawidłowe odżywianie, brak aktywności fizycznej, nadwaga, otyłość, insulinooporność i cukrzyca typu 2, których konsekwencją są choroby kardiometaboliczne są obecnie jednym z głównych problemów w ochronie zdrowia publicznego. Insulinooporność (IR) jest zaburzeniem homeostazy glukozy polegającym na zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia we krwi. Badania potwierdzają ogromne znaczenie żywienia w zapobieganiu i leczeniu IR [1,2]. Celem projektu było opracowanie innowacyjnej żywności funkcjonalnej dla osób z IR i zaburzeniami lipidowymi oraz ocena wpływu jej spożycia na wybrane parametry profilu metabolicznego.

Materiały i Metody

W ramach projektu opracowano trzy prototypy żywności funkcjonalnej (w postaci zupy, koktajlu i przekąski) oparte na składnikach pochodzenia roślinnego o niskim indeksie glikemicznym, zawierające kompleks substancji czynnych wykazujących potencjalnie korzystny wpływ na profil węglowodanowy oraz lipidowy: ekstrakt z morwy białej (standaryzowany na zawartość 1-DNJ, betaina bezwodna, ekstrakt z kwercetyny, ekstrakt z rutyny, cytrynian cynku. 6-tygodniową interwencję żywieniową przy pomocy opracowanych produktów przeprowadzono wśród 50 osób z IR i zaburzeniami lipidowymi bez wdrożonej farmakoterapii, zakwalifikowanych do badania przez lekarza diabetologa. Grupę porównawczą – obserwacyjną stanowiło 20 osób z tymi samymi schorzeniami, które nie otrzymywały testowanych produktów. Parametry biochemiczne we krwi osób badanych zostały oznaczone w laboratorium diagnostycznym. Analizę składu ciała wykonano metodą bioimpedancji elektrycznej.

Wyniki i wnioski

Wyniki badań laboratoryjnych wykazały istotną poprawę parametrów profilu węglowodanowego po zastosowaniu interwencji żywieniowej. Zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie stężenia glukozy we krwi z 100,79 mg/dl do 96,64 mg/dl ($p<0,001$), hemoglobiny glikowanej HbA1c z 5,39% do 5,23% ($p<0,05$) oraz stężenia insuliny z 8,98 μ U/ml do 7,50 μ U/ml ($p<0,05$). Wyniki te wskazują na poprawę kontroli glikemii oraz zwiększenie wrażliwości insulinowej.

W zakresie gospodarki lipidowej stwierdzono istotne obniżenie stężenia frakcji LDL z 151,67 mg/dl do 144,67 mg/dl ($p<0,001$). Zaobserwowano również zmniejszenie stężenia HDL z 56,92 mg/dl do 50,38 mg/dl ($p<0,001$).

Analiza składu ciała wykazała istotne zmniejszenie masy ciała z 92,30 kg do 90,79 kg ($p<0,05$) oraz redukcję zawartości tkanki tłuszczowej z 31,61 kg do 30,34 kg ($p<0,05$). Jednocześnie odnotowano zmniejszenie poziomu wisceralnej tkanki tłuszczowej z 130,17 cm² do 125,63 cm² ($p<0,05$) oraz obniżenie stopnia otyłości z 140,13 do 137,90 ($p<0,05$).

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowana interwencja żywieniowa może korzystnie wpływać zarówno na parametry metaboliczne związane z gospodarką węglowodanową, jak i lipidową oraz na wybrane parametry składu ciała związane z otyłością i tkanką tłuszczową.

Piśmiennictwo:

- [1] J. Godos et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* vol. 68,2 (2017): 138-148. doi:10.1080/09637486.2016.1221900
- [2] R.J.Widmer, et al. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine* vol. 128,3 (2015): 229-38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.014

Projekt finansowany z UE w ramach Krajowego Planu Odbudowy, grant ABM nr KPOD.07.07-IW.07-0164/24 (2024-2026)

Charakterystyka i ocena jakości zdrowotnej frakcji lipidowej roślinnych zamienników produktów mlecznych

Hanna Mojska, Edyta Jasińska – Melon, Bogumiła Krygier¹

¹ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy,
ul. Chocimska 24, 00-791, Warszawa

Słowa kluczowe: roślinne zamienniki produktów mlecznych, kwasy tłuszczowe, GC-MS, wskaźnik aterogenności

Wstęp W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny rozwój rynku roślinnych zamienników produktów zwierzęcych i wzrost zainteresowania konsumentów tego typu produktami. Dotyczy to przede wszystkim napojów roślinnych, które spożywane są nie tylko przez osoby stosujące dietę wegańską/vegetariańską. Konsumenty wybierają napoje roślinne m.in. ze względów zdrowotnych np. ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych, profilaktyka alergii na białka zwierzęce, ochronę środowiska czy dobrostan zwierząt. Roślinne zamienniki produktów mlecznych postrzegane są jako zdrowsze w porównaniu z żywnością pochodzenia zwierzęcego. Celem badań było oznaczenie zawartości tłuszczu i profilu kwasów tłuszczowych roślinnych zamienników produktów mlecznych dostępnych na polskim rynku, w kontekście ich wartości odżywczej wraz oceną jakości zdrowotnej tych produktów.

Materiały i Metody Materiał do badań stanowiło 59 próbek napojów roślinnych, w tym: owsiane (n=14), migdałowe (n=11), kokosowe (n=10), orzechowe (n=9); sojowe (n=8), ryżowe (n=7) oraz 33 próbki wegańskich zamienników serów podpuszczkowych (n=25), pleśniowych (n=4), mozzarella (n=3) i feta (n=1). Probki do badań zakupiono w latach 2024-2025 w sklepach stacjonarnych na terenie Warszawy oraz w sklepach internetowych. Jedną próbkę każdego produktu stanowiły 2 opakowania handlowe o tej samej nazwie i tego samego producenta, pochodzące z dwóch różnych partii produkcyjnych. Zawartość tłuszczu oznaczono metodą ekstrakcyjno-wagową a zawartość kwasów tłuszczowych metodą chromatografii gazowej z detekcją spektrometrią mas (GC-MS). Obliczono również wskaźniki odżywcze do oceny kwasów tłuszczowych, w tym m.in. stosunek kwasu linolowego (LA, 18:2 n-6) do kwasu α -linolenowego (ALA, 18:3 n-3) oraz wskaźniki aterogenności (IA) i trombogenności (IT) [1 - 3].

Wyniki i wnioski W napojach roślinnych średnia zawartość tłuszczu wahała się od 1,1 g/100g (napoje ryżowe) do 2,1 g/100g (napoje owsiane, sojowe, orzechowe). Należy podkreślić, że wszystkie napoje owsiane były wzbogacone w oleje roślinne, głównie olej rzepakowy. Zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA) wahała się w szerokim zakresie od 7,80% wt/wt do 93,75% wt/wt, w zależności od rodzaju produktu. W największej ilości występowały kwasy: palmitynowy (16:0) i stearynowy (18:0), z wyjątkiem napojów kokosowych, w których dominowały kwasy laurynowy (12:0) i mirystynowy (14:0). Zawartość jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) zmieniała się w szerokim zakresie, odpowiednio od 5,71 % wt/wt do 83,33% wt/wt oraz od 0,54% wt/wt do 63,36% wt/wt. W ponad 30 % napojów roślinnych stwierdzono obecność izomerów trans kwasów tłuszczowych (TFA), w zakresie od 0,01% wt/wt (napój owsiany, sojowy, kokosowy, ryżowy) do 0,10% wt/wt (napój migdałowy). W wegańskich zamiennikach serów zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA) zmieniała się w zakresie od 11,26 ÷ 91,05% wt/wt. Wśród SFA największą zawartość stanowiły kwasy: 10:0, 12:0, 14:0, 16:0 i 18:0. Zawartość MUFA i PUFA wahała się w zakresie, odpowiednio od 8,08% wt/wt do 61,23% wt/wt i od 0,77% wt/wt do 39,24% wt/wt. W ponad 20 % próbek wegańskich zamienników serów były obecne TFA (0,01-0,10% wt/wt). W badanych roślinnych zamiennikach produktów mlecznych stwierdzono znacząco uboższy profil kwasów tłuszczowych (kilkanaście) w porównaniu z mlekiem krowim (około pięćdziesiąt). We wszystkich napojach roślinnych oraz w wegańskich zamiennikach serów obserwowany był bardzo niekorzystny wysoki stosunek PUFA n-6/ PUFA n-3, w zakresie od 9,1 (napoje sojowe) do 3022:1 (napój migdałowy). W odniesieniu do wskaźnika aterogenności (IA) najniższą przeciętną wartość tego wskaźnika stwierdzono w przypadku napojów owsianych, migdałowych, orzechowych, sojowych i ryżowych (zakres: 0,09-0,15). W napojach kokosowych przeciętna wartość tego wskaźnika była kilkadziesiąt razy większa (11,43). W przypadku wegańskich zamienników serów wartość wskaźnika IA wahała się w zakresie od 0,12 do 17,09. Napoje roślinne mogą stanowić cenne uzupełnienie zróżnicowanej diety i odgrywać istotną rolę w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych osób dorosłych. Nie powinny jednak stanowić alternatywy dla mleka krowiego w żywieniu niemowląt, dzieci i młodzieży a także kobiet ciężarnych i karmiących piersią.

Piśmiennictwo:

- [1] Chen, J.; Liu, H. Nutritional Indices for Assessing Fatty Acids: A Mini-Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5695. <https://doi.org/10.3390/ijms21165695>
- [2] Koczka V, Marosvölgyi T, Szabó Z, Dergez T and Szabó É (2026) Fatty acid composition of ground-beef products and their plant-based meat substitutes available in Hungary. *Front. Nutr.* 13:1732327. doi: 10.3389/fnut.2026.1732327
- [3] Antunes, I., Bexiga, R., Pinto, C., Gonçalves, H., Roseiro, C., Bessa, R., Alves, S., & Quaresma, M. (2024). Lipid Profile of Plant-Based Milk Alternatives (PBMA) and Cow's Milk: A Comparison. *Journal of agricultural and food chemistry*, 72(32), 18110–18120. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c03091>

Wpływ rodzaju kondycjonowania na stan odżywienia pacjentów pediatrycznych po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych

Joanna Pieczyńska¹, Anna Przybylak², Monika Mielcarek-Siedziuk³

¹ *Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław*

² *Studenckie Koło Naukowe NUTRI-SFERA, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław*

³ *Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław*

Słowa kluczowe: HSCT, kondycjonowanie, stan odżywienia, pediatria

Wstęp: Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) stanowi podstawową metodę leczenia wielu chorób hematoonkologicznych oraz wybranych schorzeń hematologicznych i immunologicznych u dzieci [1]. Intensywne schematy kondycjonowania poprzedzające transplantację mogą prowadzić do zaburzeń metabolicznych, pogorszenia stanu odżywienia oraz zmian składu ciała, wpływających na przebieg leczenia i rokowanie [2]. Mimo rosnącej liczby badań dotyczących odległych następstw HSCT, wpływ poszczególnych rodzajów kondycjonowania na długoterminowy stan odżywienia dzieci pozostaje niewystarczająco poznany. Celem pracy była ocena zależności pomiędzy rodzajem zastosowanego kondycjonowania a stanem odżywienia pacjentów pediatrycznych po HSCT.

Materiał i metody: Badaniem objęto 509 pacjentów pediatrycznych poddanych HSCT w latach 1997–2024 w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej „Przyładek Nadziei” we Wrocławiu. Pacjentów podzielono według rodzaju zastosowanego kondycjonowania oraz czasu od transplantacji (1–5 lat i >5 lat). Oceniono parametry antropometryczne, skład ciała metodą BIA, realizację zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze na podstawie trzydniowego zapisu metodą bieżącego notowania oraz przeanalizowano zależności pomiędzy sposobem żywienia a parametrami stanu odżywienia. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 13.3.

Wyniki i wnioski: Największe różnice pomiędzy grupami obserwowano w okresie 1–5 lat po HSCT. Parametry składu ciała oceniane metodą BIA wykazały większą czułość w identyfikacji zmian stanu odżywienia niż wskaźnik BMI. Rodzaj kondycjonowania nie wpływał istotnie na realizację zapotrzebowania na większość analizowanych składników odżywczych, jednak sposób żywienia charakteryzował się dużą zmiennością indywidualną. Najwięcej zależności pomiędzy realizacją zapotrzebowania na energię i makroskładniki a parametrami antropometrycznymi stwierdzono u pacjentów poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu (MAC). Uzyskane wyniki wskazują, że kompleksowa ocena stanu odżywienia obejmująca analizę składu ciała oraz sposobu żywienia dostarcza bardziej wartościowych informacji niż ocena oparta wyłącznie na BMI i może stanowić użyteczne narzędzie monitorowania dzieci po HSCT.

Piśmiennictwo:

- [1] Wachowiak, J., Czyżewski, K., Drabko, K., Goździk, J., Kazanowska, B., Malinowska, I., ... & Styczyński, J. (2024). Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w 2024 roku—rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych. *Hematologia—Edukacja*, 4(1-2), 1-17.
- [2] Kvammen, J. A., Thomassen, R. A., Buechner, J., Sitsabesan, A., Bentsen, B. S., Bechensteen, A. G., & Henriksen, C. (2022). Impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on nutritional status and intake in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 75(5), 675-682.

Nutrikosmetyki jako źródło potencjalnego narażenia na arsen

Anna Puścion-Jakubik, Ewa Łapińska, Renata Markiewicz-Żukowska, Justyna Moskwa,
Katarzyna Socha

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Bromatologii, ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: suplementy diety, arsen, bezpieczeństwo, ICP-MS

Wstęp

Arsen (As) jest pierwiastkiem toksycznym, występującym w środowisku zarówno w formach organicznych, jak i nieorganicznych. Istotne znaczenie toksykologiczne mają nieorganiczne związki As, które wykazują działanie rakotwórcze dla człowieka. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) klasyfikuje As nieorganiczny jako substancję rakotwórczą dla człowieka. Długotrwałe narażenie na As, głównie przez zanieczyszczoną żywność i wodę pitną, może prowadzić do uszkodzenia skóry, jak również układu nerwowego, układu krążenia, może również zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów skóry, płuc czy pęcherza moczowego. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie suplementami diety, w tym nutrikosmetykami – stosowanymi w celu wspomagania kondycji włosów, skóry i paznokci. Produkty te klasyfikowane są jako żywność, chociaż ich postać farmaceutyczna zbliżona jest do postaci leków. Może to sprzyjać postrzeganiu suplementów diety przez pacjentów jako preparatów o kontrolowanej jakości i bezpieczeństwie, porównywalnymi z lekami, mimo odmiennych wymagań regulacyjnych. Ze względu na rozpowszechnienie stosowania tej kategorii, celem pracy była ocena zawartości As w wybranych preparatach, dostępnych w sprzedaży w aptekach. Niniejsza tematyka wpisuje się w aktualne potrzeby oceny jakości suplementów diety, szczególnie tych stosowanych przewlekłe, w celu uzupełnienia dużych niedoborów.

Materialy i Metody

Materiał do badań stanowiło 70 preparatów, zakupionych w aptekach stacjonarnych i internetowych. Preparaty wytypowano na podstawie analiz popularności produktów i powszechności ich sprzedaży. Baza objęła produkty o różnych postaciach farmaceutycznych, jak również o różnych składnikach. Po homogenizacji preparatów, próby poddano mineralizacji mikrofalowej w systemie zamkniętym. Oznaczenie zawartości As przeprowadzono metodą spektrometrii mas z plazmą sprzężoną indukcyjnie (ICP-MS), w trybie KED, umożliwiającym redukcję interferencji poliatomowych. Do oceny bezpieczeństwa przyjmowania suplementów diety wykorzystano następujące wskaźniki: Szacunkowe dzienne spożycie (EDI), Szacunkowe tygodniowe spożycie (EWI), Docelowy współczynnik zagrożenia (THQ), Ryzyko rakotwórcze (CR), Dolna granica przedziału ufności dawki referencyjnej (BMDL). Analizę statystyczną wykonano z wykorzystaniem programu Statistica 13.3 StatSoft. Ocenę rezultatów prowadzono z uwzględnieniem potencjalnego narażenia konsumentów, wynikającego z zalecanego przez producentów sposobu dawkowania analizowanych preparatów.

Wyniki i wnioski

Obecność As stwierdzono w 59% analizowanych nutrikosmetyków. Mediana zawartości As wynosiła 1,832 µg/kg, podczas gdy najwyższe odnotowane stężenie to 47,293 µg/kg. Postać farmaceutyczna nie wpływała istotnie na zawartość As. Wykazano, że suplementy diety niezawierające witaminy C charakteryzowały się istotnie wyższą medianą zawartości As. Uzyskane wyniki wskazują, że obecność As w nutrikosmetykach może być związana nie tylko z postacią farmaceutyczną produktu, ale także z rodzajem zastosowanych surowców. Oceniono, że wartości wszystkich wskaźników narażenia były w zakresie dopuszczalnych norm, co wskazuje na bezpieczeństwo przewlekłego stosowania preparatów. Jednak, ze względu na powszechność występowania zanieczyszczenia As, koniecznym jest monitorowanie jakości surowców i gotowych produktów. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają potrzebę dalszych badań nad zawartością pierwiastków toksycznych w suplementach diety, zwłaszcza w kontekście ich rosnącej popularności oraz przewlekłego stosowania przez pacjentów.

Piśmiennictwo:

- [1] European Food Safety Authority. *Scientific Opinion on Arsenic in Food*, EFSA Journal. vol. 7(10): 1351, 2009.
- [2] International Agency for Research on Cancer. *Arsenic, Metal, Fibres, and Dusts*, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. vol. 100C. Lyon: IARC, 2012.

Interakcje urolityn z lekami stosowanymi klinicznie w nowotworach prostaty

Iwona J. Stanisławska¹, Weronika Skowrońska², Anna K. Kiss²

¹ Zakład Toksykologii i Bromtologii, (Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej, (Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe: nowotwory prostaty, urolityny, interakcje

Wstęp

Nowotwory prostaty charakteryzują się najwyższą zapadalnością i są drugą, po nowotworach płuc, przyczyną zgonów onkologicznych u mężczyzn w Polsce [1]. Stwierdzono, że pacjenci onkologiczni stanowią grupę stosującą terapie komplementarne, również w formie suplementów diety [2,3]. Elagotanoidy owocu granatu i ich postbiotyczne metabolity, urolityny, wykazują działanie wobec nowotworów prostaty w modelach komórkowych *in vitro* oraz badaniach klinicznych [4,5]. Niestety jest bardzo niewiele informacji dotyczących działania takich preparatów w grupie chorych podlegających aktywnej farmakoterapii nowotworu prostaty [5]. Celem pracy było określenie typu interakcji pomiędzy urolitynami A, B i C oraz lekami stosowanymi w systemowej terapii nowotworów prostaty, bikalutamidem i docetaksem w hormonozależnych i - niezależnych komórkach nowotworowych.

Materiały i Metody

Komórki hormonozależne LNCaP i hormononiezależne DU-145 inkubowano z badanymi związkami przez 24-72 h, po czym określono proliferację komórek na podstawie fluorescencji kompleksów DNA-Hoechst 33258 w lizatach komórkowych. Następnie inkubowano komórki z kombinacjami urolityn (U) i leków (L) z rosnącym udziałem urolityn w proporcjach: 1/3 IC₅₀U/ IC₅₀L, IC₅₀U/ IC₅₀L, IC₅₀U/ 1/3 IC₅₀L. Efekty działania kombinacji oceniono metodą izobologramu wg Tallarida [6].

Wyniki i wnioski

Wyznaczono wartości IC₅₀ (95% CI) działania antyproliferacyjnego po 72 h inkubacji dla komórek LNCaP: 32,29 μM (24.83-42.15), 68,41 μM (38.28-130.3), 83,65 μM (62.83-110.5) oraz 23,2 μM (14.76-35.21) i 2,55 nM (2.373 to 2.746) oraz dla komórek DU-145: 57,63 μM (38.10- 95.07), 32,74 μM (20.26-51.96), 36,25 μM (24.77 - 52.18) oraz 41,19 μM (29.06-57.28) i 5,46 nM (4.304- 6.875) dla odpowiednio urolityny A, B, C oraz bikalutamidu i docetakselu.

Tabela 2 Podsumowanie interakcji bikalutamidu i docetakselu z badanymi urolitynami.

	bikalutamid						docetaksel					
	LNCaP			DU-145			LNCaP			DU-145		
mieszanina	1/3U/L	U/L	U/1/3L	1/3U/L	U/L	U/1/3L	1/3U/L	U/L	U/1/3L	1/3U/L	U/L	U/1/3L
urolitynaA	An	S	S	An	An/Ad	Ad	An	An	An	S	Ad	An
urolitynaB	Ad	Ad	Ad	An	Ad	An	An	An	An	S	Ad	An
urolitynaC	Ad	Ad	Ad	An	Ad	Ad/S	An	An	An/Ad	S	Ad	Ad/An

An – antagonizm, Ad – addytywizm, S – synergizm

Działanie mieszanin wykazywało zmienność zależną przede wszystkim od typu molekularnego komórek nowotworu prostaty oraz rodzaju zastosowanego leku. W mniejszym stopniu obserwowano zależność od wzajemnej proporcji urolityn i leku – szczególnie wyraźnie dla kombinacji z docetaksem dla komórek DU-145. Ponadto demonstrują, że te interakcje mogą wiązać się zarówno z potencjalnym z poprawą jak i ograniczeniem skuteczności klinicznie stosowanych leków. Uzyskane wyniki z wykorzystaniem modeli komórkowych *in vitro* sugerują, że zagadnienie interakcji leków z urolitynami wymaga dalszych badań.

Badania finansowano z grantu NCN 2017/27/N/NZ7/00459.

Piśmiennictwo:

- [1] J.A. Didkowska et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2023 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; Warszawa, 2025.
- [2] K.M. Gschwendtner et al. *Der Urologe*, vol: 53(11):1600-9, 2014. DOI:10.1007/s00120-014-3613-2
- [3] H. Boon et al. *Urology*, vol: 62(5):849-53, 2003. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00668-x
- [4] J.P. Piwowarski et al. *Ann N Y Acad Sci*, vol: 1508(1): 54-77, 2022. DOI: 10.1111/nyas.14701
- [5] D. Jarrard D et al. *Prostate*, vol: 81(1):41-9, 2021. DOI: [10.1002/pros.24076](https://doi.org/10.1002/pros.24076)
- [6] R.J.Tallarida. *J Pharmacol Exp Ther*, vol: 319: 1-7, 2006. DOI: 10.1124/jpet.106.104117

Od składu chemicznego do bioaktywności - jak właściwości olejów i ich frakcji z nasion granatu, czarnej porzeczki i opuncji figowej determinują ich potencjał biologiczny

Magdalena Grajzer¹, Benita Wiatrak², Łukasz Marczak³, Wojciech Grzebieluch⁴, Anna Prescha¹

¹*Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław*

²*Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław*

³*Pracownia Spektrometrii Mas, Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań*

⁴*Katedra Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław*

Słowa kluczowe: olej z nasion, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, apoptoza, wielolekowa oporność

Wstęp

Oleje tłoczone na zimno z nasion owoców są cennym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz związków bioaktywnych, jednak zależności między ich składem chemicznym, podatnością na utlenianie i aktywnością biologiczną pozostają niewystarczająco poznane. Celem pracy była ocena składu chemicznego i stabilności oksydacyjnej olejów z nasion granatu (PG), czarnej porzeczki (BC) i opuncji figowej (PP) oraz określenie aktywności biologicznej tych olejów i wyizolowanych z nich frakcji bioaktywnych.

Materialy i metody

Oznaczono skład kwasów tłuszczowych oraz zawartość związków fenolowych, tokoferoli i karotenoidów w tłoczonych na zimno olejach: PG, BC i PP. Stabilność oksydacyjną olejów oceniono metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Aktywność biologiczną olejów i ich frakcji badano z użyciem linii komórek raka jelita grubego (LoVo i odpornej na doksorubicynę linii LoVo/Dx) oraz komórek prawidłowych (CCD 841 CoTr), analizując żywotność komórek, indukcję apoptozy, generację reaktywnych form tlenu (ROS) oraz akumulację rodaminy 123. Do integracji wyników chemicznych i biologicznych zastosowano wielokryterialną analizę decyzyjną (MCDA).

Wyniki i wnioski

PG charakteryzował się najwyższą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) oraz najniższym stosunkiem lipofilowych przeciwutleniaczy do PUFA, natomiast BC zawierał najwięcej tokoferoli i karotenoidów i wykazywał najwyższą stabilność oksydacyjną w wyższych temperaturach. Największą stabilnością w 100°C cechował się PP. Spośród badanych olejów najsilniejsze działanie prooksydacyjne i proapoptotyczne wobec komórek rakowych wykazywał PG. Szczególnie wysoką aktywność biologiczną wykazywały frakcje fenolowe PG i BC oraz frakcje tokoferolowo-karotenoidowe. Ponadto część badanych olejów i frakcji zwiększała retencję rodaminy 123 w komórkach LoVo/Dx, wskazując na potencjalny wpływ na mechanizmy wielolekowej oporności. Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność biologiczna badanych olejów jest determinowana przede wszystkim przez skład kwasów tłuszczowych i ich podatność na utlenianie, natomiast obecność związków niezmydlających moduluje siłę i selektywność odpowiedzi komórkowej. Analiza MCDA wykazała, że najkorzystniejszy profil biologiczny osiągały układy łączące kontrolowaną reaktywność oksydacyjną z wysoką selektywnością wobec komórek nowotworowych, a do układów o najwyższym łącznym potencjale biologicznym zaklasyfikowano frakcje fenolowe oraz tokoferolowo-karotenoidowe PG i BC.

Wartość odżywcza i profil kwasów tłuszczowych mleka matki karmiącej piersią bliźnięta różnej płci

Edyta Jasińska-Melon, Hanna Mojska

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy,
ul. Chocimska 24, 00-791, Warszawa

Słowa kluczowe: mleko kobiece, wartość odżywcza, karmienie piersią bliźniąt różnej płci

Wstęp Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca wyłączne karmienie piersią do 6 miesiąca życia dziecka oraz utrzymanie karmienia piersią do końca 2 roku życia lub dłużej (tak długo, jak będzie to pożądane przez matkę i dziecko), przy stopniowym wprowadzaniu odpowiednich grup pokarmów uzupełniających w drugim półroczu życia dziecka. Karmienie piersią jest najlepszym sposobem żywienia noworodków i niemowląt, ponieważ mleko matki zawiera wszystkie niezbędne składniki odżywcze, przez co w pełni zaspokaja zapotrzebowanie dziecka na danym etapie rozwoju, zapewniając mu prawidłowy wzrost i rozwój. Na skład mleka kobiecego ma wpływ wiele czynników zarówno fizjologicznych, jak i związanych ze stylem życia, w tym m.in. sposób żywienia i stan odżywienia kobiety przed i w trakcie ciąży oraz w okresie karmienia piersią, wiek kobiet karmiących, liczba porodów, długość trwania ciąży, odstęp czasu pomiędzy ciążami, sposób zakończenia ciąży, okres laktacji, godzina karmienia w ciągu dnia, infekcje i choroby metaboliczne, stosowanie określonych leków czy stan psychiczny matki. Cześć badań sugeruje, że zawartość makroskładników mleka ludzkiego może być dostosowana do płci potomstwa, jednak zakres tego wpływu nie jest do końca poznany [1]. Ponadto w dostępnych pracach z tego zakresu badaniami objęto matki, które urodziły jedno dziecko. W dalszym ciągu nie wiadomo jak ciąża mnoga wpływa na zawartość makroskładników mleka kobiecego. Celem badań było oznaczenie zawartości makroskładników i kwasów tłuszczowych w mleku matki karmiącej piersią bliźnięta różnej płci.

Materiały i Metody Materiał do badań stanowiło 10 całodziennych próbek mleka kobiecego pobranych przez 10 kolejnych dni karmienia piersią od matki bliźniąt różnej płci w 3 miesiącu laktacji. Oznaczenie zawartości składników odżywczych (tłuszcz, białko całkowite, białko odżywcze, węglowodany), suchej masy oraz pomiar wartości energetycznej w próbkach mleka kobiecego przeprowadzono przy użyciu MIRIS human milk analyser (HMA MIRIS, Uppsala, Szwecja). Tłuszcz z 1 ml próbki mleka ekstrahowano metodą *Folcha i wsp.* Zawartość kwasów tłuszczowych w tłuszczu wyekstrahowanym z próbek mleka kobiecego oznaczono metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS) przy użyciu chromatografu gazowego 7890A z detektorem 5975C Inert MSD.

Wyniki i wnioski Stwierdzono znaczące wahania w zawartości poszczególnych makroskładników w mleku kobiecym pomiędzy poszczególnymi dniami: tłuszcz 3,1-6,4 g/100 mL; białko całkowite 2,0-5,5 g/100 mL; białko prawdziwe 1,6-4,4 g/100 mL; węglowodany 1,6-5,6 g/100 mL, sucha masa 9,4-16,2 g/100 mL. Wartość energetyczna wynosiła przeciętnie 84 kcal/100 mL (zakres: 54-95 kcal/100 mL). Zawartość kwasów tłuszczowych nasyconych (SFA), jednonienasyconych (MUFA) i wielonienasyconych (PUFA) wahała się w zakresach: SFA 40,50-45,24% wt/wt, MUFA 36,23-42,75% wt/wt, PUFA 9,74-11,06% wt/wt. Spośród SFA w największej ilości występowały kwasy: mirystynowy (C14:0), palmitynowy (C16:0) i stearynowy (C18:0). Wśród MUFA dominował kwas oleinowy (C18:1 *cis*). Spośród PUFA w największej ilości występował kwas linolowy (C18:2 n-6, LA), którego zawartość była kilkanaście razy większa niż kwasu alfa-linolenowego (C18:3 n-3, ALA) (6,71-8,30% wt/wt vs. 0,40-0,68% wt/wt). Stosunek LA do ALA wynosił przeciętnie jak ok. 13:1. We wszystkich próbkach mleka kobiecego oznaczono TFA (zakres: 0,58-1,13% wt/wt). W największej ilości występowały izomery trans 18:1 n-7/n-9 stanowiąc od 45% do 69% wszystkich zidentyfikowanych TFA, a w następnej kolejności izomery trans kwasu palmitooleinowego (C16:1). Identyfikowane były również izomery trans kwasu linolowego C18:2 tt, C18:2 ct i C18:2 tc. Mleko matki to biologicznie żywy „złoty standard” i najlepiej dostosowany pokarm mający zabezpieczyć potrzeby żywieniowe i energetyczne dziecka w początkowym okresie jego życia. Dokonano porównania składu mleka matki bliźniąt z mlekiem matki jednego dziecka i stwierdzono różnice w zawartości makroskładników. Znajomość składu mleka kobiecego jest ważnym wskaźnikiem w opracowywaniu zaleceń dla matek karmiących piersią. Należałoby rozważyć opracowanie spersonalizowanych zaleceń oraz strategii opieki nad matkami bliźniąt w okresie laktacji.

Badania wykonano w ramach projektu 1/FŻMŁ/2023, streszczenie przygotowano w ramach zadania S.1.FŻ.2.26 (opiekun naukowy projektu oraz kierownik zadania: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Hanna Mojska)

Piśmiennictwo:

- [1] Lithoxopoulou, M.; Karastogiannidou, C.; Karagkiozi, A.; Zafeiriadou, I.E.; Pilati, E.; Diamanti, E.; Kalogiannis, S.; Vass-ilopoulou, E. From Mother-Fetus Dyad to Mother-Milk-Infant Triad: Sex Differences in Macronutrient Composition of Breast Milk. *Nutrients* 2025, 17(9), 1422. doi: 10.3390/nu17091422. PMID: 40362731.

Wpływ spożycia mielonej łuski gryki na stan skóry pacjentów z łuszczycą zwyczajną (*Psoriasis vulgaris*) – badania pilotażowe

Renata Markiewicz-Żukowska¹, Bogumiła Redlarska², Marek Niczyporuk³, Katarzyna Socha¹,
Marta Wacewicz-Muczyńska²

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Bromatologii, ul. Mickiewicza 2D,
15-222 Białystok

² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Kosmetologii Specjalistycznej,
ul. Akademicka 3, 15-267 Białystok,

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Medycyny Estetycznej,
ul. Akademicka 3, 15-267 Białystok

Słowa kluczowe: łuszczycą, łuska gryki, nawilżenie skóry, żywność funkcjonalna

Wstęp

Łuszczycą zwyczajną (*Psoriasis vulgaris*) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry o podłożu immunologicznym, dotyczącą około 2-3% populacji. Ze względu na wieloczynnikową patogenezę, nawrotowy przebieg choroby i ograniczone możliwości leczenia przyczynowego poszukuje się nowych metod wspomagających terapię, w tym interwencji żywieniowych ukierunkowanych na modulację stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Łuska gryki, będąca produktem ubocznym przetwórstwa gryki, stanowi cenne źródło błonnika pokarmowego oraz związków bioaktywnych, zwłaszcza polifenoli o potencjalnym działaniu antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym. Celem badania była ocena wpływu spożycia mielonej łuski gryki na stan skóry pacjentów z łuszczycą zwyczajną, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia nawilżenia naskórka.

Materialy i Metody

Do badania włączono 28 pacjentów z łuszczycą plackowatą (PSO; średni wiek 42 lata; 18 kobiet, 10 mężczyzn) oraz 34 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną (HC; średni wiek 37 lat; 25 kobiet, 14 mężczyzn). Pacjenci z łuszczycą zostali poddani interwencji żywieniowej polegającej na codziennym spożywaniu 10 g mielonej łuski gryki. Stopień nawilżenia warstwy rogowej naskórka skóry oceniano z użyciem aparatu Corneometer® CM 825 (Courage+Khazaka) w standaryzowanych warunkach środowiskowych (20–22°C; wilgotność 40–60%). U pacjentów z łuszczycą pomiary wykonywano w odcinku łędźwiowym w obrębie skóry niezmienionej chorobowo (PSO-UA) i w obszarach zmian łuszczycowych (PSO-PL) przed rozpoczęciem interwencji (T0) oraz po 3 miesiącach (T1) i 6 miesiącach (T2) trwania interwencji. W grupie kontrolnej pomiar wykonano jednorazowo w punkcie wyjściowym. Dodatkowo przeprowadzono ocenę subiektywną pacjentów dotyczącą wpływu interwencji na stan skóry i przebieg choroby. Badanie pilotażowe przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (APK.002.365.2023).

Wyniki i wnioski

Nie wykazano istotnych zmian nawilżenia skóry niezmienionej chorobowo u pacjentów z łuszczycą w kolejnych punktach czasowych ani różnic w porównaniu z grupą kontrolną. W obrębie skóry zmienionej chorobowo zaobserwowano natomiast poprawę nawilżenia po włączeniu do diety mielonej łuski gryki, co sugeruje korzystny wpływ interwencji na stan zmian łuszczycowych. Wyniki oceny subiektywnej potwierdziły dobrą akceptację interwencji i jej potencjalny efekt kliniczny: 80% pacjentów zadeklarowało poprawę stanu skóry, 65% wskazało na redukcję zmian skórnych, szybsze gojenie i łagodniejszy przebieg choroby, a 75% wyraziło chęć kontynuowania spożycia łuski gryki. Nie odnotowano działań niepożądanych. Uzyskane wyniki sugerują, że mielona łuska gryki może stanowić obiecujący składnik żywności funkcjonalnej wspomagający postępowanie dietetyczne u pacjentów z łuszczycą. Ze względu na pilotażowy charakter badania i trwającą obserwację uczestników konieczne są dalsze badania w większych grupach pacjentów w celu potwierdzenia skuteczności tej interwencji.

Piśmiennictwo

- [1] Skayem C. et al. *Acta Derm. Venereol.*, vol. 105: adv42945, 2025. DOI: 10.2340/actadv.v105.42945
- [2] Musumeci M.L. et al. *Dermatol. Ther.*, vol. 35: e15685, 2022. DOI: 10.1111/dth.15685
- [3] Orsmond A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22: 10841, 2021. DOI: 10.3390/ijms221910841
- [4] Zhang Z. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24: 16310, 2023. DOI: 10.3390/ijms242216310
- [5] Włoch A. et al. *J. Membr. Biol.*, vol. 249: 155–170, 2016. DOI: 10.1007/s00232-015-9857-y
- [6] Huda M.N. et al. *Food Chem.*, vol. 335: 127653, 2021. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127653
- [7] Atambayeva Z. et al. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, vol. 74: 293–312, 2024. DOI: 10.31883/pjfn/191859.
- [8] Salejda A.M. et al. *Foods*, vol. 11: 674, 2022. DOI: 10.3390/foods11050674

Sesja Tematyczna 8

Forum Młodych

Wpływ pulsacyjnego pola elektrycznego (PEF) na profil fitochemiczny *Iris domestica* (L.) Goldblatt & Mabb

Kajetan Grzelka¹, Joanna Jaśpińska², Adam Matkowski^{1,2}, Sylwester Ślusarczyk¹

¹ Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Ogród Botaniczny Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, al. Jana Kochanowskiego 10, 51-610 Wrocław

Słowa kluczowe: elektroporacja, fitochemia, chromatografia, spektrometria

Wstęp

I. domestica (pol. lilia lamparcia/belamkanda chińska) jest rośliną farmakopealną, z monografią w Farmakopei Europejskiej. Jest to gatunek zawierający w częściach podziemnych bogate spektrum związków aktywnych. Są to m. in. antocyjany, ksantony, a także najważniejsze izoflawony takie jak tektorydyna, irygenina i irydyna. [1], [2]. Wykazują one wiele właściwości leczniczych, jednak na szczególną uwagę zasługuje ich potencjał użycia w łagodzeniu objawów menopauzy. Z racji na podobieństwo strukturalne do estrogenów, niektóre związki wytwarzane przez roślinę nazywa się tzw. fitoestrogenami [3], [4], [5]. Z użyciem pulsacyjnego pola elektrycznego (PEF) chcieliśmy wpłynąć na profil fitochemiczny roślin z tego gatunku oraz sprawdzić jak zawartość związków zmienia się po 3 tygodniach od dostarczenia impulsów. PEF jest szeroko stosowaną techniką m. in. w przemyśle spożywczym [6], jednak potencjał jej użycia w przemyśle farmaceutycznym w tzw. elektrostymulacji roślin leczniczych wymaga dokładniejszego zbadania.

Materialy i Metody

Organy podziemne *I. domestica* poddawano działaniu PEF przy stałych wartościach siły pola elektrycznego (E), długości impulsów (t) oraz częstotliwości (f). Pomiędzy doświadczeniami zmieniano jedynie liczbę (N) dostarczonych impulsów. Rośliny następnie zwrócono do systemów hydroponicznych by kontynuowały wzrost. Po 3 tygodniach od elektroporacji rośliny wysuszono w 35 st. C, następnie oddzielano kłącza i korzenie, ważono je i poddawano konwencjonalnej ekstrakcji metanolem wspomaganą ultradźwiękami. Uzyskane ekstrakty rozpuszczano w 80% metanolu klasy HPLC i zagęszczano do końcowej objętości 1 mL. Analizę HPLC-MS przeprowadzono z wykorzystaniem aparatu UHPLC-HR-MS (Dionex UltiMate 3000RS, Thermo Scientific) sprzężonego z wysokorozdzielczym spektrometrem mas typu kwadrupol–czas przelotu (HR/Q-TOF/MS, Compact, Bruker Daltonik GmbH). Rozdział chromatograficzny prowadzono na kolumnie fazy odwróconej Kinetex C18. Fazę ruchomą stanowiły: eluent A (0,1% kwas mrówkowy w wodzie Milli-Q, v/v) oraz eluent B (0,1% kwas mrówkowy w acetonitrylu, v/v), przy przepływie 0,3 mL/min. Stężenia głównych związków obliczano na podstawie uzyskanych widm z wykorzystaniem krzywych kalibracyjnych dla najważniejszych substancji, a następnie porównywano za pomocą testów statystycznych.

Wyniki i wnioski

Ilość dostarczonych impulsów miała statystycznie istotne przełożenie na zawartość związków w roślinach. W przypadku resweratrolu, irysflorentyny, tektorygeniny oraz irygeniny efekt elektrostymulacji był najlepiej widoczny – niemal w każdej z grup uzyskano jego stężenie wyższe niż w próbie kontrolnej. Można więc przypuszczać, że zastosowanie PEF o dobranym przez natężeniu prowadzi do elektrostymulacji. Musi to jednak zostać jeszcze potwierdzone przez analizę ekspresji genów, żeby zweryfikować wpływ PEF na szlaki metaboliczne. Największą różnicę stężeń zaobserwowano dla irystektorygeniny, gdzie w grupie elektroporowanej jednokrotnie zmierzono ponad trzykrotnie większe stężenie związku niż w grupie kontrolnej. Efekt elektrostymulacji zatem zależeć może od natężenia całego procesu, jednak nie oznacza to jednoznacznie że wraz z większą ilością impulsów rośnie zawartość związków.

Piśmiennictwo:

- [1] D. Woźniak and A. Matkowski, *Fitoterapia*, vol. 107, pp. 1–14, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.fitote.2015.08.015.
- [2] Y. Y. Zhang et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 56, no. 2, pp. 304–314, 2011, doi: 10.1016/j.jpba.2011.05.040.
- [3] R. Xin et al. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, vol. 12, no. 6, Art. no. 6, Nov. 2015, doi: 10.4314/ajtcam.v12i6.6.
- [4] W. De-Eknamkul et al. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 29, no. 6, pp. 784–794, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.jmgm.2011.01.001.
- [5] Q. Liu et al. *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, p. 6085, Oct. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-26361-1.
- [6] D. Aguilar-Machado et al. in *Pulsed Electric Fields Technology for the Food Industry: Fundamentals and Applications*, J. Raso et al. Springer International Publishing, 2022, pp. 439–466. doi: 10.1007/978-3-030-70586-2_15.

Opracowanie i charakterystyka fizykochemiczna płynnej formulacji przeciwdrobnoustrojowej zawierającej terpeny pochodzenia roślinnego i kokamidopropylobetainę

Aleksandra A. Woytoń¹, Monika Gasztych², Agnieszka Kostrzębska², Adam Junka¹

¹ Zakład Technologii Translacyjnych,

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki,

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, terpeny, surfaktanty, alternatywne terapie leczenia ran

Wstęp:

Ze względu na rosnącą oporność mikroorganizmów na antybiotyki, terpeny pochodzenia roślinnego (PDT – plant-derived terpenes) zawarte w olejkach eterycznych stanowią obiecującą alternatywę w leczeniu infekcji bakteryjnych związanych z biofilmem, występujących w przewlekłych ranach lub w jamie ustnej [1]. Połączenie PDT z odpowiednimi środkami powierzchniowo czynnymi może zwiększyć ich dystrybucję w miejscu infekcji, przy jednoczesnym zachowaniu niskiej cytotoksyczności wobec tkanek pacjenta. Takie podejście może wspierać rozwój bezpiecznych i skutecznych alternatywnych terapii miejscowych, zdolnych do bardziej równomiernego pokrywania zakażonych tkanek i lepszego oddziaływania na struktury biofilmu. Celem badań jest opracowanie formulacji płynnej o aktywności przeciwdrobnoustrojowej oraz określenie jej parametrów fizykochemicznych.

Materiały i Metody:

Właściwości przeciwdrobnoustrojowe PDT, w stężeniach 1%, 2%, z tymiarkowego olejku eterycznego w połączeniu ze środkiem powierzchniowo czynnym kokamidopropylobetainą (CAPB) (w stężeniach 0,1%, 0,35% lub 0,7%) analizowano za pomocą zmodyfikowanej metody dyfuzyjnej z krążkami (MDDM – modified disc diffusion method) w połączeniu z ilościową analizą obrazu przy użyciu oprogramowania ImageJ®. Jako modelowy mikroorganizm wykorzystano *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Charakterystykę przygotowanych formulacji przeprowadzono z wykorzystaniem metody dynamicznego rozpraszania światła (DLS) do oznaczenia wielkości cząstek i wskaźnika polidispersyjności, a także wykonano pomiary lepkości i kąta zwilżania metodą kropli osiadłej.

Wyniki i wnioski:

Stężenia CAPB wynoszące 0,1%, 0,35% i 0,7% wykazywały właściwości przeciwbakteryjne. Zastosowanie 0,7% CAPB w połączeniu z 2% PDT spowodowało powstanie strefy hamowania wzrostu mikroorganizmów o około 100% większej niż ta uzyskana w wyniku zastosowania samego 2% PDT. Przeprowadzona charakterystyka fizykochemiczna wykazała istotny wpływ kokamidopropylobetainy na właściwości opracowanych formulacji. Dodatek 0,7% kokamidopropylobetainy do formulacji zawierającej olejek tymiarkowy obniżył kąt zwilżania do $21,16 \pm 3,60^\circ$, podczas gdy formulacja pozbawiona CAPB osiągnęła wartość $26,10 \pm 2,44^\circ$, a roztwór samej CAPB $36,71 \pm 2,31^\circ$. Wszystkie formulacje zawierające olejek tymiarkowy wykazywały niższe wartości kąta zwilżania niż woda ($46,64 \pm 0,90^\circ$), co wskazuje na poprawę ich właściwości zwilżających. Analiza DLS wykazała, że dodatek CAPB zmieniał charakter układu koloidalnego, prowadząc do wzrostu średniej wielkości cząstek z 935 ± 157 nm (olejek tymiarkowy) do 1605 ± 210 nm (olejek + CAPB), przy jednoczesnym utrzymaniu wysokiej polidispersyjności ($PDI = 1,00$). Kokamidopropylobetaina istotnie wpływa na właściwości fizykochemiczne opracowanej formulacji, poprawiając jej zdolność do zwilżania powierzchni, co może sprzyjać lepszej rozprawie preparatu w miejscu aplikacji. Jednocześnie zastosowane stężenie CAPB okazało się niewystarczające do uzyskania jednorodnego i stabilnego układu koloidalnego, o czym świadczy wzrost średniej wielkości cząstek oraz wysoka polidispersyjność. Uzyskane wyniki wskazują, że dalsza optymalizacja stężenia surfaktantu może umożliwić opracowanie stabilnej formulacji o korzystnych właściwościach aplikacyjnych i potencjalnym zastosowaniu jako preparat przeciwdrobnoustrojowy w terapii leczenia ran trudnogojących się.

Piśmiennictwo:

- [1] D.C. Nuță et al. Contribution of Essential Oils to the Fight against Microbial Biofilms—A Review. *Processes* **2021**, 9, 537. <https://doi.org/10.3390/pr9030537>

Projektowanie nanokompozytów $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$ o obniżonej fototoksyczności do zastosowań farmaceutycznych

Michał Gackowski^{1,2*}, Zuzanna Styrna², Tomasz Osmalek², Raphaël Schneider¹

¹University of Lorraine, CNRS, LRGP, F-54000 Nancy, France

²Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinińskiego w Poznaniu, Polska

Słowa kluczowe: tlenek tytanu(IV); tlenek ceru(IV); fotoprotekcja; reaktywne formy tlenu

Wstęp

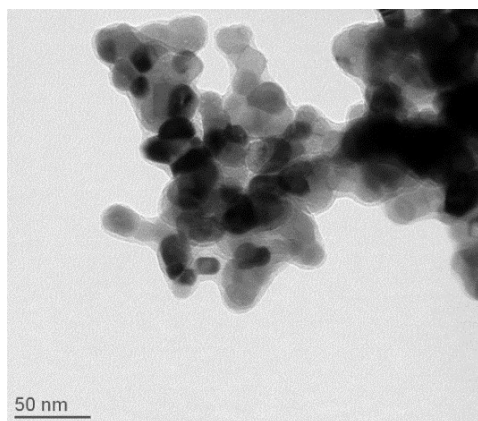
Dwutlenek tytanu (TiO_2) charakteryzuje się wysokim współczynnikiem załamania światła oraz zdolnością do efektywnego pochłaniania i rozpraszania promieniowania UV, co czyni go atrakcyjnym składnikiem fotoprotekcyjnym o potencjale do wykorzystania w preparatach farmaceutycznych i kosmetycznych przeznaczonych do aplikacji miejscowej. Jego zastosowanie jest jednak ograniczone przez indukowane światłem generowanie reaktywnych form tlenu (ROS), które mogą przyspieszać degradację substancji czynnych oraz negatywnie wpływać na bezpieczeństwo stosowania formułacji. Celem niniejszej pracy było opracowanie nanokompozytu $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$ o obniżonej fotoaktywności przy jednoczesnym zachowaniu właściwości fotoprotekcyjnych, przeznaczonego do potencjalnego zastosowania w formułacjach miejscowych zawierających fotolabilne substancje lecznicze

Materialy i Metody

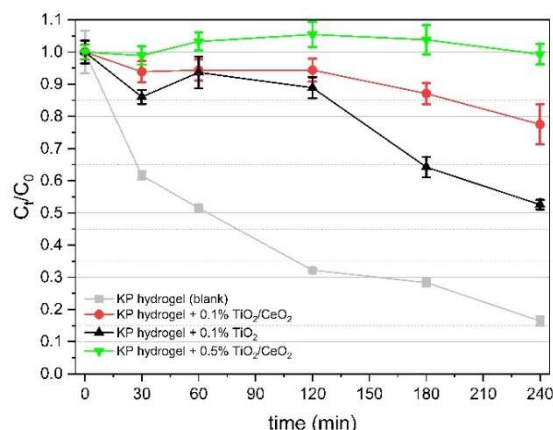
Nanokompozyt otrzymano poprzez kontrolowane osadzanie metaliczno-organicznego szkieletu (MOF) na bazie ceru na powierzchni nanocząstek rutowego TiO_2 , a następnie kalcynację prowadzącą do utworzenia nanohybrzyd TiO_2 pokrytych warstwą CeO_2 . Charakterystykę strukturalną i fizykochemiczną przeprowadzono z wykorzystaniem metod XRD, DRS, BET, FT-IR, TGA, DSC, XPS, SEM oraz HRTEM. Następnie oceniono aktywność fotokatalityczną materiałów na podstawie generowania ROS oraz degradacji ketoprofenu (KP) jako modelowego leku fotowrażliwego. Zbadano również wpływ nanokompozytu na fotostabilność formułacji hydrożelowej zawierającej KP oraz przeprowadzono ocenę ekotoksyczności z wykorzystaniem testu Microtox®

Wyniki i wnioski

Otrzymany nanokompozyt składał się z faz rutowego TiO_2 oraz kubicznego CeO_2 , tworzących zwartą heterostrukturę z częściowym pokryciem powierzchni TiO_2 powłoką CeO_2 (Rycina 1).



Rycina 1 Mikrografia HR-TEM nanokompozytu $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$



Rycina 2 Fotodegradacja KP w formułacjach hydrożelowych podczas naświetlania promieniowaniem UVA.

Ponadto kompozyt $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$ wykazywał znacząco ograniczone generowanie reaktywnych form tlenu pod wpływem promieniowania UV w porównaniu z niemodyfikowanym TiO_2 . Właściwości fotoprotekcyjne nanokompozytu oceniono z wykorzystaniem KP w formułacjach hydrożelowych poddanych naświetlaniu promieniowaniem UVA (Rycina 2). $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$ istotnie ograniczał fotodegradację KP w porównaniu z niemodyfikowanym TiO_2 , natomiast zwiększenie stężenia nanokompozytu do 0,5% (m/m) prowadziło do niemal całkowitego zahamowania degradacji KP podczas ekspozycji na promieniowanie UVA. Dodatkowo wykazano, że obecność nanokompozytu nie wpływała na integralność matrycy hydrożelowej. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał nanokompozytów $\text{TiO}_2/\text{CeO}_2$ jako substancji pomocniczych o właściwościach fotoprotekcyjnych do zastosowania w formułacjach miejscowych zawierających leki światłoczułe.

Perspektywy wykorzystania technologii druku 3D w rozwoju transdermalnych systemów mikroigłowych w kontekście leczenia depresji

Monika Wojtyłko^{1,2}; Wiesław Kuczko³; Radosław Wichniarek³; Ewa Florek⁴, Emilia Cicha⁵
Agnieszka Karbownik⁶, Edyta Szalek⁶, Hanna Urjasz⁶, Błażej Rubiś⁷, Aleksandra Romaniuk-
Drapała⁷, Magdalena Taube⁷, Dariusz T. Młynarczyk⁸, Tomasz Osmałek⁹; Dimitrios A.
Lamprou¹⁰

¹ Pracownia Druku 3D, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

³ Instytut Technologii Materiałów, Wydział Inżynierii Mechanicznej,
Politechnika Poznańska, ul. Piotrowo 3, 60-965 Poznań

⁴ Laboratorium Badań Środowiskowych, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

⁵ Zwierzętarńia Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań

⁶ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

⁷ Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

⁸ Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

⁹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań; tosmalek@ump.edu.pl;

¹⁰ School of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL, UK; D.Lamprou@qub.ac.uk;

Słowa kluczowe: druk 3D, systemy mikroigłowe, transdermalne postaci leku

Wstęp:

Agomelatyna jest lekiem przeciwdepresyjnym, który podlega intensywnemu efektowi pierwszego przejścia, a jej biodostępność po podaniu *per os* wynosi <5%. Zmiana drogi podania oraz wykorzystanie nowoczesnego nośnika w postaci systemu mikroigłowego mogą potencjalnie poprawić biodostępność tego leku. Celem badań było wytworzenie systemów mikroigłowych zawierających agomelatynę przy wykorzystaniu technik druku 3D, a następnie ocena ich właściwości.

Materiały i metody:

Systemy mikroigłowe zostały otrzymane, wykorzystując dwie techniki druku 3D: PolyJet oraz Maskowaną Stereolitografię – MSLA. Otrzymano cztery typy systemów mikroigłowych. Substancję czynną wprowadzono do systemów poprzez powlekanie przygotowanym żelem zawierającym agomelatynę lub poprzez dodanie leku na etapie drukowania. Do badań uwalniania i przenikania wykorzystano dyfuzyjne komory Franz (Teledyne Hanson Research, Chatsworth, CA, USA) z otworem 1 cm². W badaniu uwalniania użyto płynu akceptorowego będącego mieszaniną buforu fosforanowego o pH=7,4 oraz etanolu absolutnego 60:40 v/v. Natomiast do testu przenikania użyto skóry ludzkiej (Biopredic International, France), a medium akceptorowe stanowił PBS (Phosphate Buffered Saline) pH=7,4 z dodatkiem azydru sodu (0,02% w/v) w celu ograniczenia rozwoju drobnoustrojów podczas badania. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem zwalidowanej metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z użyciem systemu Shimadzu Nexera-i (Kyoto, Japonia). Badania stabilności i fotostabilności przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ICH Q1A oraz Q1B przy użyciu komory klimatycznej TH-ICH-800 (Jeio Tech Co., Ltd., Daejeon, republika Korei). Cytotoksyczność została oceniona testem Microtox® (protokół 81.9% Screening test z kilkoma modyfikacjami) oraz badaniem MTT na komórkach linii HaCaT (CytoCell Line Service, CLS, Niemcy), stosując analizę pośrednią z użyciem agaru. Do badania biodostępności na modelu zwierzęcym wykorzystano 84 samce szczura wędrownego, szczepu Wistar (AnimaLab, Poznań, Polska). Zwierzęta zostały podzielone na 4 grupy, którym aplikowano: systemy mikroigłowe z inkorporowaną agomelatyną, systemy powlekane żelem z agomelatyną, żel zawierający agomelatynę bezpośrednio na skórę, zawieszinę agomelatyny *per os*. W osoczu uśmierconych zwierząt oznaczano stężenie leku za pomocą zwalidowanej metody, z użyciem ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej (Acquity I-Class Plus) sprzężonej ze spektrometrem mas Xevo TQ-S micro (Waters Corporation, Milford, MA, USA).

Wyniki i wnioski:

Obie techniki druku 3D okazały się skuteczne w wytwarzaniu mikroigieł o dobrej rozdzielczości i różnych geometriach. W metodzie MSLA możliwe było zastosowanie dwóch typów ładowania leku, podczas gdy w metodzie PolyJet, ze względu na ograniczenia sprzętowe, możliwe było zastosowanie wyłącznie metody powlekania. Systemy powlekane charakteryzowały się szybkim uwalnianiem substancji czynnej, podczas gdy mikroigły z inkorporowaną agomelatyną wykazywały dwuetapowy profil uwalniania. W testach przenikania *ex vivo* lek przeniknął do medium akceptorowego we wszystkich testowanych formulacjach, przy czym w przypadku próbek zawierających lek dodany na etapie produkcji zależność ilości leku od czasu była prawie liniowa. Testy stabilności potwierdziły konieczność specjalnego przechowywania systemów. W badaniu cytotoksyczności Microtox® nie stwierdzono wzrostu toksyczności po dodaniu leku do systemów, natomiast interpretacja wyników badania MTT okazała się problematyczna. Badanie biodostępności *in vivo* na modelu zwierzęcym nie pozwoliło wyznaczyć parametrów farmakokinetycznych ze względu na ograniczoną liczbę wyników powyżej limitu oznaczalności.

Finansowanie

Badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, grant 2021/42/E/NZ7/00125 (ID: 52626).

Krzemionka Mezoporowata SBA-15 Jako Nośnik Kannabidiolu: Charakterystyka Fizykochemiczna oraz Ocena Biologiczna w Modelach Raka Płuc

Dorota Bęben^{1,2}, Monika Birska^{1,2}, Maciej Nowak³, Małgorzata Pomorska², Aleksandra Woytoń⁴, Adam Junka⁴, Christian D. Muller⁵, Helena Moreira¹, Ewa Barg¹

¹ Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556, Wrocław, Polska

² Studenckie Koło Naukowe Cytometrii Przepływowej i Badań Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556, Wrocław, Polska

³ Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556, Wrocław, Polska

⁴ Zakład Technologii Translacyjnych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556, Wrocław, Polska

⁵ The Hubert Curien Pluridisciplinary Institute, UMR 7178 Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), University of Strasbourg, 67081 Illkirch, Francja

Słowa kluczowe: nanonośniki, *Cannabis sativa*, nowotwory płuc, hodowle komórkowe

Wstęp

Kannabidiol (CBD) to niepsychoaktywny fitokannabinoid z *Cannabis sativa* L. o potencjale przeciwnowotworowym, którego zastosowanie ograniczają słaba rozpuszczalność i niska biodostępność [1-4]. SBA-15, mezoporowata krzemionka, jest biokompatybilnym nanonośnikiem odpowiednim do dostarczania leków hydrofobowych [5]. Celem pracy było opracowanie układów SBA-15 z CBD oraz ocena ich właściwości fizykochemicznych i aktywności biologicznej w modelach raka płuc.

Materiały i Metody

SBA-15 zsyntetyzowano zgodnie z opisanymi procedurami [6,7]. Do załadunku CBD (40% i 50% mas.) wewnątrz porów zastosowano metodę infiltracji ze stopu. Charakterystykę materiału przeprowadzono z wykorzystaniem PXRD i DSC. Aktywność biologiczną oceniono w liniach nowotworowych płuc A549 i HCC827. Cytotoksyczność w hodowlach 2D oznaczono testem PrestoBlue oraz w hodowlach sferoidowych 3D testem Live/Dead. Analizę apoptozy wykonano metodą cytometrii przepływowej z użyciem Yo-Pro i PI (5-40 µM). Biokompatybilność *in vivo* oceniono w modelu larw *Galleria mellonella*.

Wyniki i wnioski

Analizy PXRD i DSC potwierdziły skuteczną inkorporację CBD do wnętrza porów SBA-15. Preparat zawierający 40% mas. CBD charakteryzował się głównie obecnością fazy amorficznej, podczas gdy przy stężeniu 50% obserwowano częściową krystalizację substancji poza porami nośnika. W hodowlach 2D preparaty wykazywały zależną od dawki cytotoksyczność. Linia A549 była bardziej wrażliwa na działanie CBD niż HCC827, a enkapsulacja CBD nie wpływała istotnie na wartości IC₅₀. W modelach 3D w obu liniach komórkowych obserwowano wyraźnie słabszy efekt cytotoksyczny. Analiza cytometryczna wskazywała głównie na wzrost przepuszczalności błony komórkowej, bez jednoznacznych dowodów aktywacji wczesnej apoptozy. W modelu *Galleria mellonella* nie stwierdzono toksyczności badanych preparatów. SBA-15 jest biokompatybilną matrycą umożliwiającą efektywne wprowadzenie substancji aktywnej, jaką jest CBD. Odpowiedź biologiczna zależała od linii komórkowej i modelu hodowli. Dalsze badania powinny obejmować analizę kinetyki uwalniania CBD, mechanizmów działania oraz ocenę selektywności wobec nowotworowych komórek nabłonka dróg oddechowych.

Piśmiennictwo:

- [1] D. Bęben et al. Curr. Issues Mol. Biol., 46: 3626–3639, 2024. DOI: 10.3390/cimb46040227.
- [2] C. Costas-Insua, et al. 71: 127–138, 2023. DOI: 10.1002/glia.24173.
- [3] D. A. Bunsick, et al. Cells, 13: 480, 2024. DOI: 10.3390/cells13060480.
- [4] D. Bęben, et al. Pharmaceuticals, 18: 1244, 2025. DOI: 10.3390/ph18091244.
- [5] M. Muñoz, et al. Chem., 6: 42, 2025. DOI: 10.3390/suschem6040042.
- [6] D. Zhao, et al. Science, 279: 548–552, 1998. DOI: 10.1126/science.279.5350.548.

[7] R. Ryoo, S. Jun. J. Phys. Chem. B, 101: 317–320, 1997. DOI: 10.1021/jp990394k

Skupione ultradźwięki o wysokiej intensywności (20 MHz HIFU) jako alternatywa dla leczenia miejscowego porokeratozy

Natalia Sauer¹, Karolina Gowans², Jacek Calik³

¹ Katedra Farmakologii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211A, 50-556 Wrocław

² Old Town Clinic, Świętego Mikołaja 59-60, 50-043 Wrocław

³ Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii Człowieka i Embriologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław

Słowa kluczowe: porokeratoza, ultradźwięki skupione o wysokiej intensywności, leczenie miejscowe, dermoskopia

Wstęp

Porokeratoza stanowi rzadką, heterogenną grupę zaburzeń keratynizacji naskórka, definiowaną histopatologicznie przez obecność blaszki rogowej (cornoid lamella). Schorzenie to wiąże się z udokumentowanym ryzykiem transformacji nowotworowej – szacowanym na 7,5% ogółem, a sięgającym 19% w porokeratozie linijnej – przede wszystkim w kierunku raka kolczystokomórkowego. Obecnie nie istnieje żaden zarejestrowany produkt leczniczy ze wskazaniem do leczenia porokeratozy. Postępowanie farmakologiczne opiera się na stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi preparatach do stosowania miejscowego, w tym 5-fluorouracylu, imikwimodzie, retinoidach, analogach witaminy D oraz statynach w postaci preparatów recepturowych. Wymienione substancje czynne wykazują zmienną skuteczność kliniczną, częste nawroty po zakończeniu leczenia oraz ograniczoną trwałość odpowiedzi terapeutycznej, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną – szczególnie w przypadku zmian z dermoskopowymi cechami progresji nowotworowej, gdzie farmakoterapia miejscowa może nie zapewniać całkowitej eradykacji zmiany. Skupione ultradźwięki o wysokiej intensywności (HIFU) stanowią nieinwazyjną metodę ablacyjną umożliwiającą precyzyjną koagulację termiczną tkanki docelowej z oszczędzeniem otaczającego naskórka. Urządzenia pracujące z częstotliwością 20 MHz pozwalają na kontrolowaną ablację zmian powierzchniowych z głębokością ogniskowania rzędu submilimetrów. Dotychczasowe badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo HIFU 20 MHz w leczeniu rogowacenia słonecznego (ok. 97% eradykacji zmian), raka podstawnkomórkowego oraz łagodnych zmian skórnych. Celem niniejszego badania koncepcyjnego była ocena wykonalności, bezpieczeństwa i wyników dermoskopowych zastosowania HIFU 20 MHz jako alternatywy terapeutycznej po niepowodzeniu leczenia miejscowego u pacjentki z porokeratozą rozsianą, ze szczególnym uwzględnieniem dynamiki eradykacji zmian, regresji wzorców naczyniowych oraz ewolucji cech dermoskopowych w 12-miesięcznej obserwacji.

Materialy i Metody

Badanie obejmowało prospektywną obserwację kliniczną typu proof-of-concept. Pacjentka z porokeratozą rozsianą, po niepowodzeniu leczenia miejscowego, z obciążonym wywiadem onkologicznym (rak podstawnkomórkowy, choroba Bowena). Do leczenia wybrano trzy zmiany z dermoskopowymi cechami progresji nowotworowej, zlokalizowane na kończynach dolnych. Zabieg wykonano urządzeniem TOOsonix System ONE-M® (20 MHz HIFU), jednorazowo, bez znieczulenia. Parametry: energia ~1 J/impuls, czas ekspozycji 150 ms, głębokość ogniskowania 0,8 mm, odstęp między impulsami 1–2 mm. Ocenę kliniczną i dermoskopową (FotoFinder Medicam 1000®) prowadzono przed zabiegiem oraz po 2 tygodniach, 3, 6 i 12 miesiącach.

Wyniki i wnioski

Wszystkie leczone zmiany uzyskały całkowitą remisję kliniczną i dermoskopową po jednej sesji zabiegowej, bez cech nawrotu ani progresji nowotworowej w 12-miesięcznej obserwacji. Gojenie przebiegało według powtarzalnej trajektorii dermoskopowej: zbielenie i obrzęk bezpośrednio po zabiegu (koagulacja termiczna), strupy krwotoczne (2. tydzień), przebudowa bliznowata wzorcem tęczy odpowiadającym reorganizacji kolagenu (6. miesiąc), a następnie niemal całkowita normalizacja skóry z minimalną resztkową hiperpigmentacją pozapalną (12. miesiąc). Odnotowano całkowity zanik patologicznych struktur naczyniowych. Zabieg był dobrze tolerowany (ból 3/10), nie wymagał znieczulenia i premedykacji bólowej. W odróżnieniu od farmakoterapii miejscowej – wymagającej długotrwałego stosowania, obciążonej zmienną skutecznością i problemem adherencji – HIFU 20 MHz umożliwił jednosesyjną, całkowitą ablację z utrzymującą się remisją i dobrym efektem kosmetycznym. Metoda ta odpowiada na kluczowe ograniczenia obecnych strategii farmakologicznych: zapewnia natychmiastową destrukcję zmiany w przypadku niepowodzenia po wcześniejszym przewlekłym leczeniu farmakologicznym. Wyniki sugerują, że HIFU może być nową dostępną opcją terapeutyczną w leczeniu porokeratozy.

Postawy proekologiczne farmaceutów i techników farmaceutycznych a informowanie pacjentów o utylizacji leków — praktyka, bariery i oczekiwane wsparcie

Dagmara Leszczyńska¹, Aleksandra Czumaj¹, Danuta Dudzik², Paulina Goździk¹, Anna Hallmann³

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny/Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej,
Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

² Gdański Uniwersytet Medyczny/Zakład Biofarmacji i Farmakokinetyki,
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

³ Gdański Uniwersytet Medyczny/Katedra i Zakład Biochemii, Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

Słowa kluczowe: zanieczyszczenie środowiska lekami; utylizacja produktów leczniczych; postawy proekologiczne; edukacja pacjenta

Wstęp

Właściwa utylizacja leków pozostaje nadal istotnym problemem społecznym. Apteka ogólnodostępna, jako łatwo dostępna dla pacjenta placówka ochrony zdrowia publicznego, jest jednym z miejsc, w których pacjent może oddać przeterminowane lub niezużyte leki i uzyskać informację o ich prawidłowej utylizacji. Ma to znaczenie środowiskowe: pozbywanie się leków z odpadami domowymi lub do kanalizacji sprzyja ich przenikaniu do wód, dlatego ograniczanie tej drogi powinno zaczynać się już w gospodarstwie domowym [1]. Skuteczność apteki w realizacji tej funkcji zależy nie tyle od postaw personelu, lecz przede wszystkim od rzeczywistego podejmowania działań edukacyjnych wobec pacjentów oraz od czynników sprzyjających lub utrudniających ich realizację. Celem badań była ocena postaw proekologicznych farmaceutów i techników farmaceutycznych, ich praktyki informowania pacjentów o właściwym postępowaniu z niezużyтыми lekami, a także rozpoznanie barier i oczekiwanych form wsparcia.

Materiały i Metody

Analizie poddano odpowiedzi z autorskiej, anonimowej ankiety internetowej skierowanej do farmaceutów i techników farmaceutycznych (N = 193; dobór nielosowy, okolicznościowy). Kwestionariusz obejmował pytania o postawy, praktykę informowania, bariery oraz oczekiwane wsparcie (skale porządkowe i pytania wielokrotnego wyboru). Zmienne opisano liczebnościami i odsetkami, z 95% przedziałem ufności (CI) dla odsetka (metoda Wilsona). Związek zaangażowania z praktyką informowania (zmienne porządkowe) oceniono korelacją rangową tau-b Kendalla, a powiązanie zgłaszanych barier z praktyką informowania oceniono testem U Manna–Whitneya, z poprawką Holma ze względu na wielokrotne porównania; przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$. Ze względu na przekrojowy charakter badania wyniki wykazały współwystępowanie zjawisk, a nie na zależności przyczynowo-skutkowe.

Wyniki i wnioski

Problem zanieczyszczenia środowiska lekami za istotny uznało ponad 86% respondentów. Aptekę jako właściwe miejsce przyjmowania niezużytych i przeterminowanych leków wskazało 83,8% badanych, a 88,3% poparło wyraźne oznaczanie takich placówek. Większość respondentów opowiedziała się również za aktywną edukacją pacjentów prowadzoną przez farmaceutów (54,2%), natomiast formalny obowiązek informowania poparło jedynie 22,9% badanych. Pomimo wysokiego poziomu deklarowanych postaw proekologicznych praktyka informowania pacjentów miała głównie charakter reaktywny. Jedynie 21,1% respondentów deklarowało proaktywne przekazywanie informacji z własnej inicjatywy, podczas gdy 64,0% podejmowało takie działania wyłącznie w odpowiedzi na pytania pacjentów. Zaangażowanie respondentów było dodatnio związane z praktyką informowania (tau-b Kendalla = 0,295; 95% CI: 0,157–0,420; $p < 0,001$), jednak siła tej zależności była jedynie słaba do umiarkowanej, co wskazuje na częściową rozbieżność między deklarowanymi postawami a rzeczywistymi działaniami. Najczęściej wskazywane bariery miały charakter organizacyjno-systemowy: brak czasu (74,2%), gotowych materiałów edukacyjnych (50,0%), zainteresowania pacjentów (43,3%) oraz wsparcia systemowego (42,7%). Żadna z nich nie różnicowała istotnie praktyki informowania po poprawce Holma, co wskazuje na ich powszechny charakter. Respondenci oczekiwali przede wszystkim gotowych narzędzi edukacyjnych (plakaty/infografiki - 70,9%, ulotki - 59,2%) oraz wsparcia instytucjonalnego w postaci kampanii społecznych (75,0%) i profesjonalnych materiałów edukacyjnych (68,8%).

Wnioski: Mimo pozytywnych postaw i wysokiego poparcia dla rozwiązań, farmaceuci oraz technicy farmaceutyczni rzadko informują pacjentów z własnej inicjatywy; głównymi przeszkodami są czynniki organizacyjno-systemowe wspólne dla całej grupy. Respondenci preferują rozwiązania wspierające, a nie nakładanie dodatkowych obowiązków. Wyniki wskazują na

zasadność wdrożenia standaryzowanych narzędzi edukacyjnych (gotowe materiały, oznaczenie apteki jako punktu odbioru leków) oraz ogólnopolskich kampanii informacyjnych, które mogą ograniczać zgłaszane bariery i wspierać proaktywne informowanie pacjentów.

Piśmiennictwo:

- [1] T. aus der Beek, F. Weber, A. Bergmann, S. Hickmann, I. Ebert, A. Hein, A. Küster, Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives, *Environ. Toxicol. Chem.* 35 (2016) 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>.

STRESZCZENIA POSTERÓW NAUKOWYCH

Sesja Tematyczna 1

Lek syntetyczny i analiza farmaceutyczna – VI Symposium „Szkola Chemii Medycznej”

Między znanym a nieznanym: nowe możliwości izoksazoli w chemii leków

Urszula Bąchor¹, Tomasz Wąsowicz², Ewa Drozd-Szczygieł¹, Malwina Brożyna³, Adam Junka³,
Marcin Mączyński¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

² Student Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

³ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Technologii Translacyjnych, Pracownia Unikalnych Modeli Aplikacyjnych, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: izoksazol, związki heterocykliczne

Wstęp

Współcześnie, jednym z najpoważniejszych globalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego jest narastająca oporność drobnoustrojów na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR, ang. Antimicrobial Resistance). Szacuje się, że zakażenia wywołane przez lekooporne bakterie i grzyby przyczyniły się do 1,27 miliona zgonów na świecie w 2019 roku. Jednym ze schorzeń, którego główną przyczyną są patogeny w formie biofilmów, takie jak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Candida albicans*, są niegojące się rany [1]. Związki heterocykliczne, w tym izoksazol, reprezentują niezwykle istotną klasę związków wykazujących szerokie spektrum aktywności biologicznych, takich jak aktywność przeciwdrobnoustrojowa, przeciwzapalna czy przeciwnowotworowa [2]. Modyfikacja ich struktur zapewniła wysoki stopień różnorodności, który okazał się przydatny w opracowywaniu nowych pochodnych o zwiększonej sile działania przeciwdrobnoustrojowego i niższej toksyczności dla organizmu ludzkiego niż struktury wyjściowe.

Materiały i Metody

Syntezę 5-amino-3-metyloizoksazolo-4-karbohydrydu będącego substratem wyjściowym do dalszych syntez, przeprowadzono wieloetapowo, na drodze następujących po sobie reakcji [3]. Następnie, stosując różne modyfikacje chemiczne, otrzymaliśmy pochodne izoksazolu (**seria A**). Związki te zostały przebadane pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej względem bakterii Gram+, Gram- oraz grzybów, stosując następujące gatunki jako przedstawicieli poszczególnych grup: odpowiednio *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Candida albicans*. Wartości minimalnych stężeń hamujących (MIC, ang. Minimal Inhibitory Concentration) zostały wyznaczone metodą mikrorozcieńczeń.

Wyniki i wnioski

Otrzymane wyniki wykazały, że związki **A3** oraz **A6** charakteryzowały się najwyższą skutecznością (najniższe wartości MIC), przy czym pochodna **A3** wykazywała silne działanie przeciwgronkowcowe (MIC poniżej 0,002 mg/ml), natomiast związek **A6**, wysoką aktywność przeciwgronkowcową (MIC= 0,004 mg/ml) i przeciwgrzybiczą (MIC= 0,02 mg/ml). Narastająca lekooporność bakterii i grzybów wobec środków przeciwdrobnoustrojowych oraz ograniczona liczba skutecznych leków zatwierdzonych do terapii zakażeń wywołanych przez *C. albicans*, są przyczyną intensywnego poszukiwania nowych substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Dokonując analizy SAR otrzymanych połączeń oraz wcześniej otrzymanych i opisanych przez nasz Zespół pochodnych izoksazolu [4], można wnioskować, że zastosowanie strategii łączenia izoksazolu z innym ugrupowaniem heterocyklicznym, może prowadzić do zwiększonej aktywności przeciwdrobnoustrojowej w stosunku do związków wyjściowych. Nowe połączenia mogą stanowić podstawę do projektowania leków zdolnych do zwalczania infekcji powodowanych przez patogeny odporne na dostępne środki przeciwdrobnoustrojowe.

Piśmiennictwo:

- [1] World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [2] Zimecki M. et al. *Molecules*, vol. 23: 2724, 2018. DOI: 10.3390/molecules23102724
- [3] Regiec et al. *PL216770*, 2014
- [4] Bąchor et. al. *IJMS*, vol. 24: 2997, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032997

5-Eno-2-arylamino-4(5H)-ony indukują apoptozę w komórkach raka piersi

Anna Bielawska¹, Rostyslav Dudchak², Magdalena Podolak¹, Ivan Sydorenko³, Robert Czarnomysy², Agnieszka Gornowicz¹, Olexandr Karpenko⁴, Serhii Holota³, Krzysztof Bielawski², Roman Lesyk^{3,5}

¹ Zakład Biotechnologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

² Zakład Syntezy i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

³ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danyły Halickiego, Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

⁴ Katedra Chemii, Narodowy Uniwersytet im. Tarasa Szewczenki w Kijowie, Ukraina

⁵ Katedra Biotechnologii i Biologii Komórki, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

Słowa kluczowe: rak piersi, 4-tiazolidinon, apoptoza, związki przeciwnowotworowe

Wstęp

Rak piersi pozostaje jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie (ponad 313 500 nowych przypadków rocznie w USA), a jego częstość stale wzrasta. Pochodne 4-tiazolidinonu stanowią obiecującą grupę heterocyklicznych związków o udokumentowanej aktywności przeciwnowotworowej, zdolnych do indukcji apoptozy w różnych liniach komórkowych. Celem pracy była synteza i kompleksowa ocena biologiczna nowych pochodnych 5-eno-2-((3,4,5-trimetoksyfenyloamino)tiazol-4(5H)-onów jako potencjalnych czynników przeciwnowotworowych wobec komórek raka piersi.

Materiały i Metody

Zsyntezowano pięć pochodnych (Les-6381, Les-6416, Les-6418, Les-6423, Les-6424) dwoma metodami: klasyczną dwuetapową (kondensacja Knoevenagela) oraz nową efektywną metodą trójkomponentową (3CR, one-pot) z katalitycznym udziałem diocjanu etylenodiaminy (EDDA) w izopropanolu. Aktywność cytotoksyczną oceniano testem MTT na liniach MCF-7, MDA-MB-231 oraz komórkach prawidłowych (MCF-10A, HDFa, C8-D1A). Przeprowadzono skrining antynowotworowy NCI-60. Aktywność przeciwproliferacyjną zbadano testem inkorporacji [³H]-tymidyny i testem klonogenicznym. Migrację komórek oceniono testem scratch. Indukcję apoptozy analizowano cytometrycznie (Annexin V/PI, kaspazy 7, 8, 9, 10, JC-1, Bax). Stężenie p53 i cytochromu C oznaczono testem ELISA. Generację ROS oceniono metodą H₂DCFDA/DAPI. Wykonano ocenę in silico ADMET oraz dokowanie molekularne z β-tubuliną i PPARγ.

Wyniki i wnioski

Spośród badanych związków Les-6416 i Les-6418 wykazały najsilniejszą i selektywną cytotoksyczność wobec komórek MCF-7 (IC₅₀ 1,29–4,70 μM; 24–72 h) przy niskiej toksyczności dla komórek prawidłowych. Oba związki silnie hamowały proliferację (test [³H]-tymidyny: 21,5% inkorporacji przy 5 μM dla Les-6416) i migrację komórek nowotworowych. Analiza apoptozy wykazała, że Les-6416 indukowało 45,6% komórek późnoapoptotycznych. Oba związki aktywowały szlak zewnątrzpoходny (kaspazy 8 i 10) oraz wewnątrzpoходny (redukcja potencjału błony mitochondrialnej, aktywacja kaspazy 9). Związek wiodący Les-6416 istotnie zwiększał ekspresję p53 (2,27 ng/mL), cytochromu C (4,56 ng/mL) i białka Bax (12,3% komórek Bax-pozytywnych) oraz wywoływał trzykrotny wzrost generacji ROS po 3 h inkubacji. Dokowanie molekularne wykazało silne powinowactwo Les-6416 do β-tubuliny (–score: –9,876 kcal/mol), przewyższające ligand referencyjny. Opracowana metoda 3CR jest efektywna i ekonomiczna. Nowe pochodne 4-tiazolidinonu są obiecującymi kandydatami na leki przeciwnowotworowe wymagającymi dalszych badań farmakologicznych in vivo.

Nowe inhibitory endocytozy blokujące wnikanie białka HIV-1 Tat do komórek nerwowych

Szewczyk-Roszczenko O.K.¹, Roszczenko P.², Shmakova A.³, Yushyn I.⁴, Holota S.⁴, Czarnomysy R.¹, Bielawska A.², Vassetzky Y.³, Lesyk R.⁴, Bielawski K.¹

¹ Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

² Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

³ CNRS UMR9018, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, Francja

⁴ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej,
Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Danyły Halyckiego, Lwów, Ukraina

Słowa kluczowe: endocytoza, białko Tat HIV-1, stres oksydacyjny, inhibitory endocytozy

Wstęp

Ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) pomimo skutecznej skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) wywołuje zaburzenia neurokognitywne (HAND) u blisko jednej trzeciej zakażonych pacjentów. Kluczową rolę w neurotoksyczności HIV-1 odgrywa białko Tat (Transactivation of Transcription), aktywnie uwalniane przez zainfekowane astrocyty i makrofagi. Białko Tat przenika barierę krew-mózg oraz dostaje się do wnętrza komórek nerwowych za pośrednictwem endocytozy, indukując stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA i śmierć neuronów. Celem badań było zaprojektowanie, synteza i ocena nowych inhibitorów endocytozy zdolnych do blokowania wnikania białka Tat do komórek nerwowych.

Materialy i Metody

Związki Les-6631 i Les-6633 zsyntezowano w reakcji kondensacji Knoevenagela 4-(3-(dimetyloamino)propoksy)benzaldehydu z odpowiednimi tiazolidynonami, a następnie poddano działaniu kwasu metanosulfonowego w celu uzyskania soli metanosulfonianowych. Cytotoksyczność oceniano testem MTT na panelu linii komórkowych (MDA-MB-231, MCF-7, RPMI8866, Raji, C666-1, SH-SY5Y). Jako model badawczy wykorzystano zróżnicowaną linię komórek SH-SY5Y (neuroblastoma). Inhibicję endocytozy mierzono przy użyciu fluorescencyjnie znakowanego dekstranu oraz peptydu penetrującego komórkę (CPP) Tat-Cy5. Stres oksydacyjny monitorowano sondą H₂DCFDA, uszkodzenia DNA metodą alkalicznego testu kometowego, poziom tlenu azotu zestawem kolorymetrycznym, a stężenie glutationu (GSH) metodą cytometrii przepływowej.

Wyniki i wnioski

Związki Les-6631 i Les-6633 wykazały niską cytotoksyczność – wartości IC₅₀ dla Les-6631 przekraczały 100 μM we wszystkich badanych liniach komórkowych; dla Les-6633 wynosiły od 27 μM (SH-SY5Y) do ponad 100 μM. Oba związki skuteczniej hamowały endocytozę dekstranu i peptydu CPP Tat-Cy5 niż znany klasyczny inhibitor chloropromazyna, już przy trzykrotnie niższym stężeniu (5–10 μM vs 30 μM). Preinkubacja komórek SH-SY5Y z Les-6631 i Les-6633 (10 μM) obniżyła poziom reaktywnych form tlenu (ROS) i azotu (RNS) do wartości obserwowanych w kontroli, a chloropromazyna wykazywała istotnie słabszy efekt ochronny w tych testach. Test kometowy potwierdził, że oba związki chroniły DNA komórek nerwowych przed fragmentacją indukowaną białkiem Tat skuteczniej niż lek referencyjny. Związki Les-6631 i Les-6633 przywracały też wewnątrzkomórkowe stężenie GSH do poziomu kontroli. Mechanizm działania związków polega na selektywnym hamowaniu aktywności GTPazy dynaminy bez zaburzania szlaków zależnych od klatryny. Nowe inhibitory endocytozy stanowią obiecującą strategię terapeutyczną dla neuroprotekcji u pacjentów zakażonych HIV-1.

Piśmiennictwo:

[1] Szewczyk-Roszczenko O.K. et al. *Am J Physiol Cell Physiol*, 328: C404–C413, 2025. doi:10.1152/ajpcell.00723.2024

Synteza, kontrola jakości i ocena biologiczna nowego radiofarmaceutyku znakowanego ^{68}Ga w perspektywie diagnostyki raka trzustki

Magdalena Bruzgo-Grzybko¹, Izabela Suwda Kalita², Adam Jan Olichwier², Natalia Bielicka¹,
Ewa Chabielska¹, Anna Gromotowicz-Popławska^{1,2}

¹Zakład Biofarmacji i Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok

²Centrum Radiofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Kuronia 7, 15-569 Białystok

Słowa kluczowe: radiofarmaceutyk, rak trzustki, modele komórkowe 2D i 3D

Wstęp

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC, ang. pancreatic ductal adenocarcinoma) jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów litych człowieka, charakteryzującym się późnym rozpoznaniem oraz bardzo niekorzystnym rokowaniem [1]. Kluczową rolę w progresji choroby odgrywa desmoplastyczne mikrośrodowisko guza (tumor microenvironment, TME), które wpływa zarówno na rozwój nowotworu, jak i skuteczność diagnostyki oraz terapii. Istotnym elementem TME są fibroblasty związane z nowotworem (cancer-associated fibroblasts, CAFs), uczestniczące w przebudowie zrębu i procesach immunosupresji. W związku z tym coraz większe znaczenie zyskują funkcjonalne metody obrazowania, szczególnie pozytonowa tomografia emisyjna (PET), umożliwiająca ocenę procesów molekularnych zachodzących w tkankach nowotworowych. Standardowo w diagnostyce PET stosuje się ^{18}F -fluorodeoksyglukozę [^{18}F]FDG, jednak część nowotworów, w tym rak trzustki, wykazuje niski wychwyt tego znacznika, co ogranicza jego wartość diagnostyczną. Z tego względu rozwijane są nowe radiofarmaceutyki ukierunkowane na elementy mikrośrodowiska guza, w tym markery ekspresji CAFs, takie jak białko aktywujące fibroblasty (FAP). Celem pracy było opracowanie oraz biologiczna ocena nowego radiofarmaceutyku [^{68}Ga]FAPI-2286 w modelach raka trzustki odwzorowujących mikrośrodowisko guza.

Materialy i Metody

Do syntezy nowego radiofarmaceutyku wykorzystano izotop ^{68}Ga , pozyskany w postaci roztworu chlorku galu po elucji generatora germanowo-galowego oraz peptydowy inhibitor FAP (FAPI-2286). Wykonano kontrolę jakości otrzymanego produktu metodą radioHPLC i radioTLC [2]. Badania biologiczne przeprowadzono w kokulturach komórek raka trzustki PANC-1 oraz fibroblastów HDFa. Opracowano modele komórkowe w układach 2D oraz w trójwymiarowych modelach 3D, odwzorowujących architekturę mikrośrodowiska guza [3]. Ekspresję białka FAP w badanych modelach potwierdzono metodą Western blot. Komórki poddano ekspozycji na [^{68}Ga]FAPI-2286, a następnie wykonano ilościową analizę jego kumulacji z wykorzystaniem pomiaru detektorem promieniowania gamma. Obejmowała ona oznaczenie aktywności radiofarmaceutyku w komórkach i supernatancie hodowlanym oraz ocenę parametrów wiązania i internalizacji w zależności od organizacji przestrzennej modelu komórkowego.

Wyniki i wnioski

Synteza [^{68}Ga]FAPI-2286 przebiegła skutecznie, co potwierdzono w badaniach kontroli jakości, w tym w ocenie czystości radiochemicznej. Otrzymany radiofarmaceutyk spełniał wymagania niezbędne do dalszych badań biologicznych. Wykazano, że modele hybrydowe 3D lepiej odwzorowują mikrośrodowisko guza niż układy 2D, co przekłada się na bardziej wiarygodną ocenę wychwytu radioznaczników. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał dalszych badań przedklinicznych oraz uzasadniają kontynuację prac z wykorzystaniem modeli *in vivo* i obrazowania PET. Jednocześnie wyniki sugerują, że ocena biologiczna nowych radiofarmaceutyków powinna być prowadzona w złożonych modelach komórkowych możliwie najlepiej odwzorowujących mikrośrodowisko guza.

Piśmiennictwo:

- [1] Stoffel E. M., et al. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology*, 164(5): 752-765, 2023. DOI:10.1053/j.gastro.2023.02.012.
- [2] Hörmann A. A., et al. [^{68}Ga]Ga-FAP-2286-Synthesis, Quality Control and Comparison with [^{18}F]FDG PET/CT in a Patient with Suspected Cholangiocellular Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)*, 17(9): 1141, 2024. DOI:10.3390/ph17091141.
- [3] Doctor A., et al. Combined PET Radiotracer Approach Reveals Insights into Stromal Cell-Induced Metabolic Changes in Pancreatic Cancer In Vitro and In Vivo. *Cancers*, 16(19): 3393, 2024. DOI:10.3390/cancers16193393.

Synteza, charakterystyka strukturalna oraz właściwości przeciwnowotworowe nowych chloropochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny

Iwona Bryndal¹, Lilianna Becan¹, Nina Rembiałkowska², Wojciech Szlasa²,
Anna Pyra³, Marcin Mączyński¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

²Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

³Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław

Słowa kluczowe: tiazolo[4,5-*d*]pirymidyna, synteza, aktywność przeciwnowotworowa

Wstęp

Rak pozostaje najpowszechniejszym i najpoważniejszym problemem zdrowotnym na świecie, ze stale rosnącą zapadalnością i śmiertelnością. Pomimo rozwoju innowacyjnych technik diagnostycznych wspomagających wczesną diagnostykę, wciąż pilnie potrzebne są nowe, skuteczne środki przeciwnowotworowe, szczególnie w terapii celowanej. Pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny są uważane za potencjalne środki terapeutyczne, w tym także w rozwoju leków przeciwnowotworowych [1]. W poprzednich badaniach zsyntetyzowano pochodne 5-fenyl- [2], 5-(3-pirydynyl)- [3], 5-trifluorometylowe tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny [4] i oceniono ich potencjalną aktywność przeciwnowotworową. Wcześniej wyniki badań *in vitro* wykazały, że związki zawierający fragment 7-chloro wykazują znaczący potencjał antyproliferacyjny. Wprowadzenie atomu chloru do pierścienia aromatycznego jest jedną z najczęściej stosowanych strategii w projektowaniu leków. Obecność atomu chloru wpływa na właściwości elektronowe i steryczne cząsteczki, zwiększając jej lipofilowość i zdolność do tworzenia oddziaływań hydrofobowych z białkami docelowymi, co często zwiększa stabilność metaboliczną związku i wpływa na jego biodostępność.

Na podstawie otrzymanych wyników zaprojektowano nowe związki o zróżnicowanych cechach strukturalnych, zawierających atom chloru w różnych położeniach tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, które byłyby zdolne do oddziaływania na cele biologiczne zaangażowane w działanie przeciwnowotworowe.

Materialy i Metody

Strukturę chemiczną zsyntezowanych chloropochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny zinterpretowano za pomocą różnych technik spektroskopowych, takich jak IR, MS, ¹H i ¹³C NMR. Dane dyfrakcyjne dla otrzymanych monokryształów zebrano na dyfraktometrze XtaLAB Synergy R w temperaturze 100 K. Biologiczny model badawczy obejmował dostępne komercyjnie, zdrowe komórki (keratynocyty lub fibroblasty) oraz najpowszechniejsze ludzkie linie komórkowe nowotworowe (wrażliwe i odporne, raka jajnika, nerki, płuc i piersi). Badania *in silico* zsyntezowanych związków przeprowadzono przy użyciu programu SwissADME i ProTox 3.0. Wstępną ocenę *in vitro* nowych chloropochodnych pod kątem ich aktywności przeciwnowotworowej przeprowadzono stosując test MTT.

Wyniki i wnioski

W ramach zaprojektowanych syntez, otrzymano serię chloropochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny (**1-12**) o różnych cechach strukturalnych oraz określono ich strukturę chemiczną. Zróżnicowanie strukturalne uzyskano poprzez wprowadzenie wybranych pierścieni heterocyklicznych, takich jak pirydyna, tiofen czy furan. Wpływ wprowadzenia atomów chloru na aktywność biologiczną nowych pochodnych zbadano poprzez porównanie ich aktywności antyproliferacyjnej z uzyskanymi wcześniej analogami 7-chlorowymi o najwyższej cytotoksyczności: 7-chloro-5-(4-fluorofenyl)-3-fenyl-4,5-dihydro-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-2-tion (**I**) [2], 7-chloro-3-fenyl-5-(3-pirydynyl)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-2(3*H*)-tion (**II**) [3] i 7-chloro-3-fenyl-5-(trifluorometyl)[1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-2(3*H*)-tion (**III**) [4]. Ponadto uzyskano monokryształy i określono struktury krystaliczne dla nowej chloropochodnej (**8**) oraz także dla dwóch wcześniej otrzymanych 7-chloroanalogów (**II** i **III**). Dotychczasowe badania doprowadziły do opracowania nowych struktur zawierających układ tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny z podstawnikami chlorowymi o znacznych właściwościach przeciwnowotworowych, które wydają się obiecującymi kandydatami do dalszych testów.

Piśmiennictwo:

- [1] B. Kuppast, H. Fahmy. *Eur. J. Med. Chem.*, 113: 198-213, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.031.
- [2] L. Becan, E. Wagner. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*, 58(10): 521-528, 2008. DOI: 10.1055/s-0031-1296552.
- [3] L. Becan, A. Wojcicka. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 75: 349-357, 2018.
- [4] L. Becan *et al.* *Pharmaceuticals*, 15: 92 (1-20), 2022. DOI: 10.3390/ph15010092.

Optymalizacja procesu syntezy Tadalafilu z wykorzystaniem sond procesowych - analiza kinetyki reakcji

Dominik Bykowski¹, Kornelia Pajęzkowska¹, Marta Magdycz, Łukasz Mucha, Sylwia Piasecka,
Stanisław Pikul², Maciej Barys¹, Tomasz Han¹

¹ CBR Novasome Sp. z o.o. ul. Olsztyńska 5, 51-423 Wrocław

² Pikralida sp. z o.o., ul. Uniwersytetu Poznańskiego 10, 61-614 Poznań

Słowa kluczowe: wytwarzanie substancji czynnych, synteza organiczna, analityka procesowa PAT

Wstęp

Bezpieczeństwo lekowe oraz niezależność w zakresie wytwarzania substancji czynnych (API) należą do kluczowych aspektów budowania odporności europejskiego systemu ochrony zdrowia. Jednocześnie, relokacja produkcji API do Europy stawia przed zespołami badawczo-rozwojowymi i technologicznymi istotne wyzwania związane ze skalowaniem procesów syntezy.

Celem projektu było opracowanie technologii syntezy tadalafilu (TDF) [1-3] w oparciu o zdefiniowaną ścieżkę syntezy. Kluczowym elementem prac było wdrożenie narzędzi PAT: ReactIR™ (spektroskopia FTIR *in situ*) oraz EasyViewer™ (analiza wielkości cząstek w czasie rzeczywistym), które umożliwiły monitorowanie procesu, lepsze zrozumienie jego przebiegu oraz skuteczną optymalizację parametrów technologicznych.

Materiały i Metody

Syntezę tadalafilu przeprowadzono w czteroetapowym procesie obejmującym kolejno: estyfikację D-tryptofanu, reakcję Picteta-Spenglera [4] z piperonalem, syntezę chloramidu oraz końcową cyklizację prowadzącą do otrzymania substancji czynnej. Wszystkie etapy prowadzono w skali laboratoryjnej oraz półtechnicznej (skalowanie w układach reakcyjnych o pojemności 30 i 100 L).

W celu monitorowania przebiegu procesu wdrożono narzędzia analityki procesowej (PAT) [5-6]. Do kontroli postępu reakcji zastosowano sondę ReactIR™ umożliwiającą ciągły pomiar widm FTIR *in situ* [5]. Na podstawie zmian intensywności charakterystycznych pasm absorpcyjnych substratów i produktów wyznaczano stopień konwersji, profile kinetyczne oraz punkty końcowe poszczególnych reakcji. Wyniki uzyskane metodą FTIR porównywano z wynikami analiz chromatograficznych HPLC wykonywanych dla wybranych próbek procesowych.

Procesy krystalizacji oraz przemiany fazowe monitorowano przy użyciu systemu EasyViewer™ 400 [6], umożliwiającego rejestrację obrazów cząstek w czasie rzeczywistym, bez konieczności pobierania próbek z układu reakcyjnego. Analizowano wpływ parametrów procesowych (w szczególności temperatury i czasu prowadzenia procesu) na przebieg krystalizacji oraz właściwości otrzymywanych produktów pośrednich i końcowych.

Uzyskane dane wykorzystano do optymalizacji parametrów technologicznych oraz oceny możliwości skrócenia czasu trwania poszczególnych etapów syntezy przy zachowaniu wymaganej jakości produktu.

Wyniki i wnioski

Zastosowanie technologii ReactIR™ i EasyViewer™ umożliwiło monitorowanie reakcji oraz krystalizacji w czasie rzeczywistym. Wyniki ReactIR™ wykazały wysoką zgodność z analizą HPLC ($\pm 5\%$), potwierdzając skuteczność kontroli procesu i wyznaczania punktów końcowych syntezy. Wdrożenie obu narzędzi skróciło czas trwania trzech z czterech etapów syntezy tadalafilu.

Piśmiennictwo:

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

[1] A. Daugan et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46(21), 4525-4532.

[2] US Patent 5,859,006.

[3] US Patent 8,871,932 B2.

[4] A. Pictet et al. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1911, 44, 2030-2036.

[5] Mettler Toledo. ReactIR™ In Situ Spectroscopy – Understanding Reaction Chemistry with ReactIR™ Analytical Tools.

[6] Mettler Toledo. EasyViewer™: View and Measure Particles In Situ and in Real Time.

Projekt nr POIR.01.01.01-00-0072/21 jest realizowany w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020, Oś priorytetowa I „Wsparcie prowadzenia prac B+R przez przedsiębiorstwa”, Poddziałanie 1.1.1 Badania przemysłowe i prace rozwojowe realizowane przez przedsiębiorstwa.



Republic
of Poland



European Union
European Regional
Development Fund



Synteza i badania biologiczne nowych aminoalkiloamidowych pochodnych o potencjalnym działaniu przeciwnieopływowym

Grażyna Chłoń-Rzepa¹, Monika Głuch-Lutwin¹, Barbara Mordyl¹, Agata Siwek¹, Małgorzata Wolak¹, Magdalena Podolak², Rostyslav Dudchak³, Agnieszka Gornowicz², Robert Czarnomysy³, Krzysztof Bielawski³, Anna Bielawska²

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Chemii Farmaceutycznej, 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9

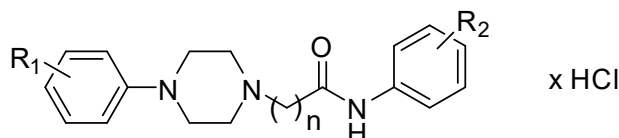
² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, 15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego 1

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Biotechnologii, 15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego 1

Słowa kluczowe: terapia onkologiczna, synteza aminoalkiloamidowych pochodnych

Pomimo postępów w terapii onkologicznej pacjenci ze złośliwymi nowotworami takimi jak np. glejaki mózgu mają nadal złe rokowania. Wynika to zarówno z intensywnej proliferacji komórek, zdolności do naciekania zdrowych tkanek jak i wysokiej oporności na radio- i chemioterapię. Jedną z aktualnie rozwijanych alternatyw w poszukiwaniu nowych leków przeciwnieopływowych stanowią antagoniści receptora dopaminowego D₂ oraz serotoninowego 5-HT₁ i 5-HT₂, z uwagi na istotne działanie cytotoksyczne tego typu ligandów w odniesieniu m.in. do nowotworów OUN.

Celem niniejszych badań jest zaprojektowanie i synteza serii innowacyjnych aminoalkiloamidowych pochodnych o właściwościach antagonistycznych względem receptorów D₂ i/lub 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇ jako potencjalnych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.



Analiza właściwości fizykochemicznych *in silico* wskazuje na ich dobre lekoopodobieństwo oraz rozpuszczalność w wodzie. Zaprojektowane związki zostały otrzymane na drodze trójetapowej syntezy obejmującej N-alkilację, hydrolizę alkaliczną oraz kondensację uzyskanych kwasów fenylpiperazyloalkilowych z pochodnymi aniliny, przy użyciu odczynnika sprzęgającego. Wolne zasady przeprowadzono w łatwo rozpuszczalne w wodzie chlorowodorki z przeznaczeniem do badań biologicznych.

W badaniach radioreceptorowych *in vitro* związki wykazały silny antagonizm do receptorów D₂ i 5-HT_{1A}. W dalszym etapie przeprowadzono badanie aktywności cytotoksycznej przy pomocy testu MTT na liniach komórkowych glioblastomy: U87, A172, LN-18, LN-229 po 24 oraz 48 godzinach inkubacji. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że związki GRAJ-456, GRES-14 oraz GRES-15 miały największą aktywność cytotoksyczną na linii komórkowej U87 po 48 godzinach inkubacji, a ich stężenia IC₅₀ wynosiły odpowiednio 5,42 ± 0,35 μM, 10,04 ± 0,83 μM oraz 6,69 ± 0,34 μM. Następnie, związki GRAJ-456, GRES-15 dla GRES-14 poddano badaniu na proces apoptozy na linii U87. Testowane nowe pochodne aminoalkiloamidowe GRAJ-456 oraz GRES-14 wykazały znaczące zwiększenie populacji komórek apoptotycznych zawierając odpowiednio 21,30 ± 4,68% oraz 54,17 ± 7,15% populacji komórkowej w apoptozie. Ponadto zwiększona aktywność kaspazy 3/7 sugeruje udział kaspazozależnego szlaku apoptotycznego w mechanizmie działania badanych pochodnych. Dodatkowo zaobserwowano, że związek GRES-15 nie wykazywał istotnie statystycznej liczby komórek apoptotycznych oraz nekrotycznych, co może sugerować o innym typie śmierci komórkowej i wymaga dalszych badań pod kątem działania przeciwnowotworowego w przyszłości. Otrzymane wyniki stanowią podstawę do kontynuacji badań nad mechanizmem działania tych związków oraz do oceny ich skuteczności w warunkach *in vivo*.

Podziękowania: Praca była finansowana z badań statutowych UJCM, projekt nr N42/DBS/000505 oraz badań statutowych UMB, projekt nr B.SUB.26.342.

Ocena kompatybilności preparatu imipenem/cylastatyna z wybranymi mieszaninami żywienia pozajelitowego

Bartosz Drozdzyński¹, Katarzyna Dettlaff¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb2597>),
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, ul. Rokietnicka 3, 60 803 Poznań

Słowa kluczowe: imipenem/cylastatyna; żywienie pozajelitowe; kompatybilność; podanie dożylnie

Wstęp

Preparat imipenem/cylastatyna jest szeroko stosowanym połączeniem karbapenemu z inhibitorem dehydropeptydazy I, wykorzystywanym w leczeniu ciężkich zakażeń szpitalnych [1]. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania antybiotykoterapii i żywienia pozajelitowego (PN) należy uwzględnić możliwość interakcji fizykochemicznych podczas podawania przez łącznik typu Y [2]. PN zawiera glukozę, aminokwasy, elektrolity, witaminy i mikroelementy oraz emulsję lipidową, nadającą mu charakter układu typu olej w wodzie (O/W). Złożoność mieszaniny może wpływać na jej kompatybilność z lekami.

Dostępne dane dotyczące zgodności preparatów zawierających imipenem i cylastatynę z mieszaninami PN nie obejmują nowoczesnych preparatów wielokomorowych (ang. multi-chamber bag, MCB) oraz nie uwzględniają aktualnych metod oceny stabilności emulsji lipidowych i zmiennych warunków klinicznych, takich jak różne szybkości infuzji [3,4].

Celem pracy była ocena kompatybilności fizykochemicznej preparatu imipenem/cylastatyna z wybranymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego w workach wielokomorowych (MCB-PN).

Materialy i Metody

Badanie obejmowało sześć komercyjnych preparatów MCB-PN: Omegaflex Special, Lipoflex Special, Omegaflex Plus, Lipoflex Plus, Omegaflex Peri i Lipoflex Peri, które aktywowano i łączono z roztworem preparatu imipenem/cylastatyna (500 mg + 500 mg w 100 ml) w proporcjach odpowiadających warunkom klinicznym podawania przez łącznik typu Y.

Ocenę kompatybilności przeprowadzono bezpośrednio po przygotowaniu mieszanin oraz po 4 godzinach przechowywania w temperaturze 23 ± 1 °C. Analizie poddano: ocenę wizualną (obecność zmian makroskopowych), pH, osmolalność, stopień zmętnienia, potencjał zeta, średnią średnicę kropli lipidowych (MDD) oraz frakcję cząstek powyżej 5 µm (PFAT5).

Wyniki porównano z wcześniej ustalonymi kryteriami akceptacji.

Wyniki i wnioski

Nie zaobserwowano makroskopowych zmian w żadnej z badanych mieszanin. Wszystkie analizowane parametry fizykochemiczne mieściły się w granicach przyjętych kryteriów akceptacji. Jakość emulsji lipidowej została zachowana: wartości PFAT5 wynosiły $\leq 0,05\%$, a średnia średnica kropli była poniżej 500 nm, co wskazuje na brak destabilizacji układu. Uzyskane wyniki potwierdzają kompatybilność fizykochemiczną preparatu imipenem/cylastatyna z analizowanymi sześcioma mieszaninami do żywienia pozajelitowego w warunkach symulujących jednoczesne podawanie przez łącznik typu Y.

Piśmiennictwo:

- [1] E. Bouza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 76(Suppl 4): iv38-iv45, 2021. doi:10.1093/jac/dkab353
- [2] J.I. Boullata et al. *Nutrition in Clinical Practice*, vol.39(5):1150-1163, 2024. doi:10.1002/ncp.11189
- [3] D.S. Zaccardelli et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 14(3):306-309, 1990. doi:10.1177/0148607190014003306
- [4] L.A. Trissel et al. *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 54(11): 1295-1300, 1997. doi:10.1093/ajhp/54.11.1295

Fotodegradacja delafloksacyny i megluminianu delafloksacyny pod wpływem promieniowania UVA - wpływ jonów metali i rozpuszczalnika

Urszula Hubicka¹, Barbara Żuromska-Witek¹, Agnieszka Dużyk¹, Magdalena Kica¹,
Przemysław Dorożyński¹,

¹ *Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-685, Kraków*

Słowa kluczowe: delafloksacyna, stabilność, fotodegradacja, jony metali

Wstęp

Delafloksacyna (DEL) jest chemioterapeutyką należącą do grupy fluorochinolonów, znanych z podatności na rozkład pod wpływem promieniowania UVA. Proces ten może zachodzić na różnych etapach: podczas produkcji, transportu, przechowywania lub stosowania leku. Konsekwencją fotodegradacji może być niespełnienie kryteriów jakości gotowego leku, a w skrajnych przypadkach – naruszenie bezpieczeństwa produktu końcowego. Dlatego tak ważne jest badanie fotostabilności substancji czynnych oraz gotowych postaci leku [1-3]. W preparatach farmaceutycznych jest stosowana w postaci soli tj. megluminianu delafloksacyny (DEL-MEG), i podawana zarówno doustnie, jak i dożylnie we wlewie.

Celem pracy było zbadanie fotostabilności DEL oraz DEL MEGU. W dostępnej literaturze nie znaleziono publikacji dotyczących tego typu badań. Dodatkowo sprawdzono wpływ obecności wybranych jonów metali na przebieg procesu fotodegradacji DEL. Do badań wybrano jony: Cu(II), Zn(II) i Fe(III), które mogą występować w żywności oraz preparatach leczniczych. Zbadano również wpływ promieniowania UVA oraz zastosowanego rozpuszczalnika na stabilność DEL-MEG. Dokonano oceny kinetyki fotodegradacji DEL w obecności jonów metali oraz bez nich, a także kinetyki DEL-MEG.

Materiały i Metody

Oznaczenia wykonywano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem kolumny ACE 5 C18-PFP (250 × 4,6 mm; 5 µm). Fazę ruchomą stanowiła mieszanina 25 mmol/L buforu fosforanowego o pH 3,20 oraz acetonitrylu. Rozdział chromatograficzny prowadzono z zastosowaniem elucji gradientowej przy przepływie 1,0 mL/min. Czas analizy wynosił 20 min. Metoda została zwalidowana poprzez określenie parametrów, takich jak specyficzność, liniowość, granica wykrywalności i oznaczalności, precyzja, precyzja pośrednia oraz odporność.

Do badań fotodegradacji przygotowano metanolowe roztwory DEL (0,5 mmol/L): próbkę kontrolną oraz próbki z dodatkiem jonów Cu(II) i Zn(II) (stosunek molowy DEL: metal 2:1) oraz Fe(III) (8:1). Dodatkowo badano wodny i metanolowy roztwór DEL-MEG o stężeniu 0,5 mmol/L.

Wyniki i wnioski

Opracowano i zwalidowano metodę HPLC umożliwiającą oznaczanie DEL w obecności produktów jej fotodegradacji. Metoda spełniała kryteria specyficzności, liniowości ($r = 0,9941$), precyzji (RSD = 1,08%) oraz precyzji pośredniej (RSD = 1,96%). Wyznaczone wartości LOD i LOQ wynosiły odpowiednio 0,0062 mg/mL i 0,0187 mg/mL. Badania odporności wykazały, że szybkość przepływu fazy ruchomej, jej pH oraz temperatura termostatowania kolumny chromatograficznej stanowią parametry wpływające na wyniki analizy ilościowej DEL.

Wykazano, że DEL ulega fotodegradacji pod wpływem promieniowania UVA zarówno w obecności jonów Cu(II), Zn(II) i Fe(III), jak i bez ich dodatku. Stopień rozkładu oraz liczba powstających produktów degradacji zależały od rodzaju zastosowanego jonu metalu, przy czym jony Zn(II) istotnie przyspieszały proces fotodegradacji. Wykazano również, że DEL-MEG ulega fotodegradacji pod wpływem promieniowania UVA w roztworach metanolowych i wodnych, a szybkość procesu zależy od zastosowanego rozpuszczalnika. Fotodegradacja w roztworze wodnym przebiegała szybciej niż w metanolowym. Wszystkie badane procesy zachodziły zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu.

Piśmiennictwo

- [1] A. Markham. Delafloxacin: First Global Approval. *Drugs*. Vol. 2017, 77(13), 1481-6. DOI: [10.1007/s40265-017-0790-5](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0790-5)
- [2] R. He, F. Lin, B. Yu, J. Qiu, L. Zheng. The efficacy and adverse events of delafloxacin in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2022, 13: 975578. 1-11. doi: [10.3389/fphar.2022.975578](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.975578)
- [3] I. Ahmad, S. Ahmed, Z. Anwar, M. A. Sheraz, M. Sikorski. Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products, *Int J Photoenergy*, 2016 (7), 1-19. <https://doi.org/10.1155/2016/8135608>

Surfaktantowo-polimerowa modyfikacja aktywności lipolitycznej immobilizowanej lipazy B z *Candida antarctica*

Jacek Dulęba¹, Joanna Siódmiak², Dominik Mieszkowski¹, Piotr Bilski³, Katarzyna Skulmowska-Polok⁴, Joanna Liszniańska⁴, Paulina Drapińska⁴, Wiktoria Królikowska⁴, Oliwia Filek¹, Karolina Boska¹, Paulina Godzińska¹, Tomasz Siódmiak¹

¹ Katedra Farmacji Praktycznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

² Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

³ Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

⁴ Zakład Technologii Postaci Leku, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, pl. Polskiego Czerwonego Krzyża 1, 71-244 Szczecin

Słowa kluczowe: immobilizowana lipaza B z *Candida antarctica*, emulsje o/w, surfaktanty, kwas poliakrylowy

Wstęp

Emulsyjne układy olej/woda (o/w) stanowią użyteczne środowisko reakcji lipolitycznych, jednak ich efektywność zależy od doboru surfaktantu, polimerowego stabilizatora fazy ciągłej oraz nośnika enzymu [1]. Carbopol® Ultrez 10, będący usiecziowanym kwasem poliakrylowym (PAA), zwiększa lepkość fazy wodnej i może modyfikować oddziaływania zachodzące na granicy faz. Celem pracy była ocena wpływu Kolliphoru® CS 20, dodecylosiarczanu sodu (SDS), PAA oraz poloksameru 188 na aktywność CALB immobilizowanej na nośniku IB-D152. Aktywność lipolityczną oznaczano metodą miareczkową w reakcji hydrolizy triglicerydów oliwy z oliwek (bufor fosforanowy o pH 7,4; 37°C; 30 min); wyniki przedstawiono jako średnią $\pm$ SD z trzech niezależnych oznaczeń.

Wyniki i wnioski

Aktywność immobilizowanej CALB zależała od rodzaju i stężenia surfaktantu oraz obecności PAA. W emulsji zawierającej 10,0% Kolliphor® CS 20 dodatek 0,1% PAA zwiększał aktywność z $71,11 \pm 3,86$ do $156,27 \pm 3,91$ U/g nośnika ($p < 0,05$). Efekt ten nie miał jednak charakteru uniwersalnego. W układzie zawierającym 5,0% Kolliphor® CS 20 aktywność w obecności 0,1% PAA była niższa niż w formulacji bez dodatku polimeru ($62,22 \pm 3,85$ wobec $72,03 \pm 4,63$ U/g nośnika) [2]. W układach stabilizowanych SDS wpływ PAA również zależał od stężenia surfaktantu. Przy 2,5% i 5,0% SDS dodatek 0,1% PAA zwiększał aktywność odpowiednio z $93,33 \pm 3,33$ do $121,11 \pm 1,92$ U/g nośnika oraz z $104,44 \pm 5,09$ do $124,44 \pm 5,09$ U/g nośnika ($p < 0,05$). W obu formulacjach aktywność immobilizowanej CALB była około sześciokrotnie wyższa niż aktywność wolnego enzymu. Natomiast przy 10,0% SDS aktywność wynosiła $67,78 \pm 3,85$ U/g nośnika w formulacji zawierającej 0,1% PAA oraz $92,22 \pm 6,94$ U/g nośnika w odpowiadającym jej układzie bez PAA [3]. W dodatkowej serii badań aktywność CALB immobilizowanej na IB-D152 w emulsji stabilizowanej wyłącznie poloksamerem 188 wynosiła $76,67 \pm 9,43$ U/g nośnika i była niższa od wartości uzyskanych w najbardziej aktywnych układach stabilizowanych kombinacją surfaktantu i PAA. Obserwacja ta uzupełnia charakterystykę badanych formulacji, nie pozwala jednak na jednoznaczne określenie przyczyn obserwowanych różnic.

Najwyższą aktywność uzyskano w układzie zawierającym 10,0% Kolliphor® CS 20 i 0,1% PAA. Wśród formulacji opartych na SDS najwyższe wartości odnotowano przy stężeniach 2,5% i 5,0% w połączeniu z 0,1% PAA. Wyniki wskazują, że wpływ dodatku Carbopolu® Ultrez 10 na aktywność immobilizowanej CALB zależał od rodzaju i stężenia surfaktantu. Dobór surfaktantu, jego stężenia oraz stabilizatora polimerowego może zatem stanowić istotny element projektowania emulsyjnych układów biokatalitycznych. Wyjaśnienie obserwowanych zależności wymaga dalszej oceny właściwości międzyfazowych, reologicznych

i mikrostruktury badanych formulacji.

Piśmiennictwo:

- [1] Reis, P.; Malmsten, M.; Nydén, M.; Folmer, B.; Holmberg, K. Interactions between Lipases and Amphiphiles at Interfaces. *J. Surfact. Deterg.* 2019, 22, 1047–1058.
- [2] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Mieszkowski, D.; Bilski, P.; Siódmiak, T. Emulsion Systems Stabilized with Nonionic Emulsifier and Cross-Linked Polyacrylic Acid: A Promising Strategy to Enhance the Activity of Immobilized CALB. *Catalysts* 2025, 15, 916.
- [3] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Mieszkowski, D.; Bilski, P.; Siódmiak, T. SDS/Carbomer Dual-Stabilized Emulsion: An Efficient Pharmaceutical Formulation for Immobilized CALB Activity. *Catalysts* 2025, 15, 998.

Nowe pochodne pikolinonitrylu: synteza wykorzystująca 1,3,4-oksadiazolo-2(3H)-tiony oraz ocena aktywności przeciwdrobnoustrojowej

Katarzyna Gobis¹, Malwina Krause¹, Małgorzata Szczesio², Agnieszka Głogowska³,
Ewa Augustynowicz-Kopeć³, Izabela Korona-Głowniak⁴

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 114, 90-543 Łódź

³ Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

⁴ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin

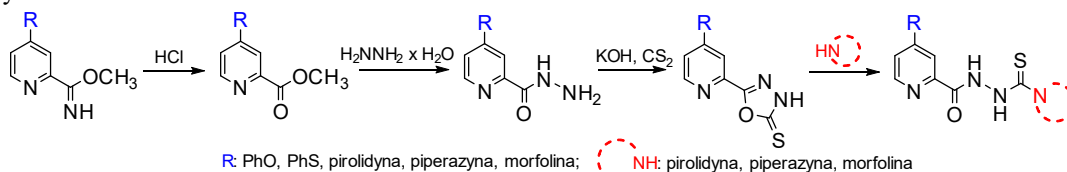
Słowa kluczowe: izoniazyd, synteza, 1,3,4-oksadiazolo-2(3H)-tiony, aktywność przeciwdrobnoustrojowa

Wstęp

Izoniazyd, będący pochodną pirydyny, należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu gruźlicy [1]. Do jego szerokiego zastosowania przyczyniła się wysoka aktywność bakteriobójcza, niski koszt, wysoka biodostępność, doskonała penetracja wewnątrzkomórkowa, a także wąskie spektrum działania. Ponadto stał się on inspiracją dla badań nad nowymi lekami przeciwgruźliczymi. W poprzednich naszych badaniach opracowaliśmy syntezę 2,4-dipodstawionych pochodnych pirydyny o bardzo obiecującej aktywności tuberkulostatycznej [2-4]. Wśród tych związków znalazły się także pochodne o strukturze cykloalkilaminotiosemikarbazonowej o znacznej aktywności tuberkulostatycznej (MIC 0,4-6,25 µg/mL). Tu prezentujemy nową metodę syntezy ich strukturalnych analogów, a także wyniki oceny aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Materialy i Metody

Materiałem wyjściowym do zaplanowanych syntez były odpowiednie iminoestry estry metylowe, które po przekształceniu w estry kwasowe poddano reakcji z wodzianem hydrazyny. Otrzymane hydrazydy w reakcji z disiarczkiem węgla w środowisku zasadowym pozwoliły otrzymać odpowiednie 1,3,4-oksadiazolo-2(3H)-tiony. Związki te następnie poddano reakcji z aminami drugorzędowymi otrzymując cykloalkilaminotiosemikarbazonowe pochodne pikolinohydrazidu (Schemat). Otrzymane związki zostały scharakteryzowane, m.in. metodami spektroskopowymi (IR, NMR). Rozwiązanie struktury krystalicznej dla jednego z 1,3,4-oksadiazolo-2(3H)-tionów oraz produktu jego reakcji z aminą pozwoliło potwierdzić zaproponowany przebieg reakcji. Produkty końcowe poddane zostały ocenie aktywności tuberkulostatycznej wobec szczepu standardowego H37Rv oraz opornego 210 *Mycobacterium tuberculosis*, a także wobec panelu bakterii G⁺, G⁻ i drożdży.



Schemat syntezy zaplanowanych pochodnych pikolinohydrazidu

Wyniki i wnioski (Times New Roman, rozmiar 10, W tej sekcji istnieje możliwość zamieszczenia tabel/rycin, Podpisy pod rycinami oraz tabelami powinny być pogrubione z kursywą)

Wynikiem prowadzonych badań było opracowanie zupełnie nowej metody otrzymywania cykloalkilaminotiosemikarbazonowych pochodnych pikolinohydrazidu, co jest bardzo cennym efektem z syntetycznego punktu widzenia. Przeprowadzone testy aktywności przeciwdrobnoustrojowej wykazały spadek aktywności tuberkulostatycznej w stosunku do opracowanych wcześniej pochodnych amidrazonowych, które były inspiracją do podjętego obecnie tematu. Można zatem wysnuć wniosek, że zastąpienie ugrupowania amidrazonowego na hydrazydowe nie sprzyja aktywności tuberkulostatycznej w tej grupie pochodnych. Podobny trend zaobserwowano dla innych gatunków drobnoustrojów.

Piśmiennictwo:

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

- [1] V. Lohrasbi et al. *Tuberculosis*, vol. 109, 17-27, 2028. DOI [10.1016/j.tube.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.12.002)
[2] M. Krause et al. *Molecules*, vol. 23: art. 985, 1-15, 2018. DOI [10.3390/molecules23040985](https://doi.org/10.3390/molecules23040985)
[3] M. Krause et al. *Eur. J Med Chem.*, vol. 190: art. 112106, 1-10, 2020. DOI [10.1016/j.ejmech.2020.112106](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112106)
[4] K. Gobis et al. *Materials*, vol. 15: art. 5513, 1-16, 2022. DOI [10.3390/ma15165513](https://doi.org/10.3390/ma15165513)

Wpływ selektywnych funkcjonalnie agonistów receptorów 5-HT_{1A} o zróżnicowanej preferencji szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej na zaburzenia pozapiramidowe u szczurów

Magdalena Jastrzębska-Więsek¹, Daria Wilczyńska (doktorantka)¹, Anna Partyka¹, Anna Wesołowska¹, Monika Głuch-Lutwin², Joanna Śniecikowska², Marcin Kołaczkowski²

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Farmaceutyczny Zakład Farmacji Klinicznej, ul Medyczna 9, 30-688-Kraków

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Farmaceutycznej, ul Medyczna 9, 30-688-Kraków

Słowa kluczowe: agoniści receptorów 5-HT_{1A}, selektywność funkcjonalna, katalepsja, β-arestyna

Wstęp

Zaburzenia pozapiramidowe, pojawiające się podczas stosowania zarówno leków przeciwpsychotycznych w terapii schizofrenii jak i lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona pozostają poważnym problemem terapeutycznym, znacząco utrudniającym życie i codzienne funkcjonowanie pacjentów. Wcześniejsze badania wykazały potencjalną rolę niektórych agonistów receptorów 5-HT_{1A} (5-HT_{1A}R) w możliwości zapobiegania dyskinezom, szczególnie tym związanym z podawaniem lewodopy [1–4]. Celem eksperymentów było ustalenie dla badanych związków, podawanych jednorazowo i wielokrotnie, roli: (1) 5-HT_{1A}R oraz (2) specyficznego szlaku sygnalizacji wewnątrzkomórkowej (pERK 1/2 vs β-arestyna), opisanych w badaniach *in vitro*, w efektach antydyskinezy *in vivo*.

Materiały i metody

Badania wykonano na szczurach, samcach szczepu Wistar (160 - 200g) z zarejestrowanej hodowli (nr 056). Zwierzęta przebywały po 4 osobniki, w warunkach zgodnych z dyrektywą UE 2010/63/UE oraz polskim prawem (Dz. U. 2022 poz. 1021). Na badanie uzyskano zgody I LKE w Krakowie (108/2016 oraz 60/2025).

Związki badane:

Związek	Powinowactwo do 5-HT _{1A} R [pKi]	Droga podania	Wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy - charakterystyka typu
NLX219	10.21 ± 0.56	Dożołądkowo (p.o.)	pERK1/2 > cAMP, Ca ²⁺
NLX249	12.80 ± 0.35	Dożołądkowo (p.o.)	β-arestyna > pERK1/2

podawano sondą jednorazowo 60 min przed testem lub wielokrotnie (raz dziennie przez 21 dni), ostatnie podanie 24 h przed testem. WAY100635 (antagonista 5-HT_{1A}R, 0,63 mg/kg) podawano jednorazowo podskórnie (s.c.) 75 min przed testem. Katalepsję indukowano haloperidolem podawanym w dawce 0,63 mg/kg s.c. 60 min przed testem [5]. Ocenie poddawano zdolność zwierzęcia do: pozostania w pozycji „skrzyżowanych łap” (CLP) oraz utrzymania przednich łap na poziomym, metalowym pręcie (średnica 1,25 cm) umieszczonym 10 cm od podłoża (BT). W analizie danych wykorzystano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA, test post-hoc Bonferroni’ego, różnica znamienna statystycznie przy p<0,05 (program Statistica 13).

Wyniki i wnioski

Po podaniu jednokrotnym: (1) oba związki odwracały katalepsję u szczurów w zakresie 62–65% w MED=0,04 mg/kg, w dawkach wyższych (0,63 i 2,5 mg/kg) całkowicie znosiły efekt CLP, (2) WAY100635 znosił efekt antykataleptogeny NLX219 i NLX249 podanych w dawce 0,04 mg/kg.

Po podaniach wielokrotnych: (1) NLX219 (0,04 mg/kg) jedynie częściowo odwracał katalepsję (o ok 38% dla CLP oraz o ok 24% dla BT); NLX249 utrzymał efekt antykataleptogeny, odwracając objaw CLP o ok 80%, a BT o ok. 50% (2) WAY100635, w sposób istotny statystycznie, znosił obserwowane efekty NLX219 i NLX249.

Aktywność antykataleptogenną, utrzymującą się również po podaniu wielokrotnym, wykazał szczególnie związek NLX249, preferencyjnie aktywujący szlak β-arestyny.

Finansowanie: 2015/19/B/NZ7/03543 oraz N42/DBS/000459

Piśmiennictwo:

- [1] Lladó-Pelfort L et al. *Br J Pharmacol*, vol. 160:1929–40, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00738.x>.
- [2] Cenci MA et al. *Neuropharmacology* vol. 210:109027, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109027>.
- [3] Marcinkowska M et al. *CNS Drugs* vol. 34:243–68, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00707-7>.
- [4] Śniecikowska J et al. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 26:165–78, 2017. <https://doi.org/10.5114/ppn.2017.70548>.
- [5] Prinssen EPM et al. *Psychopharmacology (Berl)* vol. 144:20–9, 1999. <https://doi.org/10.1007/s002130050972>.

Oznaczanie śladowej zawartości ołowiu w tabletkach neutralizujących kwas żołądkowy z zastosowaniem techniki ICP-MS

Łukasz Jedynak¹, Maria Jedynak¹, Marta Zezula¹, Karolina Duranowska-Lesiak²

¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

² Orifarm Manufacturing Poland Sp. z o.o., ul. Księstwa Łowickiego 12, 99-420 Łyszkowice

Słowa kluczowe: zanieczyszczenia pierwiastkowe, ołów, ICP-MS

Wstęp

Zanieczyszczenia pierwiastkowe stanowią oddzielną kategorię zanieczyszczeń występujących w produktach leczniczych, które mogą pochodzić z różnych źródeł. Ze względu na brak działania terapeutycznego i ryzyko toksykologiczne konieczne jest ich monitorowanie [1,2]. Techniką analityczną powszechnie stosowaną do oznaczania śladowych ilości zanieczyszczeń pierwiastkowych jest spektrometria mas z plazmą indukcyjnie wzbudzoną (ICP-MS) [3]. Celem pracy było opracowanie metody roztwarzania tabletek neutralizujących kwas żołądkowy, a następnie metody oznaczania w nich ołowiu (Pb) przy zastosowaniu techniki spektrometrii mas z jonizacją w plazmie indukcyjnie wzbudzonej (ICP-MS).

Materialy i Metody

Próbki do analizy przygotowywano poprzez ich roztwarzanie wspomagane mikrofalowo, z użyciem mieszaniny stężonych kwasów nieorganicznych, w zamkniętych naczyniach teflonowych. Próbki po roztworzeniu analizowano z zastosowaniem techniki ICP-MS.

Wyniki i wnioski

Ze względu na złożoną matrycę, zawierającą dużą ilość składników nieorganicznych oraz limit specyfikacji dla ołowiu ustalony na niskim poziomie, największym wyzwaniem było opracowanie metody przygotowania próbek do analizy. W celu roztworzenia badanych próbek konieczne było zastosowanie mieszaniny trzech stężonych kwasów nieorganicznych (azotowy, solny i fluorowodorowy) oraz takie dobranie ich stosunku objętościowego, aby w maksymalnym stopniu rozwinąć badaną próbkę, jednocześnie nie powodując wytrącania się dodatkowych związków nieorganicznych. Biorąc pod uwagę maksymalną dzienną dawkę leku, dopuszczalny limit dla ołowiu, zgodnie z wytyczną ICH Q3D (R2) [2] ustalony został na poziomie 0,340 µg/g, a granica oznaczalności (QL) na poziomie 20% limitu, tj. 0.068 µg/g. Opracowaną metodę analityczną zwalidowano zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Piśmiennictwo

- [1] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), Determination of elemental impurities, Chapter 2.4.20, Council of Europe, Strasbourg
- [2] ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use, 2022
- [3] European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), Inductively coupled plasma-mass spectrometry, Chapter 2.2.58, Council of Europe, Strasbourg

Kompatybilność prednizolonu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu all-in-one

Szymon Tomczak¹, Piotr Durczak¹, Kacper Hofman¹, Anna Jelińska¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

Słowa kluczowe: prednizolon, żywienie pozajelitowe, kompatybilność, emulsje lipidowe

Wstęp

Jednoczesne podawanie leków oraz mieszanin do żywienia pozajelitowego przez wspólny dostęp naczyniowy jest powszechną praktyką kliniczną, szczególnie u pacjentów wymagających intensywnego leczenia. Rozwiązanie to, choć wygodne, wiąże się z ryzykiem wystąpienia niezgodności fizykochemicznych, które mogą prowadzić do destabilizacji emulsji lipidowej, powstawania cząstek stałych lub zmian w właściwościach roztworu. Takie zjawiska mogą skutkować poważnymi powikłaniami klinicznymi, w tym zatorowością czy zmniejszeniem skuteczności farmakoterapii. Prednizolon jest glikokortykosteroidem szeroko stosowanym w leczeniu stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych, a także lekiem wspomagającym u pacjentów onkologicznych, często podawanym u pacjentów hospitalizowanych, również tych wymagających żywienia pozajelitowego. Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących jego zgodności z kompletnymi mieszaninami typu *all-in-one*, szczególnie w warunkach klinicznych symulujących jednoczesne podanie przez łącznik typu Y, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowych badań w tym zakresie. Celem pracy była kompleksowa ocena kompatybilności prednizolonu z wybranymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego, z uwzględnieniem wpływu rodzaju rozpuszczalnika oraz proporcji mieszania na stabilność fizykochemiczną układów.

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem produktu leczniczego Predasol (prednizolon, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji), wymagającego rekonstytucji przed podaniem. Po odtworzeniu lek rozcieńczano w dwóch powszechnie stosowanych roztworach infuzyjnych: 0,9% roztworze chlorku sodu oraz 5% roztworze glukozy, co pozwoliło ocenić wpływ środowiska rozpuszczalnika na kompatybilność.

Do badań wybrano sześć gotowych mieszanin do żywienia pozajelitowego typu all-in-one: pięć przeznaczonych do podania centralnego (Lipoflex Special, Omegaflex Special, Lipoflex Plus, Omegaflex Plus, Kabiven) oraz trzy do podania obwodowego (Lipoflex Peri, Omegaflex Peri, Kabiven Peripheral). Wszystkie mieszaniny zostały uprzednio wzbogacone o preparaty mikroelementów oraz witamin, co odpowiada rzeczywistym warunkom klinicznym ich stosowania.

Kompatybilność oceniano w modelu symulującym jednoczesne podanie leku i mieszaniny przez łącznik typu Y. Dla każdego połączenia lek-mieszanina przygotowano trzy różne stosunki objętościowe, odzwierciedlające możliwe warianty przepływu podczas infuzji dwa skrajne oraz jeden 5:5. Analizy prowadzono bezpośrednio po przygotowaniu próbek oraz po 4 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej. Ocena kompatybilności obejmowała szeroki zakres badań fizykochemicznych. Wykonywano pomiary pH oraz osmolalności metodą krioskopową, a także przeprowadzano kontrolę wizualną. Stabilność emulsji lipidowej analizowano poprzez oznaczenie średniej wielkości cząstek z wykorzystaniem dynamicznego rozpraszania światła (DLS) oraz ocenę potencjału zeta metodą elektroforetycznego rozpraszania światła (ELS). Dodatkowo określono profil rozkładu wielkości cząstek metodą laserowo-optyczną oraz obliczono parametr PFAT5. Uzupełniając przeprowadzono analizę turbidymetryczną dla mieszanin beztłuszczowych, pozwalającą wykryć zmiany klarowności roztworów oraz wczesne oznaki destabilizacji układu. Tak zaprojektowana metodologia umożliwiła kompleksową ocenę kompatybilności badanych układów oraz identyfikację potencjalnych zagrożeń związanych z ich równoczesnym podawaniem.

Wyniki i wnioski

Roztwory prednizolonu charakteryzowały się pH 5,53–6,05, osmolalnością 291–296 mOsm/kg i niską mętnością (<0,342 NTU). Badane mieszaniny wykazywały pH 5,34–5,56, osmolalność zależną od typu (818–1918 mOsm/kg) oraz średnią wielkość cząstek ≤280,9 nm. W większości próbek zmiany pH i osmolalności w ciągu 4 h były niewielkie (do ok. 3%) i nie wskazywały na niekompatybilność. Krytyczne okazały się natomiast zmiany mętności (>0,5 NTU) oraz pojawianie się cząstek o wielkości >1000 nm. Na tej podstawie uznano za niekompatybilne wybrane połączenia, m.in. dla mieszanin Omegaflex Special, Lipoflex Special, Lipoflex Plus i Lipoflex Peri w określonych stosunkach zarówno w NaCl, jak i glukozie. Średnia wielkość cząstek spełniała wymagania Farmakopei Stanów Zjednoczonych (<500 nm), jednak w części próbek wykryto większe agregaty. Potencjał zeta pozostawał ujemny (–25,27 do –3,32 mV), wskazując na względną stabilność emulsji. Wszystkie wartości PFAT5 spełniały wymagania Farmakopei USA.

Prednizolon wpływa na stabilność mieszanin żywienia pozajelitowego, a kompatybilność zależy od składu mieszaniny, rozpuszczalnika oraz proporcji leku:mieszaniny żywieniowej. Najmniej kompatybilne były połączenia w roztworze NaCl oraz przy stosunku 9:1, natomiast największą zgodność wykazała mieszanina Omegaflex Peri. Nie zaleca się jednoczesnego podawania połączeń wykazujących wzrost mętności lub obecność dużych cząstek.

Badanie zostało sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki z grantu PRELUDIUM nr: 2021/41/N/NZ5/01371

Synteza nowych hydrazydowych pochodnych (3-pirydylo)tiazolo[4,5-d]pirymidyny z podstawnikami fluorowymi o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej

Heorhi Karotki¹, Iwona Bryndal², Lilianna Becan², Wojciech Szlasa³, Nina Rembiałkowska³

¹Student, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

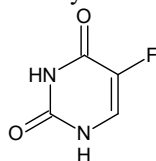
²Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

³Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

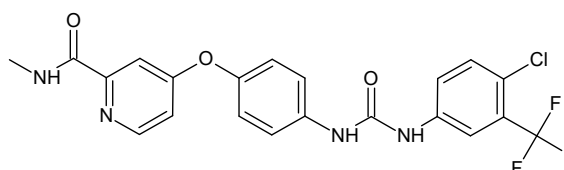
Słowa kluczowe: tiazolo[4,5-d]pirymidyna, hydrazyd, aktywność przeciwnowotworowa, *in silico*.

Wstęp

Układ tiazolo[4,5-d]pirymidynowy stanowi uznany w chemii medycznej bioizoster naturalnych zasad purynowych – adeniny i guaniny, co warunkuje jego wybitny potencjał jako szkieletu do projektowania nowych leków [1, 2]. Z kolei, atom fluoru występuje w wielu zatwierdzonych lekach przeciwnowotworowych o mechanizmie antymetabolicznym, np. 5-fluorouracyl i jego glikozydowane pochodne czy o właściwościach hamujących główne szlaki sygnałowe – sorafenib. Celem pracy była synteza oraz ocena właściwości *in silico* nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej, będących fluorowymi pochodnymi 7-chloro-3-fenilo-5-(pirydyn-3-ylo)-tiazolo[4,5-d]pirymidyno-2(3*H*)-tionu, związku o udowodnionych właściwościach przeciwnowotworowych [3, 4]. Celowe wprowadzenie atomów fluoru, ze względu na jego specyficzną elektroujemność, służyły zwiększeniu stabilności metabolicznej oraz lipofilności układu. Z kolei, grupa hydrazydowa często pełni rolę elastycznego łącznika, który umożliwia łączenie z innymi farmakoforami. Ten mostek hydrazydowy, zdolny do wykazywania tautomerii amino-enolowej, powinien umożliwić cząsteczkom skuteczne kotwiczenie i zwiększenie docelowej selektywności wiązania wobec białek rakowych.



5-Fluorouracyl



Sorafenib

Materialy i Metody

Substancje docelowe uzyskano na drodze wieloetapowej syntezy, a przebieg każdej z reakcji weryfikowano przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej (TLC) i/lub spektrometrii mas (MS). Struktury otrzymanych pochodnych potwierdzono badaniami ¹H i ¹³C NMR oraz FT-IR. Badania *in silico* zsyntezowanych związków poddano analizie komputerowej przy użyciu SwissADME, SuperPRED 3 i ProTox 3.0. Wstępne badania biologiczne *in vitro* dla nowych związków wykonano wykorzystując linię komórkową ludzkiego raka piersi MCF-7.

Wyniki i wnioski

Z powodzeniem zoptymalizowano wieloetapowy szlak syntezy i otrzymano nowe pochodne fluorowe wcześniej nieopisane w piśmiennictwie naukowym, w tym także związki pośrednie, które stanowiły punkt wyjścia do zsyntezowania docelowych hydrazydów. W pierwszym etapie, wyjściowy cyanoacetamid (**1**) poddano cyklokondensacji z siarką oraz izotiocyanianem 4-fluorofenylu wg metody Gewalda, uzyskując pochodną aminotiazolu (**2**) [3]. Następnie, w wyniku cyklizacji pochodnej (**2**) z aldehydem nikotynowym uzyskano związek (**3**) o układzie bicyklicznym. Tak uformowany szkielet tiazolo[4,5-d]pirymidynowy poddano chlorowaniu do pochodnej (**4**). Zastąpienie atomu chloru ugrupowaniem -NH-NH₂ nastąpiło na drodze hydrazynolizy. Utworzoną pochodną hydrazynową (**5**) acylowano wybranymi chlorkami kwasowymi uzyskując hydrazydy **6a-d**. Predykcje *in silico* wykazały, że otrzymane cząsteczki spełniają parametry biodostępności, charakteryzując się wysokim potencjałem farmakologicznym. Obliczenia w systemie SuperPRED udowodniły wysokie prawdopodobieństwo oddziaływania związków z ważnymi onkologicznie celami molekularnymi. W połączeniu z wynikami badań biologicznych można założyć, że zaprojektowane fluorowane układy tiazolopirymidyny są wybitnie obiecującymi cząsteczkami wiodącymi i silnie predysponują do dalszego przebadania *in vitro* na liniach komórek nowotworowych.

Piśmiennictwo:

- [1] R. Khator, V. Monga. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 358: e2400870, 2025. DOI: 10.1002/ardp.202400870.
- [2] B. Kuppast, H. Fahmy. *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 113: 198-213, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.02.031.
- [3] L. Becan, A. Wojcicka. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, vol. 75: 349-357, 2018.
- [4] L. Becan *et. al. Pharmaceuticals*, vol. 15: 92 (1-20), 2022, doi: 10.3390/ph15010092.

Ocena potencjału przeciwdrobnoustrojowego i przeciwnowotworowego pochodnych 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-onu

Jakub Kokoszka¹, Piotr Graczyk², Katarzyna Turecka³, Wiktoria Suchojad³, Łukasz Balewski¹,
Monika Maciąg-Dorszyńska⁴, Justyna Stefanowicz-Hajduk², Anita Kornicka¹

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny/Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

² Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny/Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

³ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny/Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

⁴ Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii, Katedra Genetyki Molekularnej Bakterii, Wita Stwosza 59, 80-308, Gdańsk

Słowa kluczowe: policykliczne układy heterocykliczne, związki imidazolinowe, aktywność przeciwdrobnoustrojowa, aktywność przeciwnowotworowa

Wstęp

Policykliczne układy heterocykliczne, zawierające ugrupowanie 2-aminoimidazoliny, stanowią intensywnie badaną klasę związków na gruncie chemii medycznej. Zainteresowanie tą grupą związków wynika z ich zróżnicowanej aktywności biologicznej oraz szerokiego spektrum potencjalnych zastosowań farmakologicznych^[1].

W ramach badań ukierunkowanych na poszukiwanie nowych chemotypów do projektowania potencjalnych leków o działaniu chemioterapeutycznym wśród azotowych związków heterocyklicznych przeprowadzono syntezę pochodnych 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-onu. Otrzymane związki poddano ocenie pod kątem ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej oraz przeciwnowotworowej.

Materialy i Metody

Pochodne 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-onu zsyntetyzowano na drodze reakcji cyklokondensacji 2-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)ftalazyn-1(2*H*)-onu z odpowiednimi chlorkami kwasów karboksylowych. Następnie uzyskane 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-ony przeprowadzono w ich siarkowe i selenowe analogi przy użyciu odpowiednio odczynnika Lawessona oraz Wollinsa. Ocenę aktywności przeciwdrobnoustrojowej otrzymanych związków przeprowadzono w warunkach *in vitro* metodą rozcieńczeń wobec szczepów bakterii: *S. aureus* ATCC 6538, *S. epidermidis* ATCC 1499, MRSE 13199 oraz drożdżaków *C. albicans* ATC 10231/12823, *C. glabrata* 11644, *C. auris* CDC B11903. Z kolei potencjalną aktywność przeciwnowotworową uzyskanych pochodnych określono na ludzkich liniach komórkowych raka szyjki macicy (HeLa), żołądka (AGS) oraz czerniaka (A375) przy pomocy testu MTT.

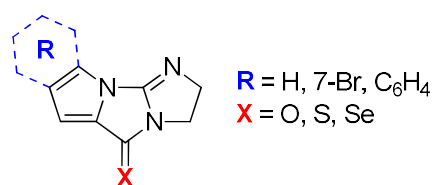


Figura 1. Struktura ogólna pochodnych 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-onu.

Wyniki i wnioski

W wyniku prac syntetycznych otrzymano 9 nieopisanych w literaturze naukowej związków, których aktywność przeciwdrobnoustrojową i przeciwnowotworową potwierdzono w testach *in vitro*. W zakresie działania przeciwgrzybiczego najlepsze wyniki uzyskano dla 7-bromo-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-selenonu oraz 2*H*-imidazo[2',1':2,3]imidazo[1,5-*a*]indolo-5(3*H*)-selenonu, dla których oznaczone wartości MIC i MFC względem szczepów *C. auris*, *C. glabrata* i *C. albicans* mieściły się w zakresie niskich stężeń 0,39–12,5 µg/mL. Ponadto 2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirolo[1,2-*c*]imidazol-5(3*H*)-selenon odznaczył się istotnym działaniem przeciwbakteryjnym wobec szczepów *S. aureus*, *S. epidermidis* oraz metycylinoopornego *S. epidermidis* (MIC/MBC = 5,21–6,25 µg/mL). Związek ten odznaczył się również najwyższą aktywnością antyproliferacyjną względem testowanych nowotworowych linii komórkowych (IC₅₀ = 3,12–13,06 µg/mL). Uzyskane wyniki wskazują, iż obecność atomu selenu w strukturze badanych związków jest korzystna dla ich aktywności biologicznej. Obecnie prowadzone są prace mające na celu określenie mechanizmu działania przeciwdrobnoustrojowego i cytotoksycznego wyselekcjonowanych pochodnych.

Piśmiennictwo:

[1] A. Kornicka et al. *Heterocycles*, vol. 71(9): 1907–1917, 2007. DOI number: 10.3987/COM-07-10995

Otrzymywanie eterów oksymów wybranych ketonów cyklicznych o potencjalnej aktywności biologicznej

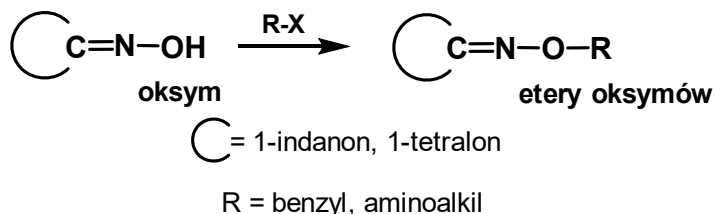
Tomasz Kosmański, Renata Studzińska

Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum UMK, Katedra Chemii Organicznej, Bydgoszcz, ul. Jurasza 2, tkosm@cm.umk.pl

Słowa kluczowe: etery oksymów, synteza, 1-indanon, 1-tetralon

Etery oksymów stanowią grupę związków zawierających wbudowane ugrupowanie $>C=N-O-R$. Wykazują one zróżnicowaną aktywność biologiczną, np. aktywność przeciwgrzybiczą, przeciwbakteryjną, przeciwnowotworową, przeciwzapalną i inne. Przykładowymi lekami, należącymi do grupy eterów oksymów są: oksykonazol (lek przeciwgrzybiczy), fluwoksamina (lek przeciwdepresyjny), czy ridogrel (lek trombolityczny). [1,2].

Jedną z metod otrzymywania eterów oksymów jest reakcja oksymów (pochodnych ketonów lub aldehydów) z odpowiednimi halogenkami funkcyjnymi: alkilowymi, aminoalkilowymi lub benzyłowymi w obecności zasady.



Rys. 1. Ogólna metoda syntezy eterów oksymów ketonów 1-indanonu lub 1-tetralonu

Wśród ketonów cyklicznych, interesującymi związkami są 1-indanon i 1-tetralon. Wiele ich pochodnych wykazuje szereg aktywności biologicznych, np. przeciwpasożytnicze, adrenergiczne, przeciwnowotworowe i przeciwgrzybicze i inne [3,4]. Włączenie do struktury ketonów cyklicznych ugrupowania eterowego oksymu może istotnie wpłynąć na aktywność biologiczną otrzymywanych związków.

W niniejszej pracy podjęto syntezę 9 nowych eterów benzyłowych i aminoalkilowych, pochodnych oksymu 1-indanonu i oksymu 1-tetralonu. Związki te otrzymano z dobrymi wydajnościami i wysokimi czystościami. Budowę otrzymanych produktów potwierdzono analizami ^1H i ^{13}C NMR. Produkty finalne wykazują potencjalną aktywność biologiczną, m.in. przeciwniedokrwienną, a także przeciwdepresyjną. [5].

Piśmiennictwo:

- [1] T. Kosmański, D. Kupczyk, Sz. Baumgart, R. Paprocka, R. Studzińska, *Molecules*, vol. 28: 5041, 2023.
- [2] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008.
- [3] M. Caputto, A. Cicarelli, F. Frank, A. Moglioni et al., *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 55: 155-163, 2012.
- [4] A. Aboraia, B. Makowski, A. Bahja, D. Prosser et al., *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45: 4427-4434, 2010.
- [5] *PASS online*

Synteza i ocena “*in silico*” właściwości farmakologicznych i farmakokinetycznych nowych pochodnych pirydo-3,4-dikarboksyimidu

¹Weronika Kraszewska, ²Bartłomiej Gruca, ³Edward Krzyżak, ⁴Łukasz Szczukowski,
⁴Piotr Świątek

¹ Studenckie Koło Naukowe Chemii Farmaceutycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Wydział Farmaceutyczny<
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Studenckie Koło Naukowe „Biomolekuła”, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

³ Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław

⁴ Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: pirydo-3,4-dikarboksyimid; zapalenie; ADME; 1,3-tiazol;

Wstęp:

W leczeniu bólu oraz stanów zapalnych różnego pochodzenia kluczową rolę odgrywają niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ich działanie terapeutyczne wynika z hamowania enzymu cyklooksigenazy (COX), który jest odpowiedzialny za syntezę prostaglandyn, głównych mediatorów stanu zapalnego. Zmniejszona biosynteza prostanoidów prowadzi jednak do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zwiększone ryzyko wrzodów trawiennych, chorób sercowo-naczyniowych i uszkodzenia nerek. Z tego powodu istnieje potrzeba poszukiwania środków przeciwzapalnych charakteryzujących się korzystniejszym profilem farmakologicznym. Dostępne dane literaturowe wskazują, że pochodne pirolo[3,4-c]pirydyno-1,3-dionu wykazują silną aktywność przeciwbólową *in vivo*, przewyższającą kwas acetylosalicylowy, co jest efektem ich bezpośredniego hamującego działania względem enzymu COX[1], [2], [3].

Materiały i Metody:

Struktury związków finalnych zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi – ¹H i ¹³C NMR, ESI-MS oraz FT-IR. Za pomocą internetowego programu SwissADME określono podstawowe właściwości farmakokinetyczne nowych pochodnych. Programy Chimera i Biovia Discovery Studio Visualizer posłużyły do wykonania badań dokowania molekularnego.

Wyniki i Wnioski:

Użyte metody spektroskopowe potwierdziły zaplanowaną strukturę oraz czystość tytułowych pochodnych, które wg. badań *in silico* teoretycznie wykazują korzystny profil biodostępności doustnej. Związki te w pełni spełniają założenia „reguły pięciu” Lipińskiego, teoretycznie są umiarkowanie rozpuszczalne w wodzie, nie stanowią substratów dla P-glikoproteiny i nie przenikają przez barierę krew-mózg. Wyniki dokowania molekularnego wykazały, że nasze związki wykazują powinowactwo do kieszeni wiążącej obu izoform COX, a w centrum aktywnym enzymu zajmują położenie zbliżone do meloksykamu [4].

Piśmiennictwo:

- [1] Freire M. O., Van Dyke T. E. *Periodontol.* 63, (2013) 149–164, 10.1111/prd.12034
- [2] Dubois R. N. et al. *FASEB J.* 12, (1998) 1063–1073, 10.1096/fasebj.12.12.1063
- [3] Dziubina A. et al. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 393, (2020) 813–827, 10.1007/s00210-019-01783-3
- [4] Davies N. M., Skjodt N. M. *Clin. Pharmacokinet.* 36, (1999) 115–126, 10.2165/00003088-199936020-00003.

Wpływ modyfikacji struktury sulfonamidowych pochodnych metforminy na wybrane cele molekularne związane z patogenezą choroby Alzheimera

Magdalena Markowicz-Piasecka¹, Kristiina M. Huttunen²

¹ Zakład Farmacji Aptecznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² School of Pharmacy, University of Eastern Finland

Słowa kluczowe: Metformina, choroba Alzheimera, repozycjonowanie leków

Wstęp

Złożona patogenezą AD, obejmująca zaburzenia neuroprzekąźnictwa cholinergicznego, agregację β -amyloidu, stres oksydacyjny oraz neurozapalenie, wskazuje na potrzebę poszukiwania wielokierunkowo działających związków o potencjale terapeutycznym. Jedną z obiecujących strategii jest repozycjonowanie znanych leków oraz racjonalna modyfikacja ich struktury chemicznej. Metformina, powszechnie stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2, wykazuje pleiotropowe działanie biologiczne, obejmujące m.in. aktywację kinazy AMPK, ograniczenie stresu oksydacyjnego, modulację procesów zapalnych oraz wpływ na metabolizm β -amyloidu. Chociaż aktywność samej metforminy wobec cholinesteraz jest niewielka, wcześniejsze badania wykazały, że odpowiednia modyfikacja szkieletu biguanidowego prowadzi do uzyskania pochodnych o znacznie korzystniejszym profilu biologicznym, obejmującym silniejsze hamowanie AChE i BChE, właściwości antyoksydacyjne, zdolność do ograniczania agregacji β -amyloidu oraz synergistyczne działanie z klinicznie stosowanymi inhibitorami cholinesteraz [1,2]. Szczególnie interesującą strategią optymalizacji aktywności biologicznej jest wprowadzenie atomów halogenów do pierścienia aromatycznego, które może wpływać na właściwości fizykochemiczne cząsteczek, ich oddziaływanie z miejscem aktywnym enzymów oraz aktywność biologiczną [3]. Celem pracy była ocena potencjału przeciwalzheimerowskiego serii sulfonamidowych pochodnych metforminy zawierających różne podstawniki halogenowe w pierścieniu aromatycznym poprzez określenie ich aktywności wobec ludzkiej AChE i BChE, analizę mechanizmu hamowania enzymów z wykorzystaniem badań kinetycznych i modelowania molekularnego, ocenę synergizmu z donepezylem i rywastygminą oraz wpływu na agregację peptydu β -amyloidu (A β 42).

Materiały i Metody

Badaniom poddano serię dziewięciu sulfonamidowych pochodnych metforminy różniących się rodzajem i położeniem podstawników halogenowych w pierścieniu aromatycznym. Aktywność inhibitorową wobec ludzkiej AChE i butyrylocholinoesterazy (BChE) oceniono metodą spektrofotometryczną Ellmana z wykorzystaniem erytrocytów i osocza zdrowych dawców krwi (zgoda KBE: RNN/104/20/KE). Dla najbardziej aktywnych związków określono wartości IC₅₀ oraz typ inhibicji na podstawie analiz kinetycznych i modelowania molekularnego (molecular docking). Oceniono również potencjalny synergizm badanych pochodnych z donepezylem i rywastygminą wobec obu enzymów. Dodatkowo zbadano wpływ związków na agregację peptydu β -amyloidu (A β 42) z wykorzystaniem testu fluorescencyjnego z tioflawiną T (ThT).

Wyniki i wnioski

Wszystkie badane sulfonamidowe pochodne metforminy wykazywały aktywność hamującą wobec ludzkiej BChE, przy czym najwyższą skuteczność odnotowano dla związków zawierających atomy chloru i bromu w pozycjach meta i orto pierścienia aromatycznego. Związki fluorowe charakteryzowały się wyraźnie słabszą aktywnością wobec BuChE. W przypadku AChE wszystkie pochodne wykazywały umiarkowaną aktywność inhibicyjną, jednak znacznie niższą niż wobec BChE, co wskazuje na ich większą selektywność względem tego enzymu. Analiza kinetyczna wykazała, że wszystkie badane związki hamują BChE w mechanizmie inhibicji mieszanej. Badania terapii skojarzonej wykazały brak efektu synergistycznego z rywastygminą, natomiast dla wybranych pochodnych zaobserwowano wyraźny synergizm z donepezylem, przejawiający się obniżeniem wartości IC₅₀. Ponadto wszystkie badane związki ograniczały agregację peptydu β -amyloidu (A β 42) we wczesnych etapach procesu fibrylacji, przy czym najsilniejszy efekt obserwowano w pierwszych 5–60 minutach inkubacji. Po 24 godzinach aktywność większości pochodnych ulegała osłabieniu, jednak wybrane związki zachowywały zdolność do częściowego hamowania powstawania dojrzałych struktur amyloidowych. Uzyskane wyniki potwierdzają, że rodzaj i położenie podstawników halogenowych istotnie wpływają na aktywność biologiczną badanych pochodnych, co stanowi cenną wskazówkę do dalszej optymalizacji struktury i projektowania nowych kandydatów na leki stosowane w terapii choroby Alzheimera.

Piśmiennictwo:

- [1] Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin and Its Sulfenamide Prodrugs Inhibit Human Cholinesterase Activity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 7303096. doi: 10.1155/2017/7303096.
- [2] Markowicz-Piasecka M, Laitinen T, Huttunen KM. Optimizing the structure of repurposed metformin can improve anti-cholinesterase and anti-amyloidogenic effects. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2025;1003:177886. doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177886
- [3] Wilcken R, Zimmermann MO, Lange A, Joerger AC, Boeckler FM. Principles and Applications of Halogen Bonding in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *J Med Chem*. 2013;56:1363–88.

Homogenizacja jako parametr formulacyjny modulujący aktywność katalityczną lipazy B z *Candida antarctica* w układach emulsyjnych

Dominik Mieszkowski¹, Joanna Siódmiak², Jacek Dulęba¹, Piotr Bilski³, Julia Tokarczuk¹,
Wiktorja Wolnicka¹, Adrianna Nowacka¹, Natalia Wiśniewska¹, Tomasz Siódmiak¹

¹ Katedra Farmacji Praktycznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

² Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

³ Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

Słowa kluczowe: homogenizacja, lipaza B z *Candida antarctica*, immobilizacja, emulsje o/w

Wstęp

Lipaza B z *Candida antarctica* (CALB) jest szeroko stosowanym biokatalizatorem stosowanym w reakcjach lipolitycznych prowadzonych w układach dwufazowych. W emulsjach typu olej/woda (o/w) jej aktywność zależy od właściwości nośnika, sposobu immobilizacji, stabilności dyspersji i dostępności substratu lipidowego [1]. Homogenizacja rotor–stator może zwiększać powierzchnię międzyfazową, jednak jej wpływ na aktywność enzymu należy rozpatrywać w kontekście składu formulacji oraz rodzaju nośnika. Celem pracy było porównanie aktywności CALB immobilizowanej na nośnikach polimerowych w emulsjach stabilizowanych surfaktantami, przygotowanych z zastosowaniem homogenizacji lub bez tego etapu. Aktywność lipolityczną oznaczano metodą miareczkową w reakcji hydrolizy triglicerydów oliwy z oliwek (bufor fosforanowy o pH 7,4; 37°C; 30 min); wyniki przedstawiono jako średnią $\pm$ SD z trzech niezależnych oznaczeń.

Wyniki i wnioski

Efekt homogenizacji zależał zarówno od rodzaju zastosowanego stabilizatora emulsji, jak i nośnika enzymu. W emulsji zawierającej 5,0% Kolliphor® CS 20 aktywność relatywna (A_{rel}) CALB immobilizowanej na nośniku IB-D152 po homogenizacji była porównywalna z aktywnością obserwowaną w układzie niehomogenizowanym ($A_{rel} = 97,0 \pm 3,6\%$, wobec $100,0 \pm 2,4\%$). W badanej formulacji homogenizacja nie zwiększała zatem aktywności enzymu [2]. W emulsjach stabilizowanych poloksamerem 188 aktywność CALB na nośniku IB-D152 wzrosła po homogenizacji z $70,00 \pm 1,28$ do $86,60 \pm 2,36$ U/g nośnika. Podobny efekt zaobserwowano w układzie zawierającym Kolliphor® CS 20 i CALB immobilizowaną na nośniku IB-S60S, gdzie aktywność wzrosła z $13,40 \pm 0,34$ do $16,60 \pm 0,15$ U/g nośnika. Najbardziej wyraźny wpływ homogenizacji stwierdzono w układach stabilizowanych 5,0% dodatkiem dodecylsulfianu sodu (SDS). Dla CALB immobilizowanej na IB-D152 aktywność relatywna wynosiła $100,0 \pm 0,0\%$ w emulsji homogenizowanej oraz $63,6 \pm 2,8\%$ w układzie niehomogenizowanym. Homogenizacja zwiększała również aktywność lipazy immobilizowanej na nośnikach IB-A161 ($15,0 \pm 1,1\%$ wobec $6,2 \pm 1,3\%$) i IB-S60S ($36,4 \pm 0,7\%$ wobec $9,8 \pm 1,8\%$); we wszystkich przypadkach różnice były istotne statystycznie ($p < 0.05$) [3].

Uzyskane wyniki wskazują, że homogenizacja nie stanowi uniwersalnej metody zwiększania aktywności immobilizowanej CALB. Jej skuteczność zależy od całego układu surfaktant–nośnik–enzym. Efekt był niewielki w emulsji zawierającej 5,0% Kolliphor® CS 20 i nośnik IB-D152, natomiast wyraźny w układach stabilizowanych SDS. Procedurę homogenizacji należy zatem optymalizować równolegle ze składem formulacji oraz rodzajem nośnika. Wyjaśnienie mechanizmu obserwowanych zależności wymaga dalszych badań mikrostruktury emulsji i właściwości międzyfazowych.

Piśmiennictwo:

- [1] Goswami, D. Lipase Catalysis in Presence of Nonionic Surfactants. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2020, 191, 744–762.
- [2] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Mieszkowski, D.; Bilski, P.; Siódmiak, T. Emulsion Systems Stabilized with Nonionic Emulsifier and Cross-Linked Polyacrylic Acid: A Promising Strategy to Enhance the Activity of Immobilized CALB. *Catalysts* 2025, 15, 916.
- [3] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Mieszkowski, D.; Bilski, P.; Siódmiak, T. SDS/Carbomer Dual-Stabilized Emulsion: An Efficient Pharmaceutical Formulation for Immobilized CALB Activity. *Catalysts* 2025, 15, 998.

Study of the mechanism of action of propranolol in situational anxiety

Adrianna Witczyńska¹, Kamilla Blecharz-Klin², Katarzyna Ziętał², Justyna Pyrzanowska²,
Agnieszka Piechal², Dagmara Mirowska-Guzel², Łukasz Fijałkowski¹, Natalia Kubryń¹,
Alicja Nowaczyk¹

¹ *Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland*

² *Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Centre for Preclinical Research and Technology CePT, Banacha 1B, 02-097 Warsaw, Poland*

Słowa kluczowe: β -bloker, interakcje

Propranolol (PRO, kod ATC: C07AA05) jest dobrze przebadaną i szeroko opisywaną substancją stosowaną w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, należy do grupy nieselektywnych β -blokerów. Ze względu na zdolność przekraczania bariery krew-mózg oraz powinowactwo do wielu makrocząsteczek (nie tylko adrenoreceptorów!) PRO znalazł zastosowanie w szeregu różnych terapii. W 1987 roku EMA zatwierdziła PRO do leczenia objawów lękowych, w tym uogólnionego zaburzenia lękowego i lęku sytuacyjnego. Niemniej informacje na temat mechanizmu działania PRO na ośrodkowy układ nerwowy (CNS) nie są jednoznaczne. Dotychczasowe badania potwierdzają wpływ PRO na zmniejszenie objawów somatycznych związanych z lękiem. Niemniej brakuje dowodów na poprawę zaburzeń funkcji poznawczych i emocji poprzez blokowanie wychwyty zwrotnego monoamin i GABA w CNS.

Celem projektu jest przeprowadzenie analizy interakcji PRO z wybranymi transporterami monoaminowymi i GABA z wykorzystaniem metod *in silico*. Przeprowadzono analizy *in silico* stabilności kompleksów R/S-PRO z neurotransporterami monoaminowymi takimi jak hNET, hDAT, hSER, oraz GABA-energiecznym hGAT1. Walidacje eksperymentów *in-silico* przeprowadzono w badaniach *in-vivo* za pomocą testów: Open Field Test i Elevated Plus Maze. Badania *in silico* wskazują, że stabilność kompleksów PRO z badanymi transporterami maleje się w szeregu hNET > hDAT > hSERT. Porównanie stabilności enancjomerów R/S-PRO wskazuje, że bardziej stabilne kompleksy tworzy stereoizomer R-PRO. Wyniki te wskazują na blokadę wychwyty zwrotnego odpowiednich neurotransmiterów w synapsie. Efektem biologicznym jest zmniejszenie nie tylko objawów somatycznych ale i psychicznych zaburzeń lękowych. Przeprowadzone testy walidacyjne *in vivo* potwierdzają tę hipotezę, potwierdzając, że wysokie dawki PRO powodują najsilniejsze działanie anksjolityczne, sedacyjne oraz zmniejszenie niepokoju ruchowego u zwierząt.

Aktywność przeciwzapalna nowych pochodnych 1,2,4-triazolu

Renata Paprocka¹, Małgorzata Wiese-Szadkowska^{2,3}, Alicja Walewska⁴, Sylwia Księżak⁴,
Lidia Gackowska^{2,3}, Andrzej Eljaszewicz⁴

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Katedra Chemii Organicznej, ul. Jagiellońska 13-15, 85-067, Bydgoszcz,

²Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Katedra Immunologii, ul. Jagiellońska 13-15, 85-067, Bydgoszcz,

³Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr J. Biziela w Bydgoszczy,
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

⁴Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Centrum Futuri, Centrum Medycyny Regeneracyjnej,
Waszyngtona 15 B, 15-269 Białystok

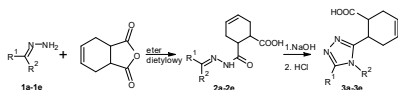
Słowa kluczowe: amidrazony, cytokiny, IL-10, PBMC

Wstęp

Interleukina 10 (IL-10) jest uznawana za kluczową cytokinę przeciwzapalną, odpowiedzialną za ograniczanie nadmiernej aktywacji układu odpornościowego i hamowanie produkcji mediatorów prozapalnych, w tym TNF- α , IL-1 β i IL-6. Zaburzenia regulacji osi TNF- α /IL-10 są silnie powiązane z patogenezą przewlekłych chorób zapalnych i autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, nieswoistych zapaleń jelit i łuszczycy. Celem pracy była synteza i nowych związków o spodziewanej aktywności przeciwzapalnej oraz wstępne badania wpływu tych związków na poziom wybranych cytokin.

Materiały i metody

Nowe pochodne 1,2,4-triazolu **3a-3e** uzyskano w reakcji amidrazonów **1a-1e** z bezwodnikiem 1,2,3,6-tetrahydroftalowym przeprowadzonej w środowisku bezwodnego eteru dietylowego, a następnie cyklizacji otrzymanych pochodnych acylowych **2a-2e** w środowisku zasadowym (Rycina 1).



Rycina 1. Synteza związków 3a-3e.

Badania aktywności biologicznej związków **3a-3e** w stężeniach 10, 50 i 100 $\mu\text{g/ml}$ przeprowadzono w hodowli ludzkich jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC). Aktywność antyproliferacyjną badano w hodowlach PBMC stymulowanych przez fitohemaglutyninę (PHA). Poziom cytokin oznaczono w hodowlach PBMC stymulowanych liposacharydem (LPS) wykorzystując test immunoenzymatyczny (ELISA). Jako związek referencyjny wykorzystano ibuprofen.

Wyniki i wnioski

Związki **3a-3e** były nietoksyczne w stężeniach 10-100 $\mu\text{g/ml}$ wobec hodowli PBMC. Pochodne 1,2,4-triazolu **3a-3e** wykazywały słaby efekt antyproliferacyjny z wyjątkiem związku **3a** (zawierającego podstawniki 2-pirydylowy i fenyłowy) w najwyższej dawce (który powodował ok. 40% zahamowania proliferacji). Wszystkie badane związki hamowały syntezę TNF- α w sposób zależny od dawki. Najsilniejszy efekt wywołał związek **3e** (odpowiednio 63 i 70% zahamowanie w dawkach 50 i 100 $\mu\text{g/ml}$). Nie wykazano istotnego wpływu badanych związków na poziom IL-6. Związki **3a-3e** znacząco zwiększały poziom przeciwzapalnej cytokiny IL-10 (o 80-150% w dawkach 10 i 50 $\mu\text{g/ml}$), znacząco przewyższając ibuprofen, który hamował syntezę tej cytokiny w każdej badanej dawce. Najsilniejszy efekt zaobserwowano dla związku **3e** zawierającego podstawnik 4-pirydylowy i fenyłowy. Uzyskane wyniki wskazują, że ze względu na niską toksyczność oraz zdolność do obniżania poziomu prozapalnej cytokiny TNF- α i zwiększania poziomu IL-10, związek **3e** może stanowić potencjalny związek wiodący w poszukiwaniu nowych leków przeciwzapalnych.

Mechanochemiczna synteza, charakterystyka fizykochemiczna i farmaceutyczna nowych modyfikacji krystalicznych diacereiny

E. Pindelska,¹ Z. Majka¹

¹ Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-093 Warszawa

Słowa kluczowe: diacereina, choroba zwyrodnieniowa stawów, inżynieria krystaliczna

Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest powszechną, nieuleczalną, przewlekłą chorobą charakteryzującą się zniszczeniem chrząstki stawowej, przewlekłym bólem stawów i stanem zapalnym. Diacereina (DIA), kwas 4,5-biacetyloksy-9,10-dioakso-2-antracenokarboksylowy, substancja farmaceutycznie aktywna, z grupy wolno działających leków objawowych, o działaniu

przeciwzapalnym [1], stymulującym wytwarzanie kolagenu typu II i glikozaminoglikanów oraz modyfikującym apoptozę chondrocytów [2, 3]. Mechanizm działania DIA opiera się na hamowaniu aktywności interleukiny-1 β , kluczowego mediatora stanu zapalnego i degradacji chrząstki stawowej [4]. Dzięki temu DIA nie tylko łagodzi objawy bólowe, ale również wpływa na spowolnienie postępu zmian zwyrodnieniowych, co wyróżnia ją na tle klasycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pomimo obiecujących właściwości farmakologicznych, stosowanie DIA wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są biegunki, które mogą prowadzić do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych, szczególnie u osób starszych. Istotnym problemem ograniczającym skuteczność terapeutyczną DIA jest jej bardzo niska rozpuszczalność w wodzie (3.197 mg/L), co przekłada się na zmienną i często niezadowalającą biodostępność. W związku z tym znaczący nacisk w naszych badaniach został położony na opracowanie nowych form farmaceutycznych, tj. układów wieloskładnikowych zawierających diacereinę, które mają na celu poprawę profilu farmakokinetycznego leku, co może bezpośrednio przyczynić się do zmniejszenia działań niepożądanych.

Materiały i Metody

Pierwszym etapem badań było otrzymanie krystalicznych układów wieloskładnikowych zawierających diacereinę. Syntezę przeprowadzono różnymi metodami, spośród których najbardziej obiecujące wyniki uzyskano stosując syntezę mechanochemiczną, która pozwala wyeliminować lub znacznie ograniczyć zastosowanie rozpuszczalników. Ocena czystości fazowej otrzymanych układów przeprowadzona została za pomocą proszkowej dyfrakcji rentgenowskiej (PXRD). Charakterystyka termiczna przeprowadzona została za pomocą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) i analizy termogravimetrycznej (TGA). Oddziaływania międzycząsteczkowe zweryfikowano metodą spektroskopii w podczerwieni

z transformacją Fouriera (FTIR). Analizę strukturalną przeprowadzono przy użyciu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego zarówno w roztworze, jak i w ciele stałym (¹³C CP/MAS NMR). Badania fizykochemiczne uzupełniono o testy rozpuszczalności oraz stabilności oceniające praktyczny wpływ formowania układów wieloskładnikowych na stężenie substancji leczniczej w różnych mediach.

Wyniki i wnioski

Otrzymanie krystalicznych układów wieloskładnikowych z diacereiną przyczyniło się do polepszenia parametrów farmakokinetycznych samego API. Ze względu na obiecujące wyniki i trwające przygotowania do zgłoszenia patentowego, szczegóły kompozycji wieloskładnikowej na tym etapie prac nie mogą być ujawnione.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Mian, D. Benetti, S. Rosini, R. Fantozzi, *Pharmacology*, 39, 362–366, 1989. doi.org/10.1159/000138623
- [2] M. Nguyen, M. Dougados, L. Berdah, B. Amor, *Arthritis Rheum.* 1994, 37, 529–536. doi.org/10.1002/art.1780370413
- [3] J-P. Pelletier, M. Yaron, B. Haraoui, P. Cohen, M.A. Nahir, D. Choquette, I. Wigler, I.A. Rosner, A.D. Beaulieu, *Arthritis Rheum.*, 43, 2339–2348, 2000. [doi.org/10.1002/1529-0131\(200010\)43:10%3C2339::aid-anr23%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200010)43:10%3C2339::aid-anr23%3E3.0.co;2-p)
- [4] M. Solignac, *La Presse Médicale.*, 33, 10–12, 2004.

Podziękowania

Badania wykonano dzięki wsparciu finansowemu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, grant nr WF6/1/F/GW/N/25/26.

Wykorzystanie komputerowego modelowania reaktorów do wsparcia rozwoju procesów syntezy substancji wysokoaktywnych

Lidia Różyło^{1,2}, Paweł Punda², Katarzyna Gobis¹

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny,
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Polpharma S.A. ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Słowa kluczowe: substancje wysokoaktywne (HP API, Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients), modelowanie komputerowe, skalowanie procesów technologicznych

Wstęp

Wysokoaktywne substancje czynne (HP API, Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients) charakteryzują się wysoką aktywnością, umożliwiającą osiągnięcie efektu terapeutycznego przy bardzo niskich dawkach. Jednocześnie ich właściwości farmakologiczne i toksykologiczne stwarzają ryzyko narażenia personelu zaangażowanego w rozwój i produkcję, co wymaga stosowania zaawansowanych strategii hermetyzacji i kontroli. Charakter HP API wpływa także na prowadzenie prac rozwojowych: ogranicza liczbę możliwych eksperymentów, zwiększa koszty badań oraz potęguje ryzyko związane ze skalowaniem procesów, przez co klasyczne podejście eksperymentalne staje się niewystarczające. W konsekwencji rośnie znaczenie narzędzi predykcyjnych, umożliwiających ocenę zjawisk procesowych oraz wspierających podejmowanie decyzji na etapie rozwoju i w trakcie skalowania technologii.

Materiały i Metody

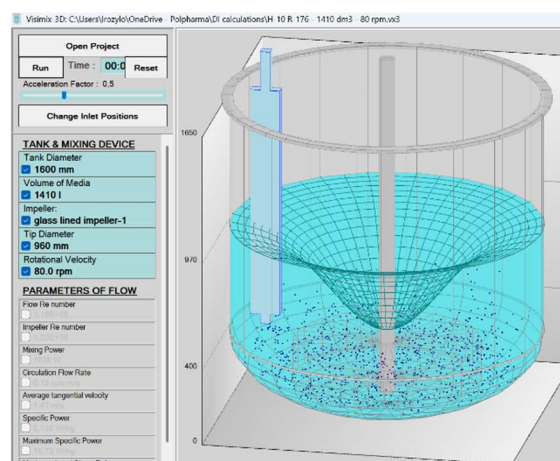
Metodyka badań opierała się na cyfrowym projektowaniu i modelowaniu reaktorów procesowych w skali laboratoryjnej oraz produkcyjnej, z uwzględnieniem geometrii aparatury, konfiguracji układów mieszających oraz warunków operacyjnych procesu. Opracowane modele zastosowano do analizy zjawisk hydrodynamicznych i cieplnych, ze szczególnym uwzględnieniem mieszania, wymiany ciepła oraz efektów skali. W ramach badań porównywano zachowanie układów reakcyjnych w różnych konfiguracjach reaktorów oraz oceniano wpływ parametrów konstrukcyjnych i procesowych na lokalne warunki prowadzenia reakcji. Wiarygodność modeli zweryfikowano na projektach niezwiązanych z wysokoaktywnymi substancjami czynnymi (HP API), poprzez porównanie wyników symulacji z danymi eksperymentalnymi i obserwowanym przebiegiem procesów technologicznych. Uzyskane modele wykorzystano następnie do identyfikacji potencjalnych obszarów ryzyka procesowego oraz analizy zjawisk trudnych lub niemożliwych do bezpośredniej obserwacji eksperymentalnej.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone analizy wykazały, że zjawiska hydrodynamiczne i cieplne mają istotny wpływ na przebieg procesów syntezy API. Niejednorodności mieszania prowadzą do powstawania lokalnych gradientów temperatury i stężenia, które mogą wpływać na selektywność reakcji oraz profil zanieczyszczeń. Wykazano również, że skalowanie procesu wiąże się ze zmianami warunków mieszania, efektywności wymiany ciepła oraz czasów przebywania reagentów, co prowadzi do odmiennych warunków reakcyjnych w skali laboratoryjnej i produkcyjnej. Analiza różnych konfiguracji reaktorów potwierdziła, że charakterystyka mieszania jest w znacznym stopniu determinowana przez konstrukcję aparatury i nie może być opisana wyłącznie na podstawie podstawowych parametrów operacyjnych. W przypadku reakcji egzotermicznych modelowanie umożliwiło ocenę zależności pomiędzy szybkością wydzielania ciepła a zdolnością chłodzenia układu oraz wyznaczenie bezpiecznych parametrów prowadzenia procesu. Uzyskane wyniki wskazują, że rozwój technologii HP API wymaga uzupełnienia klasycznych badań eksperymentalnych o narzędzia modelowania reaktorów, które umożliwiają predykcję kluczowych zjawisk procesowych i będą wspierać podejmowanie decyzji już na etapie rozwoju procesu.

Piśmiennictwo:

- [1] A. Kossoy. *Process Safety Progress*, vol. 42: 417–429, 2023. DOI: 10.1002/prs.12452
- [2] M. C. Martinetz et al. *Processes*, vol. 9: 880, 2021. DOI: 10.3390/pr9050880
- [3] J. R. Bourne. *Organic Process Research & Development*, vol. 7: 471–508, 2003. DOI: 10.1021/op020074q
- [4] S. L. M. Janbon et al. *Organic Process Research & Development*, vol. 23: 302–308, 2019. DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00227



Model reaktora produkcyjnego w Polpharmie

Oznaczanie nukleozydów i deoksynukleozydów w próbkach moczu jako potencjalnych wskaźników nowotworów układu moczowo-płciowego

W. Struck-Lewicka¹, J. Jacyna-Gębala¹, M. Artymowicz¹, P. Wiczling¹, M. Markuszewski²,
P. Gutknecht³, M.J. Markuszewski¹, D. Siluk¹

¹ *Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. Hallera 107, 80-416 Gdańsk,*

² *Katedra i Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny,
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk*

³ *Zakład Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk*

Słowa kluczowe: nukleozydy, deoksynukleozydy, nowotwory, metabolomika

Wstęp

Choroby cywilizacyjne, głównie nowotwory, nadal stanowią poważne wyzwanie diagnostyczne, a co za tym idzie – pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Dlatego też stale istnieje potrzeba opracowania modeli prognostyczno-diagnostycznych skutecznych już we wczesnych stadiach choroby. Metabolomika celowana jest powszechnie stosowanym podejściem bioanalitycznym do weryfikacji znaczenia obiecujących kandydatów biomarkerowych, uzyskanych w wyniku uprzednich analiz niecelowanych. Na podstawie wcześniejszych badań niecelowanych wytypowanych zostało 11 nukleozydów i deoksynukleozydów do weryfikacji ich przydatności w badaniach celowanych jako wskaźników biomarkerowych nowotworów układu moczowo-płciowego.

Materiały i Metody

Stężenia wybranych metabolitów oznaczono w moczu pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego oraz osób z grupy kontrolnej z wykorzystaniem techniki LCESI-QqQ/MS. W niniejszym badaniu pozyskano próbki moczu od pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (n = 90), prostaty (n = 89) i nerki (n = 80), a także od osób z grupy kontrolnej (n = 171). Przygotowanie próbek obejmowało etapy wirowania, rozcieńczenia mieszaniną MeOH:H₂O (1:1, v/v), odparowania do sucha oraz rekonstytucję próbek. Uzyskane zbiory danych zostały znormalizowane i poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem metod statystycznych jednoczynnikowych (test t, test U Manna-Whitneya) oraz wieloczynnikowych (regresja logistyczna, OPLS-DA) przy użyciu oprogramowania Matlab i SIMCA.

Wyniki i wnioski

Analiza uzyskanych ilościowych danych pozwoliła na zbudowanie chemometrycznych modeli predykcyjnych umożliwiających szacowanie ryzyka rozwoju choroby w zależności od poziomu nukleozydów i deoksynukleozydów w moczu. Przeprowadzone analizy statystyczne pozwoliły na znalezienie statystycznie istotnych różnic ($p_{\text{Bonf}} \leq 0,05$) dla czterech metabolitów różnicujących próbki moczu pobrane od pacjentów z rakiem prostaty oraz zdrowych ochotników. Większy potencjał dyskryminacyjny badanych związków zaobserwowano w grupie pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego – stężenia aż 9 z 11 oznaczanych związków były podwyższone ($p_{\text{Bonf}} \leq 0,05$) w odniesieniu do grupy kontrolnej. W przypadku grupy pacjentów z rakiem nerki, zmiana w stężeniu tylko 1 nukleozydu (pseudouryna) różnicowała pacjentów z rakiem względem zdrowych ochotników ($p_{\text{Bonf}} \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach stężenia wyselekcjonowanych nukleozydów były podwyższone u pacjentów nowotworowych w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza wielowymiarowa przy użyciu regresji logistycznej pozwoliła na zbudowanie modelu predykcyjnego o czułości i swoistości na poziomie odpowiednio 60 % oraz 89 %. Wartości te są zbliżone do obecnie stosowanych testów diagnostycznych tj. BTA TRAK czy NMP 22.

Piśmiennictwo:

[1] M. Artymowicz, W. Struck-Lewicka, P. Wiczling, M. Markuszewski, M.J. Markuszewski, D. Siluk. *Anal Bioanal Chem.* vol. 415: 5511-5528, 2023. DOI: 10.1007/s00216-023-04826-0

Finansowanie:

Projekt został dofinansowany przez Agencję Badań Medycznych w ramach Krajowego planu rehabilitacji i wzmocnienia odporności, komponent D „Efektywność, dostępność i jakość systemu opieki zdrowotnej” inwestycja D3.1.1 „Kompleksowy rozwój badań w zakresie nauk medycznych i nauk o zdrowiu” (nr 2024/ABM/03/KPO/KPOD.07.07-IW.07-0075/24-00).

Aktywność, enancjoselektywność i stabilność CALB immobilizowanej na agarozie z grupami oktylowymi w modelowych reakcjach o znaczeniu farmaceutycznym

Tomasz Siódmiak¹, Joanna Siódmiak², Jacek Dulęba¹, Gudmundur G. Haraldsson³

¹ Katedra Farmacji Praktycznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

² Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

³ Science Institute, University of Iceland, 107 Reykjavík, Iceland

Słowa kluczowe: lipaza B z *Candida antarctica*, agaroz z grupami oktylowymi, immobilizacja, rozdział kinetyczny, biokataliza enancjoselektywna

Wstęp

Rosnące zapotrzebowanie na bezpieczne i wydajne metody otrzymywania enancjomerów związków o aktywności farmakologicznej uzasadnia rozwój biokatalizy enancjoselektywnej. Do głównych ograniczeń praktycznego wykorzystania enzymów w środowisku organicznym należą niewielka aktywność katalityczna oraz niewystarczająca stabilność ich wolnych form. Celem pracy było określenie wpływu warunków immobilizacji lipazy B z *Candida antarctica* (CALB) na agarozie z grupami oktylowymi, materiału naczynia oraz sposobu przechowywania na aktywność, enancjoselektywność i stabilność biokatalizatora w dwóch modelowych reakcjach o znaczeniu farmaceutycznym [1,2]. Warunki immobilizacji optymalizowano dla każdej reakcji, po czym immobilizowaną CALB poddawano 48-godzinnemu suszeniu w warunkach otoczenia. CALB zastosowano w dwóch modelach rozdziału kinetycznego: estryfikacji (*R,S*)-flurbiprofenu metanolem oraz transestryfikacji (*R,S*)-1-feniloetanolu octanem izopropenylu. Środowisko obu reakcji stanowił 1,2-dichloropropan; temperatura wynosiła 37 °C, a czas - 24 h. Konwersję i nadmiar enancjomeryczny produktu (ee_p) wyznaczano metodą HPLC z chiralną fazą stacjonarną, a enancjoselektywność wyrażano wartością *E*. Wyniki przedstawiono jako średnią $\pm$ odchylenie standardowe ($n = 3$).

Wyniki i wnioski

Immobilizacja CALB w 100 mM buforze Tris (pH 9) umożliwiła otrzymanie estru metylowego (*R*)-flurbiprofenu o ee_p równym $89,6 \pm 2,0\%$. W naczyniach polipropylenowych konwersja reakcji katalizowanej przez immobilizowaną CALB była ponad dziewięciokrotnie większa niż w naczyniach szklanych i około 30-krotnie większa niż w przypadku enzymu w postaci wolnej. Po siedmiu dniach przechowywania biokatalizatora w postaci suchej, przy ograniczonym dostępie wilgoci, w komorze klimatycznej lub lodówce konwersja była o około 60% wyższa niż w wariancie bez etapu przechowywania [1].

Immobilizacja CALB w 300 mM buforze cytrynianowym (pH 4) zapewniła najkorzystniejsze parametry transestryfikacji (*R,S*)-1-feniloetanolu. Uzyskano octan (*R*)-1-feniloetylu przy konwersji $43,1 \pm 0,5\%$ i ee_p równym $99,8 \pm 0,2\%$; wartość *E* przekraczała 200. Po siedmiu dniach przechowywania biokatalizatora w postaci suchej, w temperaturze 65 °C i bez dostępu światła, konwersja wynosiła $42,5 \pm 0,8\%$, a ee_p $99,9 \pm 0,1\%$ [2].

Zestawienie wyników obu reakcji wskazuje na konieczność indywidualnej optymalizacji warunków immobilizacji CALB. Materiał naczynia wpływał na aktywność lipazy. Po przechowywaniu immobilizowanego enzymu w postaci suchej jego parametry katalityczne nie ulegały pogorszeniu w badanych warunkach. Uzyskane wartości ee_p oraz wyniki badań stabilności uzasadniają dalsze prace nad zastosowaniem CALB immobilizowanej na agarozie z grupami oktylowymi do selektywnego otrzymywania enancjomerów związków o znaczeniu farmaceutycznym.

Piśmiennictwo:

- [1] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Kocot, N.; Mastalerz, R.; Haraldsson, G.G.; Marszał, M.P.; Siódmiak, T. A New Approach in Lipase-Octyl-Agarose Biocatalysis of 2-Arylpropionic Acid Derivatives. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 5084.
- [2] Siódmiak, J.; Dulęba, J.; Kocot, N.; Mastalerz, R.; Haraldsson, G.G.; Siódmiak, T. CALB Immobilized on Octyl-Agarose—An Efficient Pharmaceutical Biocatalyst for Transesterification in Organic Medium. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 6961.

Synteza i badania strukturalne hybrydowych pochodnych indolu i oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny jako potencjalnych inhibitorów MMP-13

Aleksandra Sochacka-Ćwikła¹, Remigiusz Płaczek², Marcin Mączyński¹, Żaneta Czyżnikowska²

¹ Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław

² Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: indol, oksazolo[5,4-*d*]pirymidyna, analiza spektralna, inhibitory MMP-13

Wstęp

Kolagenaza 3 (MMP-13) należy do rodziny wielodomenowych cynkowych endopeptydaz biorących udział w rozkładzie komponentów macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix* - ECM), m.in. kolagenu i składników błon podstawnych. MMP-13 poprzez zmianę składu ECM bezpośrednio umożliwia wzrost i migrację komórek nowotworowych oraz proces angiogenezy w obrębie rozwijającego się guza. Nadekspresja MMP-13 powiązana jest z większą inwazyjnością i szybszym powstawaniem przerzutów odległych, co ma przełożenie na gorszy przebieg choroby. Wysoką ekspresję MMP-13 obserwuje się w różnych typach nowotworów złośliwych, w tym raku piersi, jelita grubego oraz czerniaku. Hamowanie aktywności MMP-13 stanowi zatem ważny kierunek poszukiwań nowych leków przeciwnowotworowych [1].

Materiały i Metody

W ramach przeprowadzonych badań zsyntezowano hybrydowe pochodne zawierające pierścień indolu połączony z układem oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny o potencjalnie selektywnym działaniu hamującym wobec MMP-13 oraz aktywności przeciwnowotworowej. Zaprojektowane związki hybrydowe zostały otrzymane w trzyetapowym procesie syntezy z wykorzystaniem odczynników dostępnych komercyjnie (Rys. 1). Następnie związki zostały oczyszczone metodą preparatywną chromatografii cieczowej z wykorzystaniem systemu Pure Essential Flash C-900 wyposażonego w kolumnę EcoFlex z użyciem eluentu chloroform/metanol. Struktury otrzymanych pochodnych zostały określone za pomocą technik spektroskopowych takich jak HR-MS, IR, 1D oraz 2D NMR. Aktywność hamująca tych cząsteczek wobec MMP-13 została określona badaniami *in silico* poprzez przeprowadzenie symulacji dokowania molekularnego i dynamiki molekularnej oraz badaniami *in vitro* z wykorzystaniem fluorometrycznych zestawów do testów przesiewowych firmy Abcam. W celu określenia selektywności badanych pochodnych dodatkowo został oceniony ich wpływ *in vitro* na aktywność kolagenazy 2 (MMP-8).



Rys. 1. Schemat syntezy hybrydowych pochodnych indolu i oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny.

Wyniki i wnioski

Wybrana metoda syntezy, która została opracowana i opisana w naszej wcześniejszej pracy [2], okazała się skuteczna do otrzymania serii hybrydowych połączeń indolu i oksazolo[5,4-*d*]pirymidyny. Analiza spektralna jednoznacznie potwierdziła uzyskanie zaprojektowanych struktur związków. Szczególnie przydatna była metoda 2D NMR wykorzystująca zjawisko przestrzennego oddziaływania jąder atomowych (efekt NOE), która pozwoliła określić, że w wyniku syntezy powstały oczekiwane izomery 6-indolometylo-7(6*H*)-iminy. Co istotne, dla badanej serii związków w zastosowanych warunkach reakcji nie zaobserwowano przegrupowania Dimrotha prowadzącego do izomerów 7-*N*-indolometylo-7-aminowych. Symulacje dynamiki molekularnej oraz energia swobodna wiązania (w zakresie od -17 do -23 kcal/mol) potwierdziły stabilne i silne oddziaływanie badanych pochodnych z miejscem aktywnym MMP-13 w porównaniu do związku referencyjnego. Wstępne wyniki badań *in vitro* wskazują, że omawiane związki hybrydowe stanowią obiecujące inhibitory MMP-13, które jednocześnie nie hamują aktywności MMP-8, co sugeruje korzystny profil selektywności wobec badanych metaloproteinaz. W celu dalszej oceny właściwości przeciwnowotworowych badanych cząsteczek prowadzone są testy cytotoksyczności z wykorzystaniem ludzkich linii komórek nowotworowych A375 (czerniak) i HT29 (rak jelita grubego).

Piśmiennictwo:

[1] S. Li et al. *Cancers (Basel)*, vol. 14: 3263, 2022. DOI: 10.3390/cancers14133263.

[2] A. Sochacka-Ćwikła et al. *Molecules*, vol. 25: 3558, 2020. DOI: 10.3390/molecules25153558.

Modelowanie molekularne w naukach farmaceutycznych

Maciej Spiegel

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: modelowanie molekularne, projektowanie leków, badania *in silico*, chemia obliczeniowa

Wstęp

Współczesny proces odkrywania i rozwoju leków charakteryzuje się wysokimi kosztami oraz znacznym odsetkiem niepowodzeń na późnych etapach badań. Modelowanie molekularne, obejmujące metody chemii kwantowej, dokowanie molekularne oraz dynamikę molekularną, umożliwia atomistyczną interpretację mechanizmów aktywności biologicznej i dostarcza narzędzi wspierających kolejne ogniwa ścieżki farmacji translacyjnej: od identyfikacji celu terapeutycznego, przez optymalizację kandydatów na leki, aż po ich tanią oraz ekologiczną syntezę, a także projektowanie systemów ich dostarczania. Celem komunikatu jest przedstawienie na wybranych przykładach badań własnych, że podejście to stanowi nie zestaw izolowanych technik, lecz spójny język opisu zjawisk molekularnych, efektywny dla chemicznie i biologicznie odmiennych układów.

Materiały i metody

Prezentowany przekrój badań zrealizowano z wykorzystaniem teorii funkcyjnału gęstości, metod *ab initio* wysokiej dokładności, dokowania molekularnego, klasycznej dynamiki molekularnej oraz symulacji hybrydowych QM/MM, przy zastosowaniu specjalistycznych pakietów obliczeniowych. Komunikat prezentuje pięć klas układów o znaczeniu farmaceutycznym: fotouczulacze stosowane w terapii fotodynamicznej nowotworów i zmian przednowotworowych, w tym aktywowane dwufotonowo w oknie terapeutycznym bliskiej podczerwieni; związki o aktywności antyoksydacyjnej i potencjale senoterapeutycznym; układy enzymatyczne jako podstawę projektowania inhibitorów; procesy katalityczne istotne dla syntezy związków aktywnych; oraz błony lipidowe jako modele oddziaływań lek–membrana.

Wyniki i wnioski

W badaniach nad fotouczulaczami wykazano, że modyfikacje podstawników wykazują efekt synergistyczny, a nie addytywny [1,2], zaś ocena potencjału w terapii dwufotonowej, oparta wyłącznie na wzbudzeniu do najniższego stanu jasnego, systematycznie błędnie klasyfikuje obiecujących kandydatów, ignorując wyższe stany, o znacznie korzystniejszych przekrojach czynnych [3]. Identyfikacja czynników mediujących dynamikę stanów wzbudzonych, takich jak modulacja intensywności przejść elektronowych przez drgania molekularne czy zjawiska supramolekularne [4], pozwala ukierunkować poszukiwania na struktury pozbawione toksycznych metali ciężkich [2], redukując tym samym koszty syntezy i docelowo wytwarzania leku [5]. Badania aktywności antyoksydacyjnej ujawniają krytyczną rolę równowagi kwasowo-zasadowej, często pomijaną nawet w kontekście fizjologicznym [6], oraz procesy wykraczające daleko poza izolowaną zdolność zmiatania rodników: chelatowanie jonów metali przejściowych, regenerację uszkodzonych biocząsteczek oraz zdolność antyoksydantu do regeneracji. Mają one istotne znaczenie dla całościowej oceny aktywności i potencjału senoterapeutycznego [7]. Analizy mechanizmów enzymatycznych dostarczyły wyników otwierających możliwość poszukiwania nowych modulatorów aktywności spośród związków dotychczas nieklasyfikowanych jako potencjalne inhibitory bądź aktywatory [8]. Co więcej, racjonalna funkcjonalizacja nośników leku, umożliwiająca m.in. kontrolę ich płynności, przepuszczalności i termoresponsywności, wymaga mechanistycznego wglądu na poziomie atomowym, gdyż nawet subtelne różnice strukturalne między pochodnymi prowadzą do jakościowo odmiennych efektów membranowych, których nie sposób przewidzieć na podstawie samego eksperymentu [9]. Wspólnym mianownikiem tych obserwacji jest wniosek, że prawdziwa użyteczność modelowania molekularnego w naukach farmaceutycznych nie polega na prostym aplikowaniu tych samych protokołów do różnych związków, lecz na zdolności do identyfikowania głębokich, często nieintuicyjnych zależności struktura–właściwość, które wymykają się klasycznym regułom i wymagają wieloskalowego opisu mechanistycznego.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Spiegel et al., *Dyes and Pigments*, vol. 254: 113860, 2026. 10.1016/j.dyepig.2026.113860
- [2] M. Spiegel et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 27: 25927–25931, 2025. 10.1039/D5CP03186A
- [3] M. Spiegel, *Dyes and Pigments*, vol. 248: 113507, 2026. 10.1016/j.dyepig.2025.113507
- [4] M. Spiegel, *J. Nat. Prod.*, vol. 89: 233–241, 2025. 10.1021/acs.jnatprod.5c01289
- [5] S. Yang et al., *Chem Catalysis*, vol. 5: 101297, 2025. 10.1016/j.checat.2025.101297
- [6] M. Spiegel et al., *Food Chemistry*, vol. 407: 134677, 2023. 10.1016/j.foodchem.2022.134677
- [7] M. Spiegel, *Chemistry A European J*, vol. 31: e202403755, 2025. 10.1002/chem.202403755
- [8] A. R. Calixto et al., *Biochimie*, vol. 242: 108–117, 2026. 10.1016/j.biochi.2025.12.003
- [9] A. Dudek et al., *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 272: 105539, 2025. 10.1016/j.chemphyslip.2025.105539

Ocena efektu cytotoksycznego nowo syntezowanych pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny w liniach raka jajnika

Małgorzata Strzelecka¹, Iwona Deszcz², Kinga Demska², Piotr Świątek¹, Julia Bar²

¹ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Zakład Immunopatologii i Biologii Molekularnej, Katedra Podstaw Nauk Medycznych i Immunologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

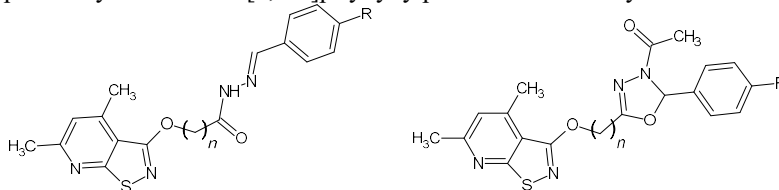
Słowa kluczowe: pochodne izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny; aktywność cytotoksyczna; rak jajnika

Wstęp

Heterogenność biologiczna i molekularna raka jajnika jest jedną z przyczyn braku skuteczności stosowanych terapii. Obecnie prowadzone badania na modelach *in vitro* i *in vivo* nad nowymi związkami heterocyklicznymi koncentrują się na identyfikacji kandydatów na leki przeciwnowotworowe, które będą charakteryzować się wysoką skutecznością wobec komórek nowotworowych przy jednoczesnym ograniczonym działaniu cytotoksycznym względem komórek prawidłowych. Celem pracy była synteza nowych pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny, zawierających w łańcuchu bocznym ugrupowania *N*-acylohydrazone lub *N*-acetylo-1,3,4-oksadiazolowe oraz ocena ich aktywności przeciwnowotworowej w warunkach *in vitro* na liniach komórkowych raka jajnika o odmiennym profilu biologicznym.

Materiały i Metody

Do syntezy zaplanowanych związków wykorzystano jako kluczowe substraty hydrazyd kwasu 4,6-dimetyloizotiazolo[5,4-*b*]pirydyn-3-yloooksyoctowego oraz jego butyrylowy analog. W wyniku kondensacji hydrazydów z odpowiednimi aldehydami aromatycznymi otrzymano serię *N*-acylohydrazonów, które następnie poddano cyklizacji, uzyskując pochodne *N*-acetylo-1,3,4-oksadiazolu. Strukturę związków potwierdzono metodami analizy spektralnej. Wzory ogólne nowych pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny przedstawiono na rysunku 1.



Rysunek 1. Wzory ogólne pochodnych izotiazolo[5,4-*b*]pirydyny, gdzie $n = 1$ lub 3 oraz $R = H, F, SCH_3$ lub OCH_3 .

Badania *in vitro* przeprowadzono na scharakteryzowanych ludzkich liniach komórkowych raka jajnika SW626 oraz OvBH-1 o określonym statusie genu TP53. W badaniach eksperymentalnych komórki nowotworowe inkubowano ze związkami MS1–MS5 w stężeniach 10 μ M, 25 μ M, 50 μ M oraz 100 μ M przez 24 h i 72 h. Przeżywalność komórek oceniono testem MTT. Efekt cytotoksyczny analizowanych związków porównano z aktywnością cytotoksyczną cisplatyny oraz paklitakselu w stężeniu 10 μ M jako związków referencyjnych. Preparaty komórkowe, w których po 72 h inkubacji żywotność komórek wynosiła poniżej 50%, barwiono błękitem trypanu (Trypan Blue), a także hematoksyliną i eozyną celem oceny zmian morfologicznych komórek nowotworowych.

Wyniki i wnioski

Badane związki MS1–MS5 wykazywały zróżnicowaną cytotoksyczność wobec komórek raka jajnika SW626 oraz OvBH-1. Zaobserwowano zależny od czasu inkubacji oraz stężenia spadek żywotności komórek, szczególnie po 72 h ekspozycji. Najsilniejsze działanie cytotoksyczne wykazały związki MS3, MS4 oraz MS5, szczególnie wobec linii OvBH-1. Po 72 h inkubacji przy stężeniu 100 μ M żywotność komórek OvBH-1 wyniosła około 9% dla MS3, 12% dla MS4 i 25% dla MS5 w porównaniu do kontroli ($p \leq 0,05$). Linia SW626 wykazała mniejszą wrażliwość na działanie badanych związków. Jedynie MS3 i MS4 w stężeniu 100 μ M po 72 h inkubacji istotnie statystycznie obniżyły przeżywalność komórek SW626 do odpowiednio 27% i 25% ($p \leq 0,05$). Obie linie raka jajnika wykazały oporność na działanie cisplatyny (przeżywalność powyżej 80%, $p \leq 0,05$). Natomiast paklitaksel powodował istotny statystycznie spadek przeżywalności komórek do poziomu poniżej 50%, z wyjątkiem linii OvBH-1, w której po 24 h inkubacji odsetek żywych komórek utrzymywał się na poziomie 84%. Dodatkowo obserwowane zmiany morfologiczne komórek w obrębie jądra (kondensacja chromatyny) i cytoplazmy (obecność wodniczek) sugerują działanie cytotoksyczne badanych substancji. Wyniki testu MTT korelowały z wynikami barwienia Trypanu Blue. Uzyskane wyniki wskazują, że pochodne izotiazolopirydyny wykazują dobrą aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka jajnika i mogą być brane pod uwagę jako potencjalne związki terapeutyczne. Dalsze badania mechanizmów ich działania mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych strategii leczenia tego nowotworu.

Badania termiczne pseudopolimorficznych odmian nowej, arylopiperazynowej pochodnej piroksykanu

Berenika M. Szczęśniak-Sięga¹, Igor Mucha²

¹ Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: piroksykan, synteza, pseudopolimorfizm, analiza termiczna

Wstęp

Polimorfizm i pseudopolimorfizm są istotnymi zjawiskami chemii ciała stałego, ponieważ wpływają na właściwości fizykochemiczne, stabilność termodynamiczną, rozpuszczalność oraz biodostępność związków biologicznie czynnych [1]. Szczególne znaczenie mają w przypadku substancji farmaceutycznych, gdzie różnice w strukturze krystalicznej mogą decydować o ich właściwościach użytkowych i skuteczności terapeutycznej. Oksykamy, których przedstawicielem jest piroksykan, należą do ważnej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, co uzasadnia poszukiwanie nowych pochodnych o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa [2]. Pochodne piroksykanu, dzięki dużej elastyczności konformacyjnej, zdolności do tworzenia wiązań wodorowych oraz występowaniu różnych form tautomerycznych, wykazują szczególnie złożone zachowanie w stanie stałym i mogą tworzyć różne formy (pseudo)polimorficzne [3]. Ich identyfikacja oraz określenie wzajemnych relacji termodynamicznych mają istotne znaczenie dla zrozumienia przemian fazowych i stabilności tych związków. Celem pracy była synteza i charakterystyka nowej arylopiperazynowej pochodnej piroksykanu, identyfikacja jej form (pseudo)polimorficznych oraz ocena ich właściwości z wykorzystaniem metod spektroskopowych, dyfrakcji rentgenowskiej i analizy termicznej. Uzyskane wyniki dostarczają nowych informacji na temat wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych i tautomerii na właściwości ciała stałego tej grupy związków.

Materialy i Metody

Nową arylopiperazynową pochodną piroksykanu otrzymano w wyniku czteroetapowej syntezy. Po krystalizacji z etanolu uzyskano dwie odmienne formy krystaliczne związku (forma I i forma II), które różniły się morfologią oraz właściwościami fizykochemicznymi. Strukturę oraz czystość obu form potwierdzono metodami spektroskopowymi, obejmującymi analizy: ¹H NMR, ¹³C NMR, FTIR i ESI-MS. Dodatkowo wykonano też analizę elementarną (C, H, N, S). Charakterystykę struktur krystalicznych przeprowadzono z wykorzystaniem rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej (XRPD), umożliwiającej porównanie obu form krystalicznych. Właściwości termiczne badano metodami różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) oraz analizy termogravimetrycznej (TGA), co pozwoliło określić temperatury przemian fazowych, stabilność termiczną oraz zmiany masy zachodzące podczas ogrzewania próbek. Uzupełniając wykonano analizę mikroskopową, aby ocenić morfologię uzyskanych kryształów.

Wyniki i wnioski

W ramach niniejszej pracy otrzymano i scharakteryzowano dwie odmienne formy krystaliczne nowej arylopiperazynowej pochodnej piroksykanu. Pomimo niemal identycznych widm spektroskopowych, formy różniły się sposobem upakowania cząsteczek w sieci krystalicznej, charakterem oddziaływań międzycząsteczkowych oraz preferowaną formą tautomeryczną, co przekładało się na ich odmienne właściwości w stanie stałym. Analiza termiczna wykazała, że forma I stanowi termodynamicznie stabilną odmianę związku, natomiast forma II jest pseudopolimorfem zawierającym cząsteczki etanolu, które ulegają usunięciu podczas ogrzewania. Przemiana ta prowadzi do przejścia w bardziej stabilną postać krystaliczną. Uzyskane wyniki potwierdzają, że nawet niewielkie różnice w strukturze krystalicznej mogą w istotny sposób wpływać na stabilność oraz przebieg przemian fazowych pochodnych oksykamów. Praca dostarcza nowych informacji na temat zależności pomiędzy pseudopolimorfizmem, tautomerią, oddziaływaniami międzycząsteczkowymi i właściwościami termicznymi, podkreślając znaczenie metod analizy termicznej w charakterystyce farmaceutycznie istotnych związków.

Piśmiennictwo:

- [1] J. Bernstein, Polymorphism - A perspective, *Cryst. Growth Des.* 11: 632–50, 2011. doi.org/10.1021/cg1013335
- [2] S. Xu et al, Oxikams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond, *IUBMB Life* 66: 803-811, 2014. doi.org/10.1002/iub.1334
- [3] W. Liu et al, Influence of structure on the spectroscopic properties of the polymorphs of piroxicam, *J. Phys. Chem. B* 114: 16641-16649, 2010. doi.org/10.1021/jp1084444

Synteza oraz badania *in silico* nowych pochodnych pirolo[3,4-*c*]pirydyny o spodziewanej aktywności przeciwzapalnej

Łukasz Szczukowski, Piotr Świątek

Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: pirolo[3,4-*c*]pirydyna; COX; ADME; 1,3-tiazol;

Wstęp: Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu oraz różnorodnych stanów zapalnych pozostaje wyzwaniem dla współczesnej medycyny i farmacji. Mimo powszechnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i innych środków przeciwbólowych, często okazują się one nieskuteczne i mogą wywoływać groźne działania niepożądane. Istotnym problemem jest gastrotoksyczność, wynikająca z osłabienia bariery śluzówkowej wskutek ograniczonej syntezy cytoprotekcyjnych prostaglandyn. Dlatego też, istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych, ale przede wszystkim bezpiecznych leków przeciwzapalnych [1, 2]. Warto zauważyć, że pochodne pirolo[3,4-*c*]pirydyny są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy (COX). Ponadto, badania *in vivo* wykazały, że związki te nie powodują uszkodzeń przewodu pokarmowego i obniżają poziom różnych mediatorów stanu zapalnego tj. MPO, PDE₂ czy TNF- α [3, 4].

Materiały i Metody: Struktura oraz czystość tytułowych pochodnych zostały potwierdzone technikami spektralnymi – ¹H i ¹³C NMR, ESI-MS i FT-IR. Podstawowe właściwości farmakokinetyczne nowych związków, w tym ich rozpuszczalność oraz przenikalność przez błony biologiczne, określono przy użyciu metod obliczeniowych. Ponadto, zidentyfikowano potencjalne cele molekularne dla omawianych pochodnych i przeprowadzono badania dokowania molekularnego.

Wyniki i Wnioski: W wyniku zaplanowanej syntezy otrzymano serię nowych, 1,3-tiazolowych pochodnych pirolo[3,4-*c*]pirydyny, cechujących się obiecującymi właściwościami farmakokinetycznymi i potencjalnie dobrą biodostępnością po podaniu doustnym. Wyznaczone teoretycznie potencjalne cele molekularne sugerują, że tytułowe związki mogą wpływać na ekspresję różnych mediatorów oraz szlaków sygnalizacyjnych zaangażowanych w inicjację oraz przebieg procesu zapalnego.

Piśmiennictwo:

[1] Laine L. *J. Pain Symptom Manag.* 25, (2003) 32-40; DOI: [10.1016/s0885-3924\(02\)00629-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00629-2)

[2] Wallace J. L. et al. *Br. J. Pharmacol.* 165, (2012) 67-74; DOI: [10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x)

[3] Krzyżak E. et al. *Molecules* 25(12), 2934; <https://doi.org/10.3390/molecules25122934>

[4] Szkatuła D. et al. *Arch. Pharmacol.* 393, 5, (2020) 813–827; DOI: [10.1007/s00210-019-01783-3](https://doi.org/10.1007/s00210-019-01783-3)

Fused benzodiazepine derivatives as a potential tool for cancer treatment

Paweł Szlufik^{1,2}

Chemistry and Drug Technology 'Drug Design' Scientific Club

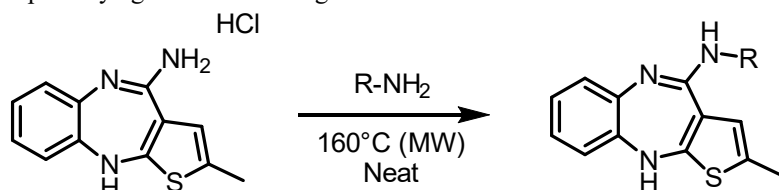
¹ Cracow University of Technology, CUT Doctoral School, Faculty of Chemical Engineering and Technology, 24 Warszawska Street, 31-155 Cracow, Poland² Selvita S.A., 79 Podole Street, 30-394 Cracow, Poland

Scientific Supervisor: dr hab. n. farm. inż. Jolanta Jaśkowska, dr inż. Damian Kułaga, dr inż. Rafał Lisiak

Keywords: benzodiazepines, lung cancer, inhibition, MW synthesis**Abstract:**

Heterocyclic compounds play a pivotal role in contemporary medicine and pharmacology owing to their broad spectrum of applications. Modern medicinal and organic chemistry are largely centered on this class of molecules, which frequently serve as important structural motifs in pharmaceutical compounds.¹ Among these, nitrogen-containing heterocycles compounds have attracted particular attention due to their widespread application in synthetic organic chemistry, particularly in the design and development of small-molecule pharmaceuticals. Of particular importance are subclasses are benzodiazepines, which rapidly emerged as valuable therapeutic agents due to their structural versatility and the feasibility of systematic scaffold modification. Unique bicyclic benzodiazepine's framework confers a broad range of biological activities, including antidepressant and anti-inflammatory effect, as well as more recently identified and intensively investigated anticancer properties.² Moreover, numerous benzodiazepine derivatives like clozapine exhibit pronounced anticancer activity, which provides strong impetus for the development of novel structural motifs and innovative synthetic methodologies enabling their preparation in a more efficient and sustainable manner. The treatment of cancer continues to represent a major challenge for scientists and clinicians worldwide. Consequently, the search for new compounds with improved therapeutic profiles remains a major objective in contemporary biomedical research. Kamal's Group studies presented interesting data regarding pyrrolobenzodiazepines and its anticancer activity. Derivatives obtained showed promising anticancer activities against four different cell lines and were compared with currently used anticancer drugs.³

Recent studies in Jaśkowska research group discovered that olanzapine derivatives present high anticancer activity against MCF-7 and MDA-MB-231 (triple-negative breast cancer) cell lines in MTS assay protocol. Therefore it was decided to prepare broad library of olanzapine derivatives to assess their activity and describe correlation between structure and activity of the compounds.⁴ Synthesis of the compounds is performed in microwave conditions and conversion to desired product is very high (80-90%). Compounds obtained in this manner will be further examined for their anticancer activity, especially against human lung cancer.

**Scheme 1 - Synthetic method for synthesis of new olanzapine derivatives.**

(1) Ajani, O. O.; Akande, M. M.; October, N.; Siyanbola, T. O.; Aderohunmu, D. V.; Akinsiku, A. A.; Olorunshola, S. J. Microwave Assisted Synthesis, Characterization and Investigation of Antibacterial Activity of 3-(5-(Substituted-Phenyl)-4,5-Dihydro-1 H -Pyrazol-3-Yl)-2 H -Chromen-2-One Derivatives. *Arab Journal of Basic and Applied Sciences* **2019**, 26 (1), 362–375.

(2) Kim, S.; Kim, S. A.; Nam, G.-H.; Hong, Y.; Kim, G. B.; Choi, Y.; Lee, S.; Cho, Y.; Kwon, M.; Jeong, C.; Kim, S.; Kim, I.-S. In Situ Immunogenic Clearance Induced by a Combination of Photodynamic Therapy and Rho-Kinase Inhibition Sensitizes Immune Checkpoint Blockade Response to Elicit Systemic Antitumor Immunity against Intraocular Melanoma and Its Metastasis. *J Immunother Cancer* **2021**, 9 (1), e001481.

(3) Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Reddy, Ch. R.; Prabhakar, S.; Markandeya, N.; Srivastava, H. K.; Sastry, G. N. Synthesis of Bis-1,2,3-Triazolo-Bridged Unsymmetrical Pyrrolobenzodiazepine Trimers via 'Click' Chemistry and Their DNA-Binding Studies. *Tetrahedron* **2010**, 66 (29), 5498–5506.

(4) Drabczyk, A. K.; Kułaga, D.; Zaręba, P.; Tylińska, W.; Bachowski, W.; Archęła, A.; Wnorowski, A.; Tzani, A.; Detsi, A.; Jaśkowska, J. Eco-Friendly Synthesis of New Olanzapine Derivatives and Evaluation of Their Anticancer Potential. *RSC Adv.* **2023**, 13 (30), 20467–20476.

Ocena zgodności pentoksyfiliny z emulsjami żywienia pozajelitowego w modelu Y-site

Szymon Tomczak¹, Aleksandra Kowalska¹, Mahmoud Taha Sarhan², Anna Jelińska¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Zagazig University, Faculty of Pharmacy, Zagazig 2, Al-Sharqia, 44519 Egypt

Słowa kluczowe: pentoksyfilina, żywienie pozajelitowe, kompatybilność, interakcje

Wstęp

Pentoksyfilina (PTX) jest pochodną metyloksantyny o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym. Wykazuje właściwości przeciwzapalne związane z nieselektywnym hamowaniem fosfodiesterazy oraz działanie hemoreologiczne, wpływające na poprawę przepływu krwi. Dodatkowo charakteryzuje się aktywnością przeciwutleniającą, immunomodulującą oraz przeciwzakrzepową. Lek ten znajduje zastosowanie głównie w terapii chorób obwodowych naczyń krwionośnych, takich jak chromanie przestankowe, a także w leczeniu zwłóknień, w tym popromiennych.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na potencjalne zastosowanie pentoksyfiliny w leczeniu pacjentów onkologicznych, u których radio- i chemioterapia mogą prowadzić do powikłań, takich jak dysfagia czy osteoradioneuropaiza. W tej grupie pacjentów często zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania farmakoterapii i żywienia pozajelitowego, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia niezgodności fizykochemicznych podczas podania przez wspólny dostęp naczyniowy. Celem pracy była ocena kompatybilności pentoksyfiliny z wybranymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu all-in-one w warunkach symulujących jednoczesne podanie przez łącznik typu Y, z uwzględnieniem wpływu rodzaju rozpuszczalnika oraz proporcji mieszania.

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem preparatu Polfilin (pentoksyfilina 20 mg/ml; 100 mg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań), który rozcieńczano w dwóch roztworach infuzyjnych: 0,9% roztworze chlorku sodu oraz roztworze Ringera. Analizie poddano sześć mieszanin do żywienia pozajelitowego typu all-in-one: sześć przeznaczonych do podania centralnego (Lipoflex Special, Omegaflex Special, Omegaflex Plus, Omegaflex Special bez elektrolitów, Kabiven, Smofkabiven) oraz trzy do podania obwodowego (Lipoflex Peri, Omegaflex Peri, Kabiven Peripheral).

Kompatybilność oceniano w modelu symulującym jednoczesne podanie przez łącznik typu Y. Przygotowano układy lek-mieszanina w różnych proporcjach objętościowych: 3:7 i 5:5 dla mieszanin centralnych, oraz 2:8 i 5:5 dla mieszanin obwodowych. Pomiary wykonywano bezpośrednio po sporządzeniu próbek ($t = 0$ h) oraz po 4 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej z dostępem do światła ($t = 4$ h). Każdorazowo ocenę rozpoczynano od badania wizualnego.

Ocenę kompatybilności oparto na analizie parametrów fizykochemicznych obejmujących: pH, osmolalność (metoda krioskopowa), mętność (turbidymetria), potencjał zeta (ELS), średnią wielkość cząstek (DLS) oraz współczynnik polidispersyjności (PDI). Dodatkowo analizowano obecność drugiej frakcji cząstek >1000 nm jako wskaźnika destabilizacji emulsji i porównano wyniki z parametrem PFAT5.

Wyniki i wnioski

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zmian wizualnych wskazujących na wytrącanie osadu, zmianę barwy ani rozkład emulsji, zarówno bezpośrednio po przygotowaniu, jak i po 4 godzinach inkubacji.

Zmiany wartości pH po dodaniu pentoksyfiliny były niewielkie i nie przekraczały wartości krytycznej 0,2, co wskazuje na brak istotnych interakcji w tym zakresie. Podobnie zmiany osmolalności nie przekraczały 5%, a ich charakter wynikał głównie z rozcieńczenia mieszanin roztworem leku. Analiza turbidymetryczna nie wykazała przekroczenia wartości granicznej zmętnienia ($\Delta NTU \geq 0,5$), co sugeruje brak wytworzenia się cząstek nierozpuszczalnych. Potencjał zeta wszystkich próbek pozostawał ujemny, a obserwowane zmiany wskazywały na niewielki wpływ dodatku leku na stabilność elektrostatyczną emulsji. Średnia wielkość cząstek nie przekraczała 500 nm, a wartości współczynnika PDI wskazywały na układy monodispersyjne. Jednakże w części próbek zawierających pentoksyfilinę rozpuszczoną w 0,9% roztworze NaCl, po 4 godzinach przechowywania, zaobserwowano obecność drugiej frakcji cząstek o średnicy >1000 nm (Omegaflex Plus, Omegaflex Special bez elektrolitów, Omegaflex Peri). Zjawisko to wskazuje na lokalną destabilizację emulsji lipidowej. Jednak wartości PFAT5 dla wszystkich badanych próbek mieszczą się w limicie i można uznać je za kompatybilne. Kompatybilność pentoksyfiliny z mieszaninami żywienia pozajelitowego zależy od składu jakościowego mieszaniny, zastosowanego rozpuszczalnika oraz proporcji mieszania. Ze względu na obserwowane zwiększające się agregaty należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania roztworu leku w chlorku sodu z emulsjami bogatymi w kwasy tłuszczowe omega.

Badanie zostało sfinansowane przez Narodowego Centrum Nauki z grantu PRELUDIUM nr: 2021/41/N/NZ5/01371

Badania rentgenostrukturalne pochodnej kwasu aminobenzoowego — inhibitora Interleukiny 15

Kinga Trzcińska¹, Piotr Krzeczynski², Olga Michalak²

¹ Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, Sekcja Analityki Badawczej, ul. Rydygiera 8, 01 – 793 Warszawa

² Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, Sekcja Chemii, ul. Rydygiera 8, 01 – 793 Warszawa

Słowa kluczowe: pochodne kwasów aminobenzoowych, chemia strukturalna

Chemia strukturalna odgrywa **kluczową rolę w projektowaniu nowych leków, umożliwiając dokładne poznanie trójwymiarowej (3D) budowy cząsteczek biologicznych oraz ich interakcji z potencjalnymi substancjami leczniczymi**. Dzięki identyfikacji dokładnego kształtu białek receptorowych lub enzymów, naukowcy mogą dopasować strukturę leku niczym „klucz do zamka”.

Poszukiwania nowych pochodnych w kontekście układu interleukin (kaskada cytokinowa) stanowi intensywnie rozwijany kierunek w nowoczesnej **chemii medycznej**. Badania te koncentrują się między innymi na projektowaniu **małocząsteczkowych inhibitorów zarówno cytokin, jak i receptorów cytokinowych np. Interleukiny-15 [1]** oraz związków wykazujących działanie **immunomodulujące**. Struktura opisanej pochodnej kwasu 1,3-aminobenzoowego pozwala na precyzyjne blokowanie receptora Interleukiny-15, a co za tym idzie, zniesienie jej biologicznej aktywności [2]. Przedstawiony związek wykazuje też szereg innych aktywności biologicznych: przeciwbakteryjną [3], przeciwgrzybiczą [4] oraz *in vivo* (*Torpedo californica*) jako inhibitor AChE z wartością IC_{50} 92 ± 5 nM (inhibicja odwracalna) [5].

Strukturę tego związku rozwiązano za pomocą krystalografii rentgenowskiej. Badania strukturalne przeprowadzono w dwóch temperaturach, 100 K oraz 295 K. Wyniki przeprowadzonych pomiarów wykazały różnice w parametrach komórki elementarnej, co świadczy o obecności dwóch różnych form polimorficznych. Wykazano też różnice w udziałach procentowych wiązań wodorowych dla obu formach.

Piśmiennictwo:

- [1] B. Żyżyńska-Granica et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 136, 543-547. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.05.034
- [2] P. Krzeczynski et al. *Molecules* **2023**, 28, 2287. DOI: 10.3390/molecules28052287.
- [3] H. M. Hassan et al. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences* **1998**, 21, 133,
- [4] D. V. Jaricote et al. *Oriental Journal of Chemistry* **2000**, 16(1), 135
- [5] J. Trujillo-Ferrara et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13(10), 1825.

Synteza i analizy *in silico* nowych alkilopochodnych 6-(4-chlorofenylo)-4-metylopirolo[3,4-*c*]pirydyny

Anna Wójcicka¹, Zuzanna Maria Kot², Katarzyna Waławczyk², Marcin Mączyński¹,
Ewa Drozd-Szczygieł¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, ul. Borowska 211A, 50-556, Wrocław

² student Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Słowa kluczowe: pirolo[3,4-*c*]pirydyny, synteza, biodostępność, aktywność biologiczna

Wstęp

Związki zawierające w swojej strukturze układ pirolo[3,4-*c*]pirydyny wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej [1]. Prowadzone dotychczas badania nad pochodnymi 6-fenylopirolo[3,4-*c*]pirydyny doprowadziły do uzyskania związków o aktywności przeciwnowotworowej i przeciwdrobnoustrojowej [2]. Kontynuując badania nad uzyskaniem nowych struktur o potencjalnej aktywności biologicznej, wprowadzono atom chloru do pierścienia fenylowego podstawionego w układzie pirolo[3,4-*c*]pirydyny.

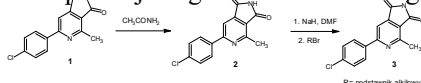
Materialy i Metody

Strukturę nowych związków potwierdzono wynikami analizy spektralnej (FTIR, MS, ¹H NMR i ¹³C NMR).

Analizy *in silico* przeprowadzono za pomocą programów SwissADME i SwissTargetPrediction.

Wyniki i wnioski

Nowe pochodne 6-(4-chlorofenylo)-4-metylopirolo[3,4-*c*]pirydyny **3** otrzymane zostały w wyniku reakcji przedstawionych na schemacie (Ryc. 1). Substratem w syntezie był otrzymany wcześniej 6-fenylo-4-metylofuro[3,4-*c*]pirydyno-1,3-dion **1** [3]. W reakcji związku **1** z acetamidem otrzymano 6-(4-chlorofenylo)-4-metylo-1*H*-pirolo[3,4-*c*]pirydyno-1,3(2*H*)-dion **2**. Imid **2** przeprowadzono w sól sodową wobec wodoru sodu w bezwodnym dimetyloformamidzie. W wyniku *N*-alkilowania soli sodowej bromkami alkilowymi otrzymano odpowiednie *N*-alkilopochodne 6-(4-chlorofenylo)-4-metylopirolo[3,4-*c*]pirydyno-1,3-dionu **3**. Struktura otrzymanych pochodnych **2** i **3** została potwierdzona metodami spektroskopowymi (FTIR, MS, NMR). W celu obliczenia ich właściwości fizykochemicznych wykonano analizy *in silico*, które potwierdziły spełnienie przez badane pochodne **2** i **3** wszystkich kryteriów biodostępności według reguł Lipińskiego, Vebera'a i Ghose'a. Na podstawie porównania ich struktury z bazami danych substancji o znanym działaniu biologicznym, przeprowadzono analizy przewidywanych interakcji zsyntetyzowanych cząsteczek z różnymi enzymami, białkami docelowymi i receptorami co umożliwiło określenie potencjalnego celu molekularnego badanych związków.



Ryc. 1. Schemat syntezy pochodnych pirolo[3,4-*c*]pirydyny.

Piśmiennictwo:

- [1] Wójcicka A. et al. *Pharmaceuticals*, vol. 14(4): 354, 2021. DOI:10.3390/ph14040354
- [2] Wójcicka A. et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, vol. 74(2):.435-443, 2017.
- [3] Wójcicka A. et al. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, vol. 81(4): 198-211, 2025. DOI:10.1107/s2053229625001858

Synteza oraz badania *in silico* nowych pochodnych 6-arylo-5-cyjanopirymidyny jako potencjalnych środków o działaniu przeciwnowotworowym

Agnieszka Kozłowska¹, Łukasz Szczukowski², Piotr Świątek²

¹ *Studenckie Koło Naukowe Chemii Farmaceutycznej, Katedra i Zakład Chemii Leków,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,
Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska*

² *Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska*

Słowa kluczowe: 6-arylo-2-metylotiopirymidyno-5-karbonitryl, piperazyna, anilina, aktywność przeciwnowotworowa

Wstęp: Choroby nowotworowe należą do głównych przyczyn zgonów na świecie i stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Ich rozwój wiąże się z niekontrolowaną proliferacją komórek, zaburzeniem procesów apoptozy oraz indukcją angiogenezy. Klasyczna chemioterapia opiera się na stosowaniu leków cytostatycznych hamujących podziały komórkowe, jednak ich ograniczona selektywność prowadzi do licznych działań niepożądanych. Z tego względu współczesne strategie projektowania leków koncentrują się na związkach wybiórczo oddziałujących z określonymi celami molekularnymi. [1] Szczególne znaczenie w projektowaniu takich cząsteczek ma pierścień pirymidyny, który dzięki podobieństwu strukturalnemu do naturalnych zasad azotowych wykazuje zdolność do oddziaływania z wieloma białkami docelowymi. Dodatkowe wprowadzenie grupy nitrylowej do pozycji C5 sprzyja tworzeniu wiązań wodorowych z centrami aktywnymi białek, co może prowadzić do zwiększenia aktywności antyproliferacyjnej. [2,3]

Materiały i metody: Budowa chemiczna otrzymanych pochodnych została potwierdzona za pomocą metod spektroskopowych, a także oceniono ich profil fizykochemiczny, farmakokinetyczny oraz potencjalne cele molekularne za pomocą narzędzi *in silico*.

Wyniki i wnioski: Zsyntetyzowano nową serię pochodnych 6-arylo-5-cyjanopirymidyny o spodziewanej aktywności przeciwnowotworowej. W celu zwiększenia ich potencjału biologicznego oraz optymalizacji właściwości farmakokinetycznych pierścień pirymidyny zmodyfikowano poprzez wprowadzenie ugrupowań piperazynowych i anilinowych, stanowiących istotne elementy farmakoforowe powszechnie wykorzystywane w projektowaniu związków o aktywności przeciwnowotworowej. Wyniki analizy *in silico* wskazują, że otrzymane pochodne, poprzez oddziaływanie na potencjalne cele molekularne, mogą hamować aktywność białek uczestniczących w regulacji wzrostu i przeżycia komórek nowotworowych, co może przekładać się na efekt antyproliferacyjny.

Piśmiennictwo:

[1] T. Besson et al. *Scientia Pharmaceutica*, vol. 94: 33, 2026. DOI 10.3390/SCIPHARM94020033

[2] F. Fleming et al. *Journal of medicinal chemistry*, vol. 53: 7902, 2010. DOI 10.1021/JM100762R

[3] A. Mahapatra et al. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 7: 123, 2021. DOI 10.1186/s43094-021-00274-

8

Novel 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline derivatives as TLR-7 modulators with pro-apoptotic properties in breast cancer cell line

Katarzyna Grychowska,¹ Olga Szewczyk-Roszczenko,² Piotr Roszczenko,²
Joanna Pęgiel,¹ Vittorio Canale,¹ Agnieszka Gornowicz,² Nika Strašek Benedik,³
Krzysztof Bielawski,² Matej Sova,³ Anna Bielawska² and Paweł Zajdel¹

¹ Faculty of Pharmacy Jagiellonian University Medical College, 9 Medyczna Str.,
30-688 Kraków, Poland

² Department of Biotechnology, Medical University of Białystok, 15-222 Białystok, Poland

³ Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

Key words: breast cancer, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline, toll-like receptor 7, apoptosis

Introduction

Breast cancer remains one of the most prevalent malignancies and a major challenge in clinical oncology. Despite advances in early detection and therapeutic approaches, the heterogeneity of breast cancer and the development of treatment resistance highlight the need for novel therapeutic strategies. One promising approach for improving breast cancer treatment involves

the activation of innate immunity through Toll-like receptors type 7 (TLR7), which induces the release of inflammatory cytokines and type I interferons. TLR7 can be modulated by a variety of small drug-like agonists, structurally inspired by purines and pyrimidines.[1]

Materials and Methods

Compounds were obtained according to a multistep synthesis protocol. Agonist properties for TLR7 receptors were evaluated in HEK293 cell line. The cytotoxic properties were studied in Human glioblastoma multiforme cells (A172 CRL-1620TM), human colon cancer cells (DLD-1 CCL-221TM, HCT-116 CCL-247TM, HT-29), and human breast cancer cell lines (MCF-7 HTB-22TM, MDA-MB-231 HTB-26TM) as well as normal skin fibroblasts using MTT assay. Metabolic stability of selected compounds was tested in rat liver microsomes. The pro-apoptotic effects were assessed using double staining with annexin V-FITC and propidium iodide. Impact on reactive oxygen species (ROS) production in MCF-7 cells was evaluated fluorometrically. Caspase activation was tested by flow cytometry analysis. [2]

Results and conclusions

We have identified a new class of 4-chloro-substituted 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline derivatives as functional TLR7 agonists. Systematic structural modifications across this series enabled the discovery of compound **14** which exhibited TLR7 agonist activity along with significant cytotoxic effects toward the MCF-7 breast cancer cell line. This compound also

displayed a favorable selectivity profile, showing limited activity against other cancer cell lines and minimal toxicity toward fibroblasts, alongside promising metabolic stability. Further studies revealed that compound **14** induces cytotoxicity through activation of the intrinsic apoptotic pathway, mediated by ROS generation and caspase activation.

The consistent activity observed for several chloro-substituted analogues highlights the potential of imidazoquinoline scaffold, expands the structure–activity landscape of imidazoquinoline- based TLR7 modulators and identifies compound **14**, as promising starting point for further optimization.

Literature:

[1] Patinote, C. et al. *Eur J Med Chem.* vol. 1:112238. 2020 DOI number: 10.1016/j.ejmech.

[2] Grychowska, K. et al. *Bioorg.Med.Chem.*, vol. 139:118700, 2026. DOI number 10.1016/j.bmc.2026.118700.

Sesja Tematyczna 2
Innowacje w technologii postaci leku

Ocena wpływu metody izolacji i oczyszczania nanopęcherzyków egzosomalnych na wydajność załadunku wankomycyny w kontekście celowanej terapii przewlekłej białaczki szpikowej

Paweł Biernat¹, Julia Ambroziak¹, Dawid Bursy¹, Dominik Marciniak¹

¹Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: egzosomy; nanonośniki; wankomycyna; enkapsulacja

Wstęp: Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest nowotworem mieloproliferacyjnym, którego leczenie opiera się na inhibitorach kinazy tyrozynowej, jednak narastająca oporność wymusza poszukiwanie nowych systemów dostarczania leków. Egzosomy, jako endogenne nanopęcherzyki o średnicy 30–150 nm, stanowią obiecującą platformę terapeutyczną ze względu na wysoką biokompatybilność, niską immunogenność oraz zdolność do ochrony ładunku przed degradacją enzymatyczną. Celem niniejszego badania była optymalizacja i ocena dwuetapowej procedury izolacji egzosomów z aspiratu szpiku kostnego oraz ilościowe oznaczenie efektywności enkapsulacji wankomycyny w tych nośnikach, z uwzględnieniem różnic parametrów fizykochemicznych pomiędzy nanopęcherzykami pochodzącymi od pacjentów z CML i osób zdrowych.

Materiały i metody: Materiał badawczy stanowił aspirat szpiku kostnego (2 ml) pobrany od pacjentów z CML oraz zdrowych ochotników. Zastosowano autorską, dwuetapową strategię izolacji łączącą wirowanie różnicowe (usuwanie zanieczyszczeń komórkowych: 6000 rpm, 45 min) z precypitacją polimerową przy użyciu odczynnika ExoQuick™ (30 min inkubacji w 4°C, zestalenie peletu: 6000 rpm, 10 min). Charakterystykę rozmiaru hydrodynamicznego i stopnia polidispersyjności przeprowadzono techniką dynamicznego rozpraszania światła (DLS) za pomocą analizatora Malvern Zetasizer Nano ZS. Załadunek wankomycyny realizowano metodą biernej inkubacji (24 h, 4°C) w roztworze o stężeniu 0,313 mg/ml. Ilość związanego leku wyznaczono spektrofotometrycznie (Jasco V-650) przy długości fali 280 nm, wykorzystując wyznaczoną krzywą wzorcową. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu testu t-Welcha oraz wieloczynnikowej analizy wariancji (Two-way ANOVA).

Wyniki i wnioski: Opracowana procedura pozwoliła na skrócenie czasu izolacji do ok. 2 godzin przy zachowaniu wysokiej jednorodności preparatu. Wykazano, że egzosomy CML są istotnie mniejsze od fizjologicznych, co determinuje ich wyższe powinowactwo do ładunku. Tabela 1. przedstawia kluczowe parametry porównawcze obu grup.

Tabela 1. Kluczowe parametry porównawcze efektywności enkapsulacji wankomycyny dla grup: CML i grupy kontrolnej.

Parametr fizykochemiczny	Grupa CML (n=5)	Grupa kontrolna (n=4)	Istotność (\$p\$)
Średni rozmiar wyjściowy [nm]	13,34 ± 3,72	30,68 ± 11,76	< 0,001
Masa leku związanego [mg]	0,393 ± 0,046	0,104 ± 0,037	< 0,001
Rozmiar po inkubacji [nm]	12,20 ± 1,14	59,50 ± 15,20	< 0,001

Analiza korelacji Pearsona wykazała silną zależność ujemną ($r = -0,89$) między rozmiarem nośnika a efektywnością załadunku leku. Brak istotnych zmian średnicy egzosomów CML po procesie inkubacji ($p = 0,214$) potwierdza mechanizm enkapsulacji wewnętrznej, podczas gdy blisko 100-procentowy wzrost rozmiaru w grupie zdrowej wskazuje na dominującą adsorpcję powierzchniową leku.

Zastosowanie zintegrowanej metody wirowania i precypitacji gwarantuje otrzymanie homogennego izolatu o wysokiej czystości farmaceutycznej w czasie znacznie krótszym niż klasyczne ultrawirowanie.

Proces chorobowy w CML indukuje zmiany w biogenezie pęcherzyków, prowadząc do powstania subpopulacji o mniejszej średnicy i unikalnym profilu białkowo-lipidowym, co 3,77-krotnie zwiększa ich wydajność enkapsulacyjną względem wankomycyny.

Piśmiennictwo:

- [1] Y. Sakamoto, at al. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 800, 48-56.
- [2] J. Li, at al. *BioMed Central Ltd.* 2025.
- [3] M. A. Khan, at al *Methods Mol. Biol.*, 2413, 165–175, 2022.
- [4] M. Kuiper, at al. *American Journal of Reproductive Immunology*, 85, 2, 2021.

Nośniki lipidowe i stałe rozproszenia jako systemy dostarczania etodolaku w hydrożelach

Anna Czajkowska-Kośnik¹, Elżbieta Tyłło², Radosław A. Wach³, Katarzyna Winnicka¹

¹ Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2C 15-222 Białystok

² Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Farmacji Stosowanej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Politechnika Łódzka,
ul. Wróblewskiego 15 93-590 Łódź

Słowa kluczowe: etodolak, nanostrukturalne nośniki lipidowe, stałe rozproszenia, żele

Wstęp

Etodolak (ETD) jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), należącym do selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2. Ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe znajduje zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych, zwłaszcza w chorobach reumatoidalnych. ETD zaliczany jest do II klasy Biofarmaceutycznego Systemu Klasyfikacji (BCS) i charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie (0,016 mg/ml) oraz dobrym przenikaniem przez błony biologiczne (logP 2,5) [1].

Podanie leków na skórę stanowi alternatywę dla drogi doustnej, umożliwiając ograniczenie działań niepożądanych oraz zapewniając komfort stosowania. Terapia miejscowa może również wspomagać leczenie doustne. Skuteczność preparatów stosowanych na skórę jest ograniczona barierą naskórkową, dlatego istotne znaczenie mają właściwości substancji czynnej i rodzaj zastosowanego nośnika. Do konwencjonalnych preparatów do stosowania miejscowego należą postaci półstałe (maści, kremy, żele) oraz preparaty płynne (roztwory, emulsje). Innowacyjne rozwiązania dotyczą wykorzystania nowoczesnych nośników w tradycyjnych postaciach leku, a wśród nich - nanostrukturalnych nośników lipidowych (NLC, *nanostructured lipid carriers*) lub stałych rozproszeń (SD, *solid dispersions*). NLC stanowią mieszaninę stałych i ciekłych lipidów w dyspersji wodnej z dodatkiem surfaktantów, natomiast SD to mieszaniny fizyczne substancji czynnej i polimeru, otrzymane m.in. metodą mielenia/kriomielenia, suszenia rozpyłowego czy liofilizacji [2,3].

Celem badań była ocena właściwości fizykochemicznych i farmaceutycznych żeli zawierających NLC oraz SD jako nośników ETD.

Materialy i Metody

Sporządzono trzy formułacje żelowe z ETD, z wykorzystaniem hydroksyetylocelulozy (HEC): P1 – żel z zawieszonym ETD, P2 – dyspersja ETD-NLC żelowana HEC oraz P3 – żel z rozproszeniem ETD-SD otrzymanym w procesie liofilizacji mieszaniny ETD i PVP/VA (tabela 1). Przygotowane żele oceniono wizualnie oraz z wykorzystaniem skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM), określono ich pH, zbadano właściwości reologiczne, mechaniczne oraz adhezyjne z wykorzystaniem różnych modeli adhezyjnych (żelatyna, skóra mysia, skóra świnińska).

Tabela 1. Skład formułacji żelowych z ETD.

Preparat	Skład (g)
ETD-HEC żel (P1)	ETD (2,0), paraben M (0,2), paraben P (0,1), glikol propylenowy (10,0), HEC (3,5), woda (do 100,0)
ETD-NLC żel (P2)	ETD (2,0), monostearynian glicerolu (7,0), Capryol 90 (3,0), Tween 20 (2,0), paraben M (0,2), paraben P (0,1), glikol propylenowy (10,0), HEC (2,0), woda (do 100,0)
ETD-SD żel (P3)	ETD (2,0), PVP/VA (4,0), paraben M (0,2), paraben P (0,1), glikol propylenowy (10,0), HEC (3,5), woda (do 100,0)

Wyniki i wnioski

Zaobserwowano różnice w barwie i konsystencji oraz w obrazie mikroskopowym żeli. Analiza SEM wskazała na bardziej uporządkowaną i porowatą strukturę żeli P2 i P3. Wartość pH żeli mieściła się w zakresie 5,3–5,4, a po 3 miesiącach przechowywania wzrost pH o 0,5–0,7 jednostki zaobserwowano jedynie dla żelu P3. Najwyższą lepkością i optymalnymi właściwościami mechanicznymi (twardość, spoistość, konsystencja) oraz adhezyjnymi charakteryzował się żel P2.

Piśmiennictwo:

[1] Drug Bank (<https://www.drugbank.ca>).

[2] Czajkowska-Kośnik A. et al. *Molecules* 28(1), 235, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28010235>.

[3] Addanki A. et al. *WJPLS* 10, 3, 73-81, 2024.

Ocena stabilności dyspersyjnej i elektrostatycznej nowych formułacji pian na bazie surfaktantów do aplikacji miejscowej

A. Dołowacka-Jóźwiak¹, A. Chojcka¹, D. Haznar -Garbacz¹, M. Gasztych², R. Dudek-Wicher³, B. Karolewicz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: nanonośniki pianotwórcze, homogenizacja wysokociśnieniowa (HPH), aplikacja dermatologiczna

Materialy i metody

Celem badań było opracowanie nowych, pianotwórczych nanonośników dermatologicznych (na bazie glukozydów i betainy), stanowiących alternatywę dla tradycyjnych terapii sterydowych w łuszczycy i AZS. Jako fazę wodną wykorzystano macerat wodny z nasion lnu (*Linum usitatissimum*), a do wybranych układów dodano wyciąg z kwiatów lawendy (*Lavandula angustifolia*). Spośród dziesięciu receptur różniących się parametrami mieszania magnetycznego, na podstawie oceny stabilności wyselekcjonowano układ placebo (K5 z *L. usitatissimum*) oraz formułę z wyciągiem lawendowym (KL5). Otrzymane układy poddano homogenizacji wysokociśnieniowej (HPH, 1–3 cykle przy 800 bar), a następnie monitorowano zmiany średniej wielkości cząstek (Z-Ave), indeksu polidispersyjności (PDI), potencjału zeta oraz pH po 14 i 30 dniach przechowywania w temperaturach 4°C, 21°C oraz 37°C. Otrzymywanie finalnej formułacji przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat otrzymywania formułacji K5 oraz KL5.

Wyniki i wnioski

Spośród dziesięciu układów jedynie receptury K5 oraz KL5 zachowały pełną stabilność i wysoką zdolność pianotwórczą, wykazując przez 30 dni (w 9°C, 24°C i 37°C) stabilne parametry dyspersyjne: Z-Ave poniżej 200 nm oraz PDI poniżej 0,4. Synergizm surfaktantów i maceratu lawendowego zapewnił silną stabilizację elektrostatyczną układu KL5 z potencjałem zeta na poziomie -51,58 mV, a wartość pH obu receptur utrzymywała się w stabilnym zakresie od 4,5 do 6,5. Przeprowadzone badania dowodzą, że homogenizacja wysokociśnieniowa jest kluczowa dla zapewnienia integralności strukturalnej nanostrukturalnych nośników pianowych. Wykazano, że naturalne słuzy roślinne oraz wyciągi mogą być integrowane z matrycą surfaktantową, tworząc bezpieczną pod względem pH, stabilną platformę aplikacyjną na uszkodzoną skórę. Wymagane są dalsze badania, w szczególności ocena mikrobiologiczna oraz określenie wpływu inkorporacji substancji aktywnych na właściwości i trwałość opracowanych układów pianotwórczych.

Piśmienictwo:

[1] Salami M., et al. The role of natural surfactants in the stability of nano-scale foaming systems. *J. Colloid Interface Sci.* 560, 210-221 (2020).

Minitabletka z prednizonem jako pediatryczna postać leku: ocena wpływu nośników hydrożelowych na uwalnianie substancji czynnej

Maja Frankiewicz¹, Katarzyna Centkowska¹, Kinga Maksymowicz¹, Małgorzata Sznitowska¹

¹Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
al. J. Gen. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska

Słowa kluczowe: minitabletka, żel, prednizon, uwalnianie

Wstęp

W praktyce klinicznej tabletki z prednizonem są często kruszone w celu dostosowania dawki do potrzeb dziecka, a następnie mieszane z pożywieniem z powodu gorzkiego smaku i niskiej akceptacji leku. Takie postępowanie może jednak prowadzić do niedokładnego dawkowania, utraty części dawki, niejednorodnego wymieszania z pokarmem oraz zmiennego uwalniania i wchłaniania substancji czynnej. Alternatywą mogą być minitabletki (MT), które umożliwiają precyzyjne i elastyczne odmierzanie dawki przez podanie odpowiedniej liczby jednostek [1]. Przy większej liczbie MT problemem może być jednak ich praktyczne podanie dziecku. Dlatego proponowanym rozwiązaniem jest zastosowanie standaryzowanego nośnika hydrożelowego, który ułatwia podanie postaci wielokompartimentowych (pelletki, minitabletki) bez istotnego wpływu na ich uwalnianie. Taki nośnik może dodatkowo poprawiać akceptowalność leku poprzez maskowanie smaku oraz zmniejszenie odczucia ziarnistości w jamie ustnej [2].

Materiały i Metody

Skład formułacji MT z prednizonem (4,6% m/m) wzorowano na preparacie handlowym Medoxa 10 mg (Polpharma). Użyto substancje pomocnicze: Vivapur 200 XLM (JRS Pharma), Starch 1500 (Colorcon), Pluronic F-127 (Sigma-Aldrich), PRUV (JRS Pharma) oraz Aerosil 200 (Degussa). Minitabletki sporządzano metodą bezpośredniej kompresji przy użyciu tabletkarki rotacyjnej (RTP-D8, Erweka) wyposażonej w stemple 13-krotne o średnicy 3 mm. Przygotowano hydrożele doustne stosując różne polimery: Carbopol 974P NF (Lubrizol), wybrane typy hypromelozy (HPMC) oraz alginian sodu (Tab.1). Zbadano właściwości reologiczne żeli za pomocą wiskozymetru rotacyjnego Anton Paar MCR 102e. Badanie uwalniania prednizonu prowadzono w aparacie koszyczkowym (100 rpm; 900 ml; 0,1 M HCl; 37°C). Testowano cztery układy: całą lub pokruszoną tabletkę Medoxa, MT luzem (9 sztuk/dawkę) oraz 9 MT w 5 g hydrożelu.

Wyniki i wnioski

Charakterystykę hydrożeli przedstawiono w Tab. 1. Największą lepkością charakteryzował się żel z karbomeru (Carbopol), lecz podczas badania z rosnącą szybkością ścinania struktura tego żelu ulegała największemu zniszczeniu. Najmniejszą i najmniej zmienną lepkością odznaczał się żel z niskolepkiej odmiany HPMC.

Na Ryc. 1 przedstawiono profile uwalniania prednizonu z MT – luzem oraz umieszczonych w żelach. Szybkość uwalniania z MT była podobna do uzyskanej z tabletki Medoxa pokruszonej: uwolnienie >80% osiągnięto po 12 min. Zawieszenie MT w żelach powodowało opóźnienie uwalniania. W czasie 30 min 80% prednizonu uwalniało się tylko w obecności żelu z karbomeru lub niskolepkiej odmiany HPMC 606, ale kinetyka uwalniania była odmienna. Alginian hamował całkowicie uwalnianie, co można wiązać z protonacją cząsteczki polimeru w środowisku kwaśnym.

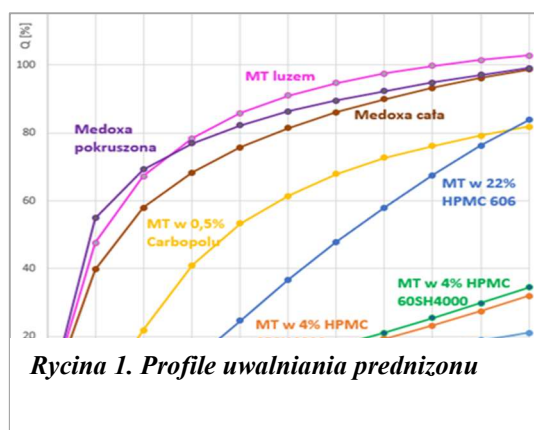
Uzyskane wyniki wskazują, że lepkość żelu, w którym mogą być aplikowane MT nie jest odpowiednim parametrem pozwalającym na przewidywanie wpływu żelu na uwalnianie substancji czynnej, a rodzaj polimeru ma podstawowe znaczenie. Karbomer może być rozpatrywany jako polimer najmniej opóźniający uwalnianie, co może być związane z właściwościami reologicznymi i zmianą struktury w warunkach badania.

Piśmiennictwo:

- [1] V. Klingmann et al. *Journal of Pediatrics*, vol. 201, 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.031
- [2] D.A. Satyanarayana et al. *Current Drug Therapy*, vol. 6:2, 2011. DOI: 10.2174/157488511795304921

Tabela 1. Charakterystyka żeli

Typ polimeru i stężenie [%]	pH	Lepkość [Pa·s] Szybkość ścinania:	
		0,01 [s ⁻¹]	100 [s ⁻¹]
Alginian sodu	4	7,2	40,8 ± 2,5
Carbopol	0,5	6,3	1524,5 ± 141,8
HPMC 60SH4000	4	5,3	69,8 ± 3,6
HPMC 65SH4000	4	4,3	83,5 ± 9,1
	5	4,2	169,1 ± 22,3
HPMC 606	22	7,2	29,7 ± 4,2



Rycina 1. Profile uwalniania prednizonu

Projektowanie i optymalizacja składu mieszaniny surfaktantów dla okulistycznych nanoemulsji na bazie kwasu oleinowego otrzymywanych metodą homogenizacji wysokociśnieniowej

Agnieszka Gawin-Mikołajewicz¹, Dominik M. Marciniak¹, Katarzyna Malec¹,
Bożena Karolewicz¹

¹ *Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław*

Słowa kluczowe: okulistyczne nanoemulsje, klotrimazol, homogenizacja wysokociśnieniowa (HPH), optymalizacja formulacji

Wstęp

Okulistyczne nanoemulsje są obiecującymi nośnikami substancji leczniczych, umożliwiającymi zwiększenie rozpuszczalności, stabilności oraz biodostępności ocznej związków słabo rozpuszczalnych w wodzie. Homogenizacja wysokociśnieniowa (HPH) jest wydajną i łatwą do skalowania metodą wytwarzania, umożliwiającą otrzymywanie stabilnych nanoemulsji o małym rozmiarze kropli przy jednoczesnym ograniczeniu ilości surfaktantów [1,2]. Celem pracy była optymalizacja nanoemulsji na bazie kwasu oleinowego przeznaczonych do okulistycznego podawania klotrimazolu (CLT) – lipofilowej substancji przeciwgrzybiczej należącej do II klasy BCS.

Materiały i metody

Przygotowano nanoemulsje placebo zawierające 13 % (m/m) kwasu oleinowego z różnymi stężeniami surfaktantów (Kolliphor EL lub Tween 80) oraz kosurfaktantów (glikol propylenowy, PEG 200 lub triacetyna). Wszystkie formułacje poddano homogenizacji wysokociśnieniowej w identycznych warunkach (3 cykle homogenizacji przy ciśnieniu 1000 bar). Otrzymane nanoemulsje scharakteryzowano pod względem wielkości cząstek, indeksu polidispersyjności (PDI), potencjału zeta, stabilności oraz oddziaływań molekularnych z wykorzystaniem technik dynamicznego rozpraszania światła (DLS), analizy Turbiscan oraz spektroskopii NMR.

Wyniki i dyskusja

Stężenie surfaktantu zidentyfikowano jako główny czynnik wpływający na wielkość kropli – jego wzrost prowadził do zmniejszenia rozmiaru cząstek. Tween 80 wykazywał wyższą skuteczność emulgującą niż Kolliphor EL, jednak nie przekładało się to na lepszą stabilność podczas przechowywania. Stężenie kosurfaktantu miało niewielki wpływ na wielkość cząstek, natomiast istotnie oddziaływało na stabilność fizyczną formułacji. Najniższą stabilnością charakteryzowały się układy zawierające triacetynę, podczas gdy glikol propylenowy i PEG 200 w podobnym stopniu poprawiały stabilność formułacji. Zastosowana platforma optymalizacyjna umożliwiła wybór formułacji o wielkości kropli od 88,5 do 97,1 nm oraz niskich wartościach PDI (0,080–0,117). Spośród nich formułacja NE4_KOL6_PG2 zawierająca CLT wykazała najkorzystniejsze właściwości fizykochemiczne, przewidywany okres trwałości przekraczający pięć miesięcy i szybsze uwalnianie klotrimazolu w porównaniu z referencyjnym roztworem olejowym.

Wnioski

Zaproponowana platforma optymalizacyjna okazała się skutecznym narzędziem do racjonalnego projektowania stabilnych okulistycznych nanoemulsji z klotrimazolem otrzymywanych metodą homogenizacji wysokociśnieniowej.

Piśmiennictwo:

- [1] Schreiner T.B. et al. Formulation and optimization of nanoemulsions using the natural surfactant saponin from Quillaja bark, *Molecules* 25 (2020).
[2] Silva H.D. et al. Influence of surfactant and processing conditions in the stability of oil-in-water nanoemulsions, *J. Food Eng.* 167 (2015).

Ocena właściwości fizykochemicznych hydrożeli złożonych z metylocelulozy oraz chitozanu, zawierających albuminę

Wioletta Gebel¹, Grzegorz Gądek², Lucyna Bułaś¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 41-200 Sosnowiec ul. Jedności 8B

² Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 41-200 Sosnowiec ul. Jedności 8B

Słowa kluczowe: albumina, metyloceluloza, chitozan, aplikacja na skórę

Wstęp

We współczesnej farmacji, biofarmacji i inżynierii tkankowej rozwój systemów kontrolowanego dostarczania substancji czynnych (Drug Delivery Systems, DDS) koncentruje się na transporcie i kontrolowanym uwalnianiu makrocząsteczek terapeutycznych, takich jak białka i peptydy, charakteryzujących się niską stabilnością oraz podatnością na degradację [1,2]. Ze względu na długi biologiczny okres półtrwania albumina znajduje zastosowanie jako nośnik i modyfikator peptydów oraz białek o krótkim czasie działania, a także w formulacjach przeciwnowotworowych, czego przykładem jest preparat Abraxane [3–5]. Przedmiotem badań było opracowanie hydrożeli opartych na metylocelulozie oraz układów metyloceluloza–chitozan o zróżnicowanym składzie i ocena wpływu ich składu na właściwości fizykochemiczne, reologiczne oraz kinetykę uwalniania albuminy. Celem pracy była ocena zastosowanych hydrożeli jako nośników makrocząsteczkowych substancji leczniczych, zdolnych do zapewnienia ich stabilności i kontrolowanego uwalniania. Chitozan zastosowano w celu modyfikacji właściwości matrycy oraz zwiększenia oddziaływań z ujemnie naładowaną albuminą.

Materialy i metody

Sporządzone 3 formułacje hydrożelowe: MC4A (MC4%/ALB 2%), MC2CS2A (MC2%/CH2%/ALB2%) oraz MC2CS4A (MC2%/CH4%/ALB2%). Przeprowadzone badania obejmowały analizę sensoryczną, pomiary pH, poprzez bezpośrednie zanurzenie elektrody w hydrożelach, analizę tekstury z zastosowaniem teksturometru TX-700 firmy Lamy Rheology Instruments oraz ocenę parametrów reologicznych, z zastosowaniem reometru rotacyjnego RM 200 Touch z mostem CP1 Plus i systemem pomiarowym MS CP 2445, firmy Lamy Rheology Instruments. Badania kinetyki uwalniania albuminy przeprowadzono z wykorzystaniem komór dyfuzyjnych Franz'a oraz syntetycznej membrany Strat-M™, imitującej ludzką skórę. Ilość uwolnionej albuminy oznaczono spektrofotometrycznie przy wyznaczonej długości fali $\lambda = 278,5$ nm.

Wyniki i wnioski

Wszystkie badane hydrożele wykazały charakter nienewtonowski, rozrzedzany ścinaniem. Wprowadzenie chitozanu skutkowało wzrostem lepkości oraz zwiększeniem tiksotropii. Dodatek chitozanu do metylocelulozy zwiększył przyczepność oraz spowodował zmniejszenie spójności i elastyczności hydrożeli, w ilości 4% zwiększył również twardość. Analiza sensoryczna wykazała pogorszenie właściwości aplikacyjnych przez chitozan. Wprowadzenie chitozanu (CS) w ilości 2% w preparacie MC2CS2A spowodowało niemal dwukrotne zwiększenie ilości uwalniania albuminy w ciągu 8 godzin trwania badania, a także przyspieszenie procesu jej uwalniania. Zwiększenie zawartości CS do 4% (MC2CS4A) przyczyniło się do uzyskania kontrolowanego procesu uwalniania, jednakże bez zwiększenia ilości uwolnionej albuminy.

CS w zależności od stężenia, może wpływać na profil uwalniania albuminy. Może zwiększać ilość uwolnionej albuminy lub zapewnić kontrolowany proces uwalniania, co zapewnia stężenie substancji aktywnej na stałym poziomie. Mimo nieznacznego pogorszenia rozsmarowywalności, może zapewnić korzystny efekt terapeutyczny, wynikający ze zwiększenia dostępności albuminy po aplikacji preparatu na skórę.

Piśmiennictwo:

- [1] L. Altomare et al. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* vol. 27, 2016, DOI:10.1007/s10856-016-5703-8.
- [2] M. Kaur et al. *Polymers*, vol. 15, 2023, DOI:10.3390/polym15092028.
- [3] B. Konopska et al. *Pharmaceutics*, vol. 18, 2026, DOI:10.3390/pharmaceutics18010130.
- [4] G. Xiong et al. *Drug Deliv.* vol. 33, 2026, DOI:10.1080/10717544.2026.2614801.
- [5] G. Murphy et al. *J. Controlled Release*, vol. 380, 2025, DOI:10.1016/j.jconrel.2025.01.035.

Optimalizacja technologii wytwarzania minitabletek na przykładzie simwastatyny

Marta Prażanowska¹, Arleta Dołowska-Jóźwiak¹, Katarzyna Malolepsza-Jarmołowska¹,
Daniel Żakowiecki², Dorota Haznar-Garbacz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211A, 50-556 Wrocław

² Chemische Fabrik Budenheim KG, Rheinstrasse 27, 55257 Budenheim, Germany

Słowa kluczowe: minitabletki, simwastatyna, tabletkowanie bezpośrednie, QbD

Wstęp

Współczesna farmacja stoi przed wyzwaniem opracowywania postaci leków, które nie tylko zapewniają odpowiednią skuteczność terapeutyczną, lecz także odpowiadają na zróżnicowane potrzeby pacjentów. Coraz większe znaczenie przypisuje się personalizacji farmakoterapii, której celem jest dostosowanie leczenia do indywidualnych cech pacjenta, takich jak wiek, zdolność połykania oraz wymagania dotyczące dawkowania. W tym kontekście szczególnie obiecującą postacią leku są minitabletki, które umożliwiają zarówno zwiększenie komfortu stosowania produktów leczniczych, jak i precyzyjne dostosowanie dawki substancji czynnej do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Materiały i Metody

W celu opracowania składu formułacji minitabletek przeprowadzono badania preformulacyjne obejmujące analizę mikroskopową substancji, ocenę właściwości płynięcia proszków oraz oznaczenie gęstości po ubiciu. Na podstawie uzyskanych wyników opracowano trzy składy mas tabletkowych, różniące się proporcjami celulozy mikrokrystalicznej i diwodorofosforanu wapnia. Składy mas proszkowych wykorzystanych w badaniach przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Procentowy skład mas tabletkowych użytych do sporządzenia minitabletek [%].			
Substancja w %	F 1	F2	F3
Simwastatyna	21,7	21,7	21,7
PharSQ® Coarse A60	18,9	37,8	56,7
Herveten® 102	56,7	37,8	18,9
Ac-Di-Sol® SD-711	2,0	2,0	2,0
Stearynian magnezu	0,7	0,7	0,7

Z opracowanych formułacji wytworzono minitabletki z zastosowaniem trzech wartości siły kompresji: 100 kg, 125 kg oraz 150 kg. Otrzymane minitabletki poddano ocenie właściwości fizykochemicznych zgodnie ze standardowymi lub zmodyfikowanymi metodami opisanymi w Farmakopei Polskiej XIII (FPXIII). Zakres badań obejmował ocenę wizualną, badanie jednolitości masy, oznaczenie wytrzymałości tabletek na zgniatanie, określenie czasu rozpadu w wodzie, ocenę odporności na ścieranie oraz oznaczenie jednolitości zawartości simwastatyny.

Wyniki i wnioski

Zgodnie z koncepcją Quality by Design (QbD) jakość produktu leczniczego jest projektowana już na wczesnych etapach jego opracowywania poprzez identyfikację krytycznych atrybutów jakości (CQA) oraz krytycznych parametrów materiałowych i procesowych (CMA, CPP). W niniejszej pracy opracowano minitabletki z simwastatyną jako alternatywną postać leku względem konwencjonalnych tabletek. W

pierwszym etapie przeprowadzono ocenę właściwości fizykochemicznych substancji zastosowanych w formułacji. Analiza mikroskopowa wykazała, że cząstki simwastatyny oraz PharSQ® Coarse A60 miały zbliżoną wielkość (ok. 3 µm) i regularny, zbliżony do kulistego kształt. Natomiast cząstki Herveten® 102 i Ac-Di-Sol® SD-711 były odpowiednio około 13- i 7-krotnie większe oraz charakteryzowały się wydłużonym kształtem. Różnice te znalazły odzwierciedlenie we właściwościach płynięcia proszków, które mają kluczowe znaczenie w procesie bezpośredniego tabletkowania minitabletek. Najlepsze właściwości płynięcia wykazywał PharSQ® Coarse A60, a spośród opracowanych formułacji najwyższą płynność uzyskano dla formułacji F3, zawierającej największy udział fosforanu wapnia. Otrzymane minitabletki charakteryzowały się gładką, błyszczącą powierzchnią oraz grubością około 2 mm. Największą grubość wykazywały minitabletki formułacji F1, natomiast najmniejszą – formułacji F3 o najwyższej zawartości PharSQ®. We wszystkich formułacjach wzrost siły prasowania powodował zmniejszenie grubości minitabletek. Odporność na ścieranie wszystkich serii spełniała wymagania FPXIII i wynosiła poniżej 1% (maksymalnie 0,4%). Najwyższą twardość uzyskano dla formułacji F1, natomiast najniższą dla formułacji F3. Dla wszystkich formułacji obserwowano wzrost twardości wraz ze zwiększeniem siły prasowania. Czas rozpadu wszystkich serii minitabletek w wodzie był krótszy niż 1 minuta. Najkrótszy czas rozpadu uzyskano dla serii F3 prasowanej z siłą 100 kg (około 10 s), natomiast seria F1 100 rozpadała się po około 14 s. Najdłuższe czasy rozpadu odnotowano dla minitabletek prasowanych z siłą 150 kg i wynosiły odpowiednio 17,64 s dla F3 150 oraz 50,26 s dla F1 150.

Do dalszych badań ze względu na najbardziej zrównoważone parametry wybrano minitabletki z formułacji F2.

Formulacja i badania produktów do dezynfekcji rąk

Justyna Kołodziejska¹, Paulina Nawrot¹, Michał Nachajski¹, Michał Kołodziejczyk¹

¹ Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, al. Kościuszki, 494-419 Łódź

Słowa kluczowe: mydła antybakteryjne, żele dezynfekcyjne, dezynfekcja rąk, projektowanie i badania formulacji

Wstęp

Pandemia COVID-19 skierowała uwagę na istotę prawidłowej higieny oraz dezynfekcji rąk jako podstawowej metody zapobiegania infekcjom. Nastąpił gwałtowny wzrost zapotrzebowania na produkty antybakteryjne i wirusobójcze. Celem badań jest opracowanie składu żeli dezynfekcyjnych i mydeł antybakteryjnych z zawartością kompatybilnych substancji czynnych oraz pomocniczych, które warunkują uzyskanie odpowiednich parametrów strukturalnych produktów, mających wpływ na ich właściwości użytkowe.

Materialy i metody

Opracowano po cztery wariantowe składy żeli dezynfekcyjnych i mydeł antybakteryjnych do rąk. Formułacje żeli oparto na połączeniu etanolu, diglukonianu chlorheksydyny, olejku eterycznego z drzewa herbacianego oraz mentolu. Podłoża żeli wytworzono przy udziale pochodnych celulozy. Mydła wytworzono na bazie spirytusu mydlanego, pochodnych celulozy, olejku lawendowego i glicerolu. W przypadku żeli zbadano ich parametry reologiczne, gęstość, pH, zwilżalność, adhezję, kohezję, a także oceniono kinetykę utraty lotnych składników. Mydła przebadano pod względem zdolności pianotwórczych, zwilżalności, gęstości, pH ich roztworów wodnych, napięcia powierzchniowego oraz właściwości reologicznych.

Wyniki i wnioski

Mydła antybakteryjne. Otrzymane formułacje można podzielić na dwa typy: płynne i półpłynne. Do pierwszej grupy należą mydła bazujące na HEC 250 000 oraz MC 1500, które nie posiadają granicy płynięcia. Do formułacji półpłynnych należą mydła na Celugelu® i HPMC 4000, które są ciałami nienewtonowskimi, rozrzedzanymi ścinaniem, z granicą płynięcia. Wykonane mydła nie różnią się pod względem gęstości (wartości zbliżone do 1 g/cm³) i odczynu ich wodnych roztworów. Cechują się wysoką wartością liczby pienienia i obniżają napięcie powierzchniowe w zbliżonym zakresie wartości. Najlepszą zwilżalnością cechuje się mydło bazujące na HEC 250 000, natomiast najniższą mydło bazujące na Celugelu®. Wszystkie wytworzone mydła posiadają kąty zwilżania mieszczące się w zakresie, który zapewnia odpowiednio dobrą zwilżalność skóry rąk.

Żele dezynfekcyjne. Najwyższą lepkością strukturalną charakteryzuje się żel na bazie HPMC 4000, natomiast najniższą na bazie HEC 250 000. Wszystkie żele są ciałami nienewtonowskimi, rozrzedzanymi ścinaniem. Różnice w płynności formułacji wynikają z rodzaju użytej pochodnej celulozy oraz jej zdolności do wiązania alkoholu. Formułacje cechują się dobrą zwilżalnością skóry rąk, o czym świadczą wartości kątów zwilżania niższe od 90. Uzyskane wyniki adhezji uzależnione są od rodzaju użytej pochodnej celulozy. Najlepszą przylegalność wykazuje formułacja na Celugelu®. Wszystkie żele charakteryzują się wysokim poziomem strukturalnej spójności (wartość kohezji bliska 1) oraz pH kompatybilnym ze skórą i optimum aktywności diglukonianu chlorheksydyny (5,5 – 7,0). Najsłabszą tendencję do utraty lotnych składników (etanol, olejki eteryczne) wykazano dla formułacji zawierającej Celugel®.

Piśmiennictwo:

- [1] A.P. Golin, D. Choi, A. Ghahary. *Am J Infect Control*. vol. 48: 9, 2020:1062-1067. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.182.
- [2] Y. Ma, J. Yi, J. Ma et al. *Toxics*. vol 11: 8, 2023:687. DOI: 10.3390/toxics11080687.
- [3] K. Abuga, N. Nyamweya. *Pharmacy*. vol. 9:1, 2021: 64. DOI: 10.3390/pharmacy9010064.

Development of a Dry Powder Blend Fixed-Dose Combination of Ramipril and Indapamide

Piotr Paduszyński^{1,*}, Anna Madanecka¹, Joanna Szela², Małgorzata Kosk – Wyczyńska²

¹ *Formulation Development Team, ZF Polpharma, ul. Pelplińska, 1983-200 Starogard Gdański*

² *Analytical Development Team, ZF Polpharma, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański*

Key words: Ramipril, indapamide, fixed-dose combination, dry blending, hard gelatin capsules

Main Text

Fixed-dose combinations (FDCs) of angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics are widely used in the management of hypertension and cardiovascular diseases. However, development of oral solid dosage forms containing ramipril and indapamide remains challenging due to the poor physicochemical stability of ramipril, its sensitivity to processing conditions, and the need to ensure uniform distribution of low-dose active pharmaceutical ingredients. Conventional manufacturing approaches described in the prior art often rely on wet granulation techniques, which introduce additional processing steps and may negatively impact the stability of the active substances. In particular, exposure to moisture during wet granulation can accelerate degradation pathways of ramipril, necessitating the incorporation of stabilizing agents in the formulation to mitigate degradation. Moreover, variability in blend and content uniformity may affect the dissolution performance and overall product quality.

In this study, we present the development of a novel dry powder blend pharmaceutical composition containing ramipril and indapamide. The formulation is based on a simple system consisting of microcrystalline cellulose and mannitol as key excipients, optionally combined with additional functional excipients. This approach enables the production of a homogeneous blend without the need for solvent-based processing, thereby minimizing degradation pathways and improving process robustness. The developed formulation provides an efficient strategy for achieving stability and uniformity in compliance with regulatory requirements and rapid dissolution of both active ingredients in a fixed-dose combination product intended for oral administration.

Methods

The pharmaceutical composition was prepared using a dry blending approach in which the active ingredients were mixed with defined fractions of microcrystalline cellulose followed by incorporation of mannitol and other excipients. Formulation development was performed with particular focus on critical quality attributes such as blend uniformity, content uniformity, dissolution profile, and stability according to Ph. Eur. requirements.

Results and conclusions

The developed formulations demonstrated:

- high blend and content uniformity, with low variability across sampling points,
- rapid dissolution profiles, with both active substances reaching at least 85% release within 15 minutes,
- improved stability under accelerated conditions, with reduced levels of total impurities compared to formulations prepared using wet granulation,
- bioequivalence to the corresponding commercially available mono-component products, i.e. ramipril tablets and indapamide tablets.

The obtained results confirm that the use of a dry powder blending process combined with an optimized excipient system provides a robust and scalable solution for the development of ramipril/indapamide fixed-dose combination products. The development of a formulation containing both active substances not only enabled a reduction in the number of medications taken by chronically ill patients - from two capsules or tablets to a single dosage form - but also improved the economic aspects of access to effective pharmacotherapy by reducing costs associated with packaging, transportation, and reimbursement. Moreover, ZF Polpharma, as the first manufacturer operating under EMEA regulations, introduced a widely accessible fixed-dose combination of these two active substances across a broad dosing range (four strengths), in a patient-friendly dosage form (hard gelatin titanium dioxide free capsule, lactose free formulation).

Piśmiennictwo:

[1] Madanecka A.; Paduszyński P.: "Dry powder blend pharmaceutical composition comprising ramipril and indapamide." WO2024133427A1, 2024.

Wyniki zaprezentowano w ramach projektu realizowanego przez Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. w Programie Operacyjnym Inteligentny Rozwój 2014–2020, Oś Priorytetowa I – Wsparcie prowadzenia prac B+R przez przedsiębiorstwa, Działanie 1.1 „Projekty B+R przedsiębiorstw”, Poddziałanie 1.1.1 „Badania przemysłowe i prace rozwojowe realizowane przez przedsiębiorstwa”, nr projektu POIR.01.01.01-00-0097/21, pn. „Opracowanie innowacyjnych kombinacji złożonych leków hipotensyjnych”.

Ocena stabilności API z grupy inhibitorów kinaz białkowych w preparatach liposomalnych

Katarzyna Malec¹, Laura Ledwoch¹, Bożena Karolewicz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: liposomy, sorafenib, stabilność API

Wstęp

Substancje czynne należące do inhibitorów kinaz białkowych odgrywają współcześnie zasadniczą rolę w celowanym leczeniu m.in. raka wątrobowokomórkowego. Częsteczki te charakteryzują się wysoką hydrofobowością, co prowadzi do ich niskiej biodostępności [1]. Obiecującym rozwiązaniem z dziedziny nanotechnologii jest umieszczanie takich substancji leczniczych wewnątrz struktur liposomalnych, co zwiększa rozpuszczalność substancji i ułatwia przenikanie do tkanek docelowych [2-4].

Celem pracy było opracowanie zróżnicowanych wariantów formułacji liposomalnych jako nośników dla modelowego API (sorafenibu) i wieloparametrowa ocena ich stabilności fizykochemicznej, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania różnych składów lipidowych i powiązania ich ze skutecznością i trwałością enkapsulacji w czasie.

Materialy i Metody

Stosując metodę hydratacji cienkiej warstwy wspomaganą ekstruzją, sporządzono 12 układów liposomalnych bazujących na lipidach DOPC, DOPE, DOPS, DSPC i DSPE. Zastosowano pasywną enkapsulację sorafenibu (SOR). Średnią średnicę hydrodynamiczną i wskaźnik polidispersyjności zawiesiny liposomalnej wyznaczono za pomocą metody dynamicznego rozpraszania światła (DLS). Potencjał elektrokinetyczny zbadano za pomocą metody elektroforetycznego rozpraszania światła (ELS). Zawartość sorafenibu w próbkach oceniono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) umożliwiła badania oddziaływań API-nośnik na podstawie jednowymiarowych widm ¹H i dwuwymiarowych widm ¹H-¹H NOESY.

Wyniki i wnioski

Badania rozmiary cząstek (Z-Ave) potwierdziły uzyskanie wysoce jednorodnych zawiesin (PDI <0,2) o średnicach rzędu 120–230 nm. Inkorporacja sorafenibu zwiększała średnicę hydrodynamiczną liposomów w większości próbek.

Wartości potencjału zeta oscylowały w zakresie od +2 do -23 mV. Analiza ładunku badanych nanomateriałów wykazała, że dodatek silnie hydrofobowego API modyfikował ich potencjał zeta w zróżnicowany sposób skorelowany ze składem lipidowym.

Skład i stosunek molowy lipidów stanowiły czynnik determinujący stabilność zawartości API w formułacji liposomalnej w czasie trwania badania. Długoterminowe badanie zawartości sorafenibu w temperaturach 4°C i 24°C techniką HPLC wykazało, że największą trwałość strukturalną osiągają preparaty zawierające zarówno nasycone (DSPC, DSPE), jak i nienasycone (DOPC, DOPE, DOPS) łańcuchy węglowodorowe. Chociaż wyraźna dominacja nienasyconego i płynnego DOPC (DOPS:DOPC_1:9) gwarantowała najwyższy stopień początkowej enkapsulacji (ok. 340 µg), powodowała również silną destabilizację układu podczas przechowywania.

Pomiary z użyciem techniki NMR w fazie ciekłej i HR MAS NMR (NMR o wysokiej rozdzielczości z rotacją pod kątem magicznym) dowiodły lokalizacji cząsteczki sorafenibu we wnętrzu hydrofobowego rdzenia dwuwarstwy fosfolipidowej w modelowej formułacji DOPS:DOPC_1:9_SOR. Stwierdzono interakcje przestrzenne pierścieni aromatycznych API z głównymi łańcuchami metylenowymi fosfolipidów. Obserwacja oddziaływań przestrzennych API-lipid w widmie 2D NOESY korelowała z wysoką stabilnością zawartości API w tej formułacji wyznaczoną z użyciem HPLC. Dla analogicznego eksperymentu z DOPE:DSPE_5:5_SOR nie zaobserwowano sygnałów korelacyjnych API-lipid, co może świadczyć o mniejszym powinowactwie SOR do tego układu i mniejszej stabilności SOR w dwuwarstwie. W tym przypadku brak korelacji międzycząsteczkowych w badaniu NMR odpowiadało ograniczonej stabilności API w układzie liposomalnym wyznaczonej za pomocą HPLC, co wskazuje na możliwość zastosowania metody NMR do oceny stabilności API w nośniku liposomalnym.

Piśmiennictwo

- [1] L. Wang et al. *Polymers*, 15(12): 2638, 2023. DOI 10.3390/polym15122638.
- [2] S. Liu et al. *International Journal of Nanomedicine*, 20: 3933–3944. DOI 10.2147/IJN.S489777.
- [3] A. Bartos et al. *Nanomaterials*, 12(16): 2833, 2022. DOI 10.3390/nano12162833.
- [4] X. Huang et al. *Asian J Pharm Sci*, 20(2): 101020, 2025. DOI 10.1016/j.ajps.2025.101020.

Analiza mechanistyczna divergencji pomiędzy depozytem skórnym a biodostępnością ogólnoustrojową lidokainy i tetrakainy: ocena porównawcza nowoczesnych nośników transdermalnych na modelu minipig Göttingen

Dominik Marciniak¹, Dawid Bursy¹, Paweł Biernat¹, Radosław Balwierz²

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole

Słowa kluczowe: lidokaina, tetrakaina, farmakokinetyka, biodostępność

Wstęp: Lidokaina (amidowy środek znieczulający) i tetrakaina (typ estrowy) są często stosowane w skojarzonych preparatach dermatologicznych. Kluczowym wyzwaniem w projektowaniu nowoczesnych postaci leku jest optymalizacja biodostępności bezwzględnej (F%), co ma istotne znaczenie dla bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Celem niniejszego badania pilotażowego była bezpośrednia ocena porównawcza farmakokinetyki (PK) lidokainy i tetrakainy po podaniu dożylnym (IV) oraz miejscowym (referencyjny krem Pliaglis 7%/7% vs nowa formuacja Z4T4L4 4%/4%) u mini-świń rasy Göttingen.

Materiały i Metody: Badanie przeprowadzono na trzech samcach minipigów Göttingen (n=3) w układzie trójfazowym (single-sequence, three-period design). W pierwszej fazie podano dożylnie lidokainę HCl i tetrakainę HCl w dawce 1 mg/kg. W fazie drugiej zastosowano preparat Pliaglis, a w trzeciej badaną formuację Z4T4L4 (dawka 10 g/100 cm² przez 60 min). Próbkę krwi pobierano do 24 godzin po aplikacji, natomiast biopsje skóry wykonano po 90 minutach od rozpoczęcia ekspozycji. Analizę stężeń w osoczu i skórze przeprowadzono z wykorzystaniem zwalidowanej metody chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC–MS/MS). Parametry farmakokinetyczne wyznaczono metodą niekompartymentową (NCA) przy użyciu oprogramowania Phoenix WinNonlin.

Wyniki i wnioski Po podaniu IV średni okres półtrwania eliminacji wyniósł 1,62 godz. dla lidokainy i 1,85 godz. dla tetrakainy. Produkt Pliaglis generował istotnie wyższe stężenia w skórze (lidokaina: 358 µg/g; tetrakaina: 465 µg/g) w porównaniu do Z4T4L4 (odpowiednio: 33,6 µg/g i 46,1 µg/g). Jednakże, pomimo niższych depozytów skórných, Z4T4L4 wykazał wyższą biodostępność bezwzględną (dla lidokainy: 1,98% vs 1,41%; dla tetrakainy: 3,34% vs 1,26%). **Wyniki te wskazują na istnienie „paradoксу biodostępności” – stężenie leku w skórze w określonym punkcie czasowym nie jest liniowym predyktorem całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej.** System nośnikowy Z4T4L4, oparty na promotorach sorpcji, zwiększa efektywność przenikania transdermalnego (flux), co sugeruje, że projekt formuacji krytycznie determinuje profil bezpieczeństwa i kinetykę uwalniania substancji czynnych.

Piśmiennictwo:

- [1] P. Biernat et al. *Pharmaceutics*, vol. 18: 00040, 2025. DOI: 10.3390/pharmaceutics18010040.
- [2] M. Voute et al. *Drug Des. Dev. Ther.*, vol. 15: 4091–4103, 2021. DOI: 10.2147/DDDT.S331773.
- [3] W.O. Kim et al. *Korean J. Anesthesiol.*, vol. 62: 435–440, 2012. DOI: 10.4097/kjae.2012.62.5.435.
- [4] H. Todo. *Pharmaceutics*, vol. 9: 33, 2017. DOI: 10.3390/pharmaceutics9030033.
- [5] J. Gabrielsson et al. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis*, 5th ed., 2017. ISBN: 9789198299106.
- [6] J.A. Yáñez et al. *Ther. Deliv.*, vol. 2: 643–672, 2011. DOI: 10.4155/tde.11.38.

Optimalizacja cech morfologicznych filmów polimerowych do stosowania w leczeniu wulwodynii

Michał Kołodziejczyk¹, Jakub Rosik¹, Michał Nachajski¹, Justyna Kołodziejska¹

¹ Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

Słowa kluczowe: wulwodynia, polimery, filmy polimerowe, ginekologia

Wstęp

Uczucie bólu i dyskomfortu w miejscach intymnych pojawia się bez konkretnej przyczyny, i jeśli utrzymuje się dłużej niż trzy miesiące schorzenie takie nazywa się wulwodynią. Choroba ta nie ma jednej głównej genezy, często ma wieloczynnikowe podłoże a do jej pojawienia mogą przyczyniać się między innymi: przebyte wcześniej infekcje, problemy neurologiczne zaburzenia gospodarki hormonalnej czy obecne w przeszłości zabiegi operacyjne. W celu osiągnięcia dobrostanu pacjentek poszukuje się nowych rozwiązań w zakresie substancji czynnych np. palmitoiloetanoloamid (PEA), jak i alternatywnych postaci leku jak ginekologiczne filmy polimerowe zawierające m.in. lidokainę. Celem pracy było wytworzenie filmu polimerowego o odpowiednich cechach morfologicznych dla dopochowego miejsca aplikacji. Położono nacisk na technologię wykonania filmów i zbadanie ich cech morfologicznych z dodatkiem plastyfikatora [1,2].

Materialy i Metody

Docelową postać farmaceutyczną filmu polimerowego otrzymywano metodą wylewania na płytkach szklanych przy pomocy urządzenia Elcometer 4340 Automatic Film Applicator. Zdecydowano o wylewaniu filmu na większą grubość niż standardowo, ze względu na specyfikę zewnętrznego stosowania na srom. Po pasażu i uzyskaniu odpowiedniej konsystencji filmy zdejmowano ze szklanego nośnika i poddawano badaniom. Zastosowano następującą metodykę analizy morfologicznej otrzymanej postaci farmaceutycznej: ocena jednolitego rozkładu grubości filmu przy pomocy mikrometru cyfrowego, badanie czasu rozpadu metodą statyczną, badanie kąta zwilżania przy pomocy Krüss Drop Shape Analyser z programem komputerowym Krüss Advance, na bazie modelu Younga-Laplacea, z wyznaczeniem swobodnej energii powierzchniowej (SFE) z użyciem metody Owens–Wendta–Rabela–Kaelblea (OWRK), Badanie rozciągalności i przebijałości błony przy pomocy analizatora tekstury EZ Test, model EZ-SX 500N – prod. Shimadzu z oprogramowaniem TrapezumX. Ponadto przed procesem wylewania badano lepkości żeli startowych za pomocą wiskozymetru Starvisc 200 – 2,5 Control - prod. IKA. Wszystkie uzyskane wyniki opracowywano i analizowano statystyką opisową w arkuszu MS Excel.

Wyniki i wnioski

Docelowo wytworzono trzy warianty formulacyjne filmów polimerowych, które wykazywały jednolity rozkład grubości. Zwiększenie zawartości gliceryny i plastyfikatora, przy takich samych warunkach wytwarzania, wykazywało korzystny wpływ na grubość błon, szczególnie kiedy ze względu na specyfikę drogi podania dążono do wytworzenia filmów o większej niż standardowa grubości docelowej. Zamierzeniem technologicznym było uzyskanie wydłużonego czasu rozpadu otrzymanych filmów. Średnie czasy rozpadu filmów to przedział 2h 17min - 3h 23min w zależności od użytych substancji pomocniczych. Wytworzone postaci farmaceutyczne charakteryzowały się dobrą zwilżalnością mieszczącą się w zakresie od 54.01° do 72.19° dla wody oraz 41.16-48.16° dla n-heksanu. Wraz z dodatkiem plastyfikatora spadały siły konieczne do zerwania bądź przebicia filmów, co jest pożądane, gdyż film odznaczający się niższymi wartościami siły będzie łatwiej dostosowywał się do kształtu miejsca aplikacji (srom, pochwa) co zniweluje potencjalne uczucie dyskomfortu i ułatwi aplikację filmu. Dodatek gliceryny znacząco obniża wartości sił potrzebnych do zrywania oraz przebijania filmów, z kolei dodatek plastyfikatora w nieznacznym stopniu zwiększa kąt zwilżania dla wody oraz obniża lepkość żeli startowych.

Piśmiennictwo

- [1] R. Torres-Cueco et al., Vulvodynia-It Is Time to Accept a New Understanding from a Neurobiological Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6639. doi: 10.3390/ijerph18126639.
- [2] S. Bergeron et al. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):36. doi: 10.1038/s41572-020-0164-2.
- [3] B.J. Loflin et al. Vulvodynia: A Review of the Literature. *J Pharm Technol*. 2019;35(1):11-24. doi: 10.1177/8755122518793256.
- [4] J.M. Keppel Hesselink et al. Vulvodynia and proctodynia treated with topical baclofen 5 % and palmitoylethanolamide. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):389-93. doi: 10.1007/s00404-014-3218-4.
- [5] D.K. Dahl et al. A mucoadhesive biodissolvable thin film for localized and rapid delivery of lidocaine for the treatment of vestibulodynia. *Int J Pharm*. 2022;612:121288. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121288.

Opracowanie i rozwój metod UPLC-UV do badania rozpuszczalności nowych form krystalicznych z możliwością przyszłego zastosowania w biomedycynie.

Paulina Nieścior-Browińska, Magdalena Ruszczak, Katarzyna Gibuła,
Anna Zep, Marta Zezula
Lukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. Prof. Ignacego Mościckiego,
ul., Rydygiera 8, 01-793 Warszawa,
paulina.niescior-browinska@ichp.lukasiewicz.gov.pl

Słowa kluczowe: sulfasalazyna, kokryształy, rozpuszczalność

Sulfasalazyna (SLZ) jest powszechnie znanym, przeciwzapalnym lekiem o ugruntowanym zastosowaniu terapeutycznym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit, obejmujących wrzodziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna [1].

Istotnym ograniczeniem terapeutycznego zastosowania sulfasalazyny jest jej niska biodostępność po podaniu doustnym (ok. 10-30%). Z uwagi na słabą rozpuszczalność (0,57 µg/ml) oraz niewielką przenikalność substancja ta należy do IV klasy według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej BCS [2,3]. Konsekwencją tych właściwości jest konieczność podawania wysokich dawek w celu uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego, które mogą prowadzić do działań niepożądanych, obniżających jakość i komfort życia pacjenta.

Rozwiązaniem może być uzyskanie nowej formy krystalicznej sulfasalazyny poprzez zastosowanie koformeryów zawierających N-heterocykliczną jednostkę aromatyczną, zwiększających jej rozpuszczalność, a także poprawiających stabilność substancji czynnej, zapewniając ochronę przed wilgocią i/lub degradacją termiczną.

Celem niniejszej pracy było opracowanie i zoptymalizowanie metod UPLC-UV do oceny czystości i zawartości sulfasalazyny i jej nowych form krystalicznych z koformeryami zawierającymi N-heterocykliczną jednostkę aromatyczną. Opracowane metody UPLC wykorzystano do badania rozpuszczalności sulfasalazyny w roztworach o różnych wartościach pH oraz do wyboru medium zapewniającego najkorzystniejsze warunki rozpuszczania. Dalsze badania obejmowały oznaczenie rozpuszczalności SLZ i jej kokryształów w wybranym środowisku oraz określenie zawartości sulfasalazyny w kokryształach.

Wstępne badania dowodzą, że kokryształy charakteryzującej się lepszą rozpuszczalnością, dlatego krystalizacja z wykorzystaniem wybranych koformeryów stanowi obiecującą strategię poprawy parametrów farmakokinetycznych sulfasalazyny, co w przyszłości może pozwolić na redukcję dawek terapeutycznych i zminimalizowanie skutków ubocznych u pacjentów.

Piśmiennictwo:

- [1] Y.Q. Zhong et al., *World J Gastroenterol* **2005**, 11(28), 4435-4438.
- [2] S. Clarysse et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* **2011**, 43(4), 260-269.
- [3] ICH M9 guideline

Elektroprzędzone opatrunki PLGA z propolisem modulują przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej podczas gojenia ran oparzeniowych

Kinga Orlińska¹, Katarzyna Komosińska-Vassev², Paweł Olczyk³

¹ Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

³ Katedra Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu, ul. Chrobrego 27, 26-600 Radom

Słowa kluczowe: propolis, PLGA, gojenie ran oparzeniowych, macierz zewnątrzkomórkowa

Wstęp

Pomimo postępu w leczeniu ran oparzeniowych nadal poszukiwane są biomateriały, które nie tylko zabezpieczają miejsce uszkodzenia, ale również aktywnie wspomagają regenerację tkanek. Elektroprzędzone opatrunki z poli(laktydo-ko-glikolidu) (PLGA) umożliwiają kontrolowane uwalnianie substancji biologicznie czynnych, natomiast propolis wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i regeneracyjne. Kluczowym elementem skutecznego gojenia jest prawidłowa przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej, obejmująca zmiany glikozaminoglikanów.

Materiały i metody

Badania przeprowadzono w modelu głębokiego oparzenia skóry świni. Rany zabezpieczano elektroprzędzonymi opatrunkami PLGA zawierającymi propolis (5% i 10%) oraz materiałami kontrolnymi. W kolejnych etapach procesu gojenia oceniano zmiany zawartości siarczanu heparanu, kwasu hialuronowego, siarczanu dermatanu oraz siarczanu chondroityny z zastosowaniem metod biochemicznych, analizując przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej.

Wyniki i wnioski

Zastosowanie opatrunków PLGA z propolisem prowadziło do korzystnej modulacji przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej. Zaobserwowano przyspieszoną akumulację siarczanu heparanu i kwasu hialuronowego we wczesnych etapach gojenia oraz regulację metabolizmu siarczanu dermatanu i siarczanu chondroityny w kolejnych fazach procesu naprawczego. Wyniki wskazują, że propolis uwalniany z elektroprzędzonych włókien PLGA wspomaga przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez modulację metabolizmu glikozaminoglikanów, prowadząc do bardziej efektywnej regeneracji tkanek. Opracowane opatrunki stanowią obiecujący biomateriał do leczenia ran oparzeniowych i wykazują potencjał translacyjny w projektowaniu nowoczesnych terapii wspomagających gojenie.

Piśmiennictwo

- [1] Orlińska K, Stoczer K, Kuczera M, *et al.* The Influence of Propolis Nonwoven Scaffolds on Burn Wound's Heparan Sulfates and Hyaluronan. *Applied Sciences*. 2024;14:5872. <https://doi.org/10.3390/app14135872>.
- [2] Orlińska K, Motyl P, Olczyk P, *et al.* Influence of Propolis-Containing Nonwoven PLGA Dressings on Dermatan and Chondroitin Sulfate Dynamics During Burn-Wound Healing. *Pharmaceuticals*. 2026;19(3):383. <https://doi.org/10.3390/ph19030383>.

Opracowanie procedury sporządzania i ocena trwałości jałowego roztworu do perfuzji wątroby prowadzonej w warunkach normotermii

Marcin Płaczek¹, Marta Milewska¹, Małgorzata Sznitowska¹, Patrycja Bąk², Bogusława Szmaja², Robert Kowalski², Wioletta Kaliszan², Piotr Domagała³, Rafał Paluch⁴

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny, al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Apteka Szpitalna, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

³ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Transplantacyjnej i Ogólnej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

⁴ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Transplantacyjnej i Ogólnej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

Słowa kluczowe: transplantacja wątroby, perfuzja wątroby, normotermia, jałowy płyn perfuzyjny

Wstęp

W 2025 roku wykonano w Polsce 2254 transplantacje narządów pobranych od zmarłych dawców, w tym 683 przeszczepienia wątroby. Obecnie na przeszczep tego narządu czeka w naszym kraju kolejnych 250 osób [1]. Liczba wykonanych transplantacji mogłaby być większa, gdyby pomyślnie udało się kwalifikować do przeszczepień również te narządy, które pobierane są od dawców o rozszerzonych kryteriach (osób starszych i/lub leczonych przewlekłe). Normotermiczna perfuzja maszynowa wątroby umożliwiała pozaustrojową ocenę i poprawę funkcji pobranych narządów. Prowadzona jest w temperaturze 36-37°C z użyciem roztworu o właściwościach krwiozastępczych [2]. Jednym z jego składników jest jałowy płyn odżywczy (NS) sporządzany w aptece szpitalnej.

Celem prezentowanej pracy było opracowanie składu i procedury sporządzania w aptece szpitalnej UCK płynu NS oraz ocena jego trwałości fizykochemicznej. Dobór składników mieszaniny, uwzględniający dostępne w Polsce preparaty, wzorowano na doniesieniach transplantologów z Uniwersytetu w Groningen w Holandii [2, 3].

Materiały i metody

W warunkach aseptycznych sporządzono trzy warianty płynu NS mieszając składniki w worku infuzyjnym (EVA). Płyn podstawowy NS-0 powstał w wyniku połączenia następujących preparatów handlowych: woda do iniekcji, roztwór aminokwasów, glukozy, fizjologiczny płyn elektrolitowy, chlorek potasu, wodorowęglan sodu, glutation, metronidazol oraz cefazolina sodowa. Płyn NS-S zawierał dodatkowo pierwiastki śladowe (Supliven), natomiast płyn NS-SC wzbogacono o preparat wielowitaminowy Cernevit. Płyny przechowywano w lodówce przez 7 dni, chroniąc od światła. Analizę preparatów (ocena wizualna oraz pomiar pH, ciśnienia osmotycznego, gęstości, lepkości, pojemności buforowej i transmitancji światła) prowadzono po 24 h, 48 h i 7 dniach.

Wyniki i wnioski

Niezależnie od składu wszystkie roztwory wykazywały stabilność podstawowych parametrów fizykochemicznych. Ciśnienie osmotyczne utrzymywało się w zakresie 330-380 mosmol/kg, gęstość wynosiła 1,010-1,013 g/cm³, a lepkość dynamiczna 1,15-1,19 mPa·s. W trakcie 7-dniowego przechowywania obserwowano natomiast wzrost wartości pH perfuzatów od wartości 7,7 (NS-0 i NS-S) i 7,8 (NS-CS) do pH 8,1 (NS-0), 8,4 (NS-S) i 8,0 (NS-CS) wraz ze stopniowym zmniejszaniem się ich pojemności buforowej od wartości 0,018 do 0,015 mol/l/pH (NS-0), od wartości 0,020 do 0,012 mol/l/pH (NS-S) i od wartości 0,020 do 0,017 mol/l/pH (NS-CS). Największe różnice pomiędzy płynami dotyczyły zmian barwy. Roztwór NS-0 pozostawał praktycznie bezbarwny przez cały okres przechowywania. W przypadku roztworu NS-S obserwowano wyraźnie postępujące ciemnienie, wskazujące na niekorzystną interakcję (hydrolizę) pomiędzy cefazoliną a jonami wielowartościowymi obecnymi w preparacie Supliven. Dodatek preparatu Cernevit do płynu NS-SC spowodował, że roztwór był żółty i przez to trudno było ocenić ewentualne zmiany (ciemnienie), wynikające z interakcji pomiędzy cefazoliną a pierwiastkami śladowymi.

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń do zastosowania w perfuzji proponujemy roztwór NS-0. Ze względu na ograniczoną trwałość mieszanin zawierających preparaty witaminowe i pierwiastki śladowe rekomendujemy sporządzanie roztworu podstawowego NS-0, z maksymalnym 48-godzinnym okresem przechowywania w lodówce, natomiast składniki wrażliwe na degradację należy dodawać bezpośrednio przed zabiegiem perfuzji wątroby.

Piśmiennictwo:

[1] Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantologii „Poltransplant”, <https://poltransplant.org.pl/> (28.05.2026).

[2] S. op den Dries et al. *Am. J. Transplant.*, vol. 13: 5, 2013. DOI: 10.1111/ajt.12187.

[3] O. van Leeuwen et al. *Nature Protocols*, vol. 20: 8, 2025. DOI: 10.1038/s41596-024-01130-8.

Badania kompatybilności wybranych leków przeciwzakrzepowych z substancjami pomocniczymi z wykorzystaniem metod TGA, c-DTA oraz kolorymetrii CIE L*a*b*

Natalia Lewicka^{1,2}, Konrad Witek^{1,2}, Paweł Ramos¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmacji Aptecznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: analiza termiczna, kompatybilność, acenokumarol, tiklopidyna

Wstęp

Kompatybilność substancji czynnych z substancjami pomocniczymi stanowi jeden z kluczowych etapów projektowania bezpiecznych i skutecznych produktów leczniczych [1]. Niepożądane oddziaływania pomiędzy składnikami formuacji mogą wpływać na stabilność chemiczną i fizyczną leku, jego trwałość oraz jakość produktu końcowego [2,3]. Celem pracy była kompleksowa ocena kompatybilności dwóch leków przeciwzakrzepowych – acenokumarolu i tiklopidyny – z powszechnie stosowanymi substancjami pomocniczymi: kwasem stearynowym oraz hypromelozą, z wykorzystaniem metod analizy termicznej i kolorymetrii.

Materiały i Metody

Przygotowano mieszaniny acenokumarolu oraz tiklopidyny z kwasem stearynowym i hypromelozą w stosunku wagowym 1:1. Badania przeprowadzono z zastosowaniem analizy termogravimetrycznej (TG), pierwszej i drugiej pochodnej krzywych termogravimetrycznych (DTG, D2TG) oraz różnicowej analizy termicznej (c-DTA). Dodatkowo wykonano analizę kolorymetryczną w przestrzeni CIE L*a*b*, wyznaczając parametry L*, a*, b* oraz całkowitą różnicę barwy (ΔE^*) przed i po ekspozycji próbek na warunki stresowe.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone analizy wykazały, że zastosowane metody termiczne umożliwiają skuteczną ocenę potencjalnych interakcji pomiędzy substancjami czynnymi a substancjami pomocniczymi. Profile termiczne mieszanin różniły się od przebiegów uzyskanych dla czystych składników, co wskazuje na wpływ rodzaju substancji pomocniczej na przebieg procesów degradacji termicznej badanych leków. Analiza kolorymetryczna wykazała zmiany parametrów barwy po przechowywaniu w warunkach stresowych, jednak ich zakres zależał od rodzaju zastosowanej substancji pomocniczej oraz badanego API. Uzyskane wyniki potwierdzają, że zarówno analiza termiczna, jak i kolorymetria stanowią wzajemnie uzupełniające się, szybkie i czułe narzędzia oceny kompatybilności składników formuacji. Ich zastosowanie na etapie projektowania postaci leku pozwala na identyfikację potencjalnych niezgodności formulacyjnych, wspierając opracowywanie bezpiecznych i stabilnych produktów leczniczych.

Piśmiennictwo:

- [1] F. Monajjemzadeh et al. Thermal analysis methods in pharmaceutical quality control. *Journal of Molecular Pharmaceutics and Organic Process Research*, 3: 1–2, 2015.
- [2] M. Broncel. et al. Thermal compatibility of new ACEI derivatives with popular excipients used to produce solid pharmaceutical formulations. *Pharmaceuticals*, Vol. 17 (10): 1–28, 2024. id. art. 1323 DOI 10.3390/ph17101323.
- [3] P. Ramos. Compatibility studies of selected mucolytic drugs with excipients used in solid dosage forms: thermogravimetry analysis. *Farmacia*, Vol. 69 (3): 585–594, 2021. DOI 10.31925/farmacia.2021.3.22.

Ocena możliwości otrzymywania gąbek dopochwowych zawierających lulikonazol z wykorzystaniem potrójnie sieciowanego alginianu sodu

Marta Szekalska¹, Katarzyna Sosnowska¹, Katarzyna Winnicka¹

¹ Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

Słowa kluczowe: alginian sodu, sieciowanie, gąbki dopochwowe, lulikonazol

Wstęp

Alginian sodu jest polisacharydem zaliczanym do grupy naturalnych polimerów, który charakteryzuje się biogodnością, biodegradowalnością oraz brakiem toksyczności. Posiada właściwości pęczniące i mukoadhezyjne oraz zdolność do tworzenia żelu. Strukturę polimeru można modyfikować poprzez proces sieciowania jonowego, który stanowi najczęściej stosowaną metodę żelowania alginianu sodu. Polisacharyd, jako polimer anionowy, wykazuje zdolność tworzenia kompleksów polielektrolitowych w wyniku oddziaływań elektrostatycznych z substancjami o przeciwnym ładunku [1]. Celem niniejszej pracy była ocena możliwości modyfikacji alginianu sodu w wyniku trójetapowego procesu sieciowania opartego na jednoczesnym wykorzystaniu oddziaływań jonowych i elektrostatycznych. Do utworzenia kompleksów polielektrolitowych wytypowano żelatynę i ε-poli-L-lizynę. Żelatyna jest naturalnym polipeptydem o wysokiej masie cząsteczkowej otrzymywanym w procesie częściowej hydrolizy kolagenu. W połączeniu z alginianem sodu tworzy układy wykazujące lepsze właściwości mechaniczne i reologiczne w porównaniu z formułacjami zawierającymi pojedynczy polimer. Kompleksy te znajdują szerokie zastosowanie m.in. w systemach kontrolowanego uwalniania substancji czynnych, inżynierii tkankowej oraz w projektowaniu nowoczesnych nośników leków [2]. ε-poli-L-lizyna to peptyd kationowy o udokumentowanej biogodności, biodegradowalności i szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego [3]. W celu sieciowania jonowego zastosowano jony cynku, z uwagi na ich interakcję z grupami karboksylowymi alginianu oraz dobrze udokumentowane właściwości przeciwrzybicze [4]. Zmodyfikowany polimer wykorzystano do otrzymania mukoadhezyjnych gąbek dopochwowych [5] jako nośnika dla lulikonazolu - nowej substancji przeciwrzybiczej z grupy pochodnych imidazolu [6].

Materiały i metody

W pierwszym etapie został opracowany skład oraz metoda otrzymywania potrójnie sieciowanych hydrożeli alginianowych. We wstępnej fazie procesu sieciowania sporządzono kompleksy polielektrolitowe złożone z alginianu sodu i żelatyny typu A (pierwszy etap sieciowania). Następnie utworzono dodatkowe kompleksy z ε-poli-L-lizyną (drugi etap sieciowania). Otrzymane hydrożele poddano sieciowaniu z zastosowaniem techniki „egg-box” za pomocą jonów cynku, co stanowiło trzeci krok sieciowania. Opracowane hydrożele wykorzystano do otrzymania gąbek w procesie liofilizacji. Jakość zaprojektowanych gąbek określono poprzez ocenę jednolitości masy, oznaczenie zawartości lulikonazolu, określenie jego profilu uwalniania oraz analizę właściwości mechanicznych oraz mukoadhezyjnych wykonanych przy użyciu analizatora tekstury.

Wyniki i wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań opracowano technikę umożliwiającą otrzymanie gąbek zawierających lulikonazol opartych na zmodyfikowanym alginianie sodu w wyniku trójetapowego procesu sieciowania. Wszystkie formułacje gąbek charakteryzowały się jednolitością masy i zawartości substancji leczniczej. Proces sieciowania wpłynął znacząco na poprawę właściwości mechanicznych gąbek oraz wydłużenie profilu uwalniania lulikonazolu do 3 godzin. W przypadku formułacji potrójnie sieciowanej zawierającej substancję leczniczą zaobserwowano poprawę właściwości mukoadhezyjnych (wyrażonych jako siła i praca adhezji) do błony śluzowej pochwy świni, imitującej warunki *in vivo*.

Piśmiennictwo:

- [1] M. Szekalska et al. *Int. J. Polym. Sci.*, vol. 2016: 1-17, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/7697031>.
- [2] D. Aycan et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 225: 1-11, 2024. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128022.
- [3] S. Chen et al. *Front. Chem.*, vol. 9: 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.659304>.
- [4] J. Xie et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 2: 170-173, 2019. DOI: 10.3164/jcbrn.18-74.
- [5] N. S. El-Salamouni et al., *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 29: 1-34, 2024. DOI: 10.1080/10837450.2024.2306803.
- [6] R. K. Scher et al. *Mycoses*, vol. 57: 389-393, 2014. DOI: 10.1111/myc.12168.

Wykorzystanie procesu suszenia rozpyłowego do optymalizacji właściwości cząstek lipidowych z wybranymi substancjami leczniczymi

Eliza Wolska¹, Kim Van Hoydonck², Krzysztof Cal¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny, al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

² Ghent University, Ottergemsesteenweg 460, 9000 Ghent, Belgium

Słowa kluczowe: suszenie rozpyłowe, stałe mikrocząstki lipidowe, antybiotyki, ibuprofen

Wstęp

Skuteczność antybiotyków do podania doustnego, szczególnie pacjentom pediatrycznym, z punktu widzenia postaci leku ograniczona jest między innymi takimi czynnikami jak brak trwałości w środowisku wodnym lub nieprzyjemny smak. Obydwa te problemy może rozwiązać inkorporacja substancji leczniczej w stałych mikrocząstkach lipidowych (SLM). Efektywność włączania substancji leczniczej w stałą matrycę lipidową stanowi jednak wyzwanie technologiczne, gdyż zależy nie tylko od rozpuszczalności substancji czynnej. Ponadto substancja wprowadzona do nośnika może ulegać wykluczaniu i precypitacji w fazie wodnej. Suszenie rozpyłowe jest jedną z metod przekształcania płynnej postaci leku w stałą [1]. Takie postępowanie jest uzasadnione między innymi w celu zwiększenia trwałości zarówno substancji leczniczej (ochrona przed hydrolizą), jak i postaci leku (zapobieganie wykluczaniu substancji czynnej z matrycy lipidowej mikrosfer czy aglomeracji cząstek w płynnej dyspersji). W niniejszej pracy proces suszenia rozpyłowego wodnych dyspersji SLM wykorzystano jako strategię pozwalającą na opracowanie stabilnych proszków z antybiotykami maskujących ich gorzki smak.

Materialy i metody

W początkowym etapie badań skupiono się na selekcji lipidów wchodzących w skład matrycy mikrocząstek (Compritol 888 ATO, Precirol ATO 5, Witpsol H15, kwas stearynowy) na podstawie badań rozpuszczalności wytypowanych substancji czynnych. Podstawową grupę badanych substancji leczniczych stanowiły antybiotyki (azytromycyna i cefuroksym sodowy), a także ibuprofen, jako modelowa substancja o gorzkim smaku.

W następnym etapie sporządzano 10% (w/w) wodne dyspersje SLM metodą emulgowania na gorąco (Ultra-Turrax, IKA Labortechnik, Staufen, Niemcy), które suszono rozpyłowo (Buchi Mini Spray Dryer B-290, Buchi Labortechnik, Flawil, Szwajcaria) z dodatkiem substancji pomocniczych, takich jak metyloceluloza, poliwinylpirolidon, maltodekstryna, laktoza trehaloza lub sacharoza. Proces suszenia rozpyłowego optymalizowano modyfikując parametry temperatury wlotowej i szybkości podawania suszonej dyspersji wodnej.

Otrzymywane lipidowe proszki charakteryzowano metodą mikroskopii cyfrowej (Keyence VHX 7000, Keyence International, Mechelen, Belgia) i skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM, Phenom Pro, Thermo Fisher, Eindhoven, Holandia) w celu oceny morfologii cząstek i ich aglomeracji. Spektroskopię Ramana (WITec Alpha 300 Access, WITec, Ulm, Niemcy) wykorzystano do identyfikacji badanych substancji leczniczych na powierzchni SLM. Oprócz oceny mikroskopowej wielkość mikrosfer mierzono metodą dyfrakcji laserowej (Bechman Coulter, LS 13 320, Indianapolis, USA). Na tej podstawie wstępnie wytypowano najkorzystniejsze substancje pomocnicze do procesu suszenia.

Wyniki i wnioski

W przeprowadzonych badaniach opracowano skład modelowych formułacji SLM z wybranymi substancjami leczniczymi. Zaproponowane warunki suszenia rozpyłowego wodnych dyspersji (temperatura wlotowa 90°C, szybkość podawania suszonego medium 3 ml/min) okazały się odpowiednie dla większości SLM o różnym składzie. Zastosowanie wybranych cukrów i polimerów podczas procesu, w zależności od badanego składu formułacji, wykazywało istotny (najczęściej korzystny) wpływ na jakość otrzymywanego proszku. Na podstawie przebiegu procesu suszenia rozpyłowego oraz jego wydajności, a także analizując właściwości otrzymanych proszków wytypowano między innymi poliwinylpirolidon oraz maltodekstrynę jako substancje pomocnicze, ułatwiające otrzymanie proszku SLM o korzystnych właściwościach strukturalnych i organoleptycznych. Istotnym obserwowanym problemem była stosunkowo niska wydajność procesu suszenia, która częściowo wynika z wielkości serii i małej – laboratoryjnej skali procesu.

Piśmiennictwo:

[1] Eliza Wolska. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64: 1–12, 2021. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102640.

Porównanie wpływu substancji poślizgowych z grupy trójjasadowych fosforanów wapnia na właściwości płynięcia modelowej substancji, lecytyny słonecznikowej

Daniel Żakowiecki¹, Ewa Adamkowska², Krzysztof Cał²

¹ Budenheim, Rheinstrasse 27, 55257 Budenheim, Niemcy

² Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. gen. J. Hallera 107; 80-416 Gdańsk

Słowa kluczowe: właściwości płynięcia, substancje poślizgowe, poprawa sypkości, fosforan wapnia

Wstęp

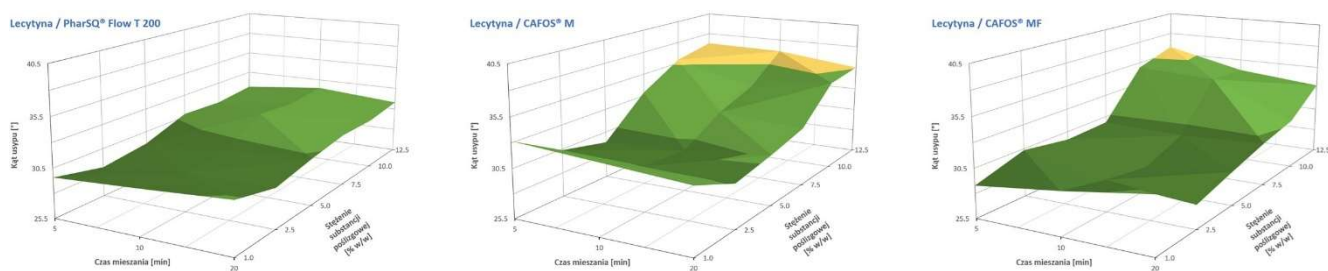
Coraz więcej substancji leczniczych oraz składników bioaktywnych stosowanych w lekach, nutraceutykach i suplementach diety charakteryzuje się słabą zsypywalnością. Niekorzystne właściwości płynięcia proszków mogą zakłócać procesy technologiczne, a w skrajnych przypadkach prowadzić do wytwarzania partii produktów niespełniających wymagań jakościowych. Dlatego utrzymanie odpowiedniej sypkości proszków ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia niezawodności procesów produkcyjnych oraz wysokiej jakości produktów leczniczych i wspierających zdrowie [1,2].

Celem badań było sprawdzenie możliwości zastosowania trzech substancji poślizgowych z grupy fosforanów wapnia (hydroksyapatytów) do poprawy sypkości modelowej substancji, jaką była lecytyna. Lecytyna w postaci proszku charakteryzuje się niską sypkością oraz zwiększoną adhezyjnością i kohezyjnością, a także wykazuje tendencję do absorpcji wilgoci, co sprzyja aglomeracji i podklejaniu się cząstek.

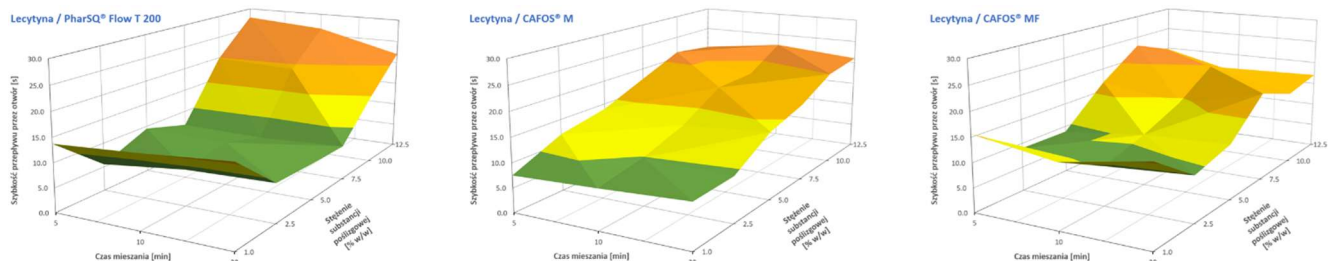
Materiały i metody

Lecytyna słonecznikowa (P.P.H.U. Somar, Wąchock, Polska). Fosforany wapnia: PharSQ® Flow T200, CAFOS® M, CAFOS® MF (Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Niemcy). Przygotowano mieszaniny dwuskładnikowe zawierające lecytynę słonecznikową oraz 1,0 - 12,5% w/w substancji poślizgowej. Mieszaniny badano pod kątem kąta usypu oraz szybkości przepływu przez otwór o średnicy 15,0 mm zgodnie z opisem zawartym w FP XIII, rozdział 2.9.36 „Płynięcie proszku”.

Wyniki i wnioski



Rycina 1. Kąt usypu mieszanin lecytyny z substancjami poślizgowymi (1,0 - 12,5% w/w).



Rycina 2. Czas przepływu przez otwór 15,0 mm mieszanin lecytyny z substancjami poślizgowymi (1,0 - 12,5% w/w).

Czysta lecytyna słonecznikowa blokowała otwór o średnicy 15,0 mm, a kąt usypu przekraczał 66°. Wszystkie badane fosforany wapnia poprawiały kąt usypu mieszanin dwuskładnikowych, osiągając poziomy odpowiadające właściwościom płynięcia dość dobrym (36 - 40°), dobrym (31 - 35°) oraz bardzo dobrym (< 30°), przy czym efekt zależał od ilości zastosowanej substancji poślizgowej (Rycina 1). Szybkość przepływu przez otwór była z nią ściśle powiązana (Rycina

2). Optymalny zakres poprawy sypkości obserwowano przy stężeniach 2,5 - 7,5% w/w, natomiast większy dodatek prowadził do pogorszenia właściwości płynięcia proszków.

Piśmiennictwo:

[1] L. J. Jallo et al. *Int J Pharm*, vol. 423(2): 213–225, 2012. DOI 10.1016/j.ijpharm.2011.12.012.

[2] D. Zakowiecki et al. *Pharmaceutics*, vol. 18(6): 721, 2026. DOI 10.3390/pharmaceutics18060721.

Sesja Tematyczna 3

Praktyka farmaceutyczna i wyzwania społeczne

Głos pacjentów i farmaceutów jako czynnik zmian w projektowaniu odpowiedzialnych opakowań farmaceutycznych

Aleksandra Czumaj¹, Danuta Dudzik², Dagmara Leszczyńska¹, Paulina Goździk¹, Anna Hallmann³

¹ Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

² Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Biofarmacji i Farmakokinetiki, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416, Gdańsk

³ Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Biochemii, Dębinki 1, 80-211, Gdańsk

Słowa kluczowe: odpowiedzialność środowiskowa, Świadomość ekologiczna, Edukacja pacjentów

Wstęp

W obliczu narastającego problemu zanieczyszczenia środowiska pozostałościami produktów leczniczych obserwuje się istotną lukę informacyjną oraz niską świadomość społeczną dotyczącą losu farmaceutyków po ich użyciu [1,2]. Jednocześnie brakuje systemowych narzędzi komunikacji w sektorze aptecznym. Celem pracy była analiza oczekiwań pacjentów oraz personelu aptecznego wobec roli przemysłu farmaceutycznego w zakresie informowania o środowiskowych skutkach stosowania leków oraz ocena potencjalnego konsensusu dotyczącego rozszerzenia odpowiedzialności producentów o aspekty ekologiczne.

Materialy i Metody

Przeprowadzono badanie ilościowe z wykorzystaniem dwóch niezależnych autorskich kwestionariuszy w grupie osób korzystających z produktów aptecznych (n=703) oraz personelu aptek (farmaceutów i techników farmaceutycznych, n=193) na terenie Polski. Ankieta dla pacjentów obejmowała zagadnienia dotyczące oceny obecnej dostępności informacji na temat wpływu farmaceutyków na środowisko w przestrzeni publicznej, a także opinii respondentów na temat celowości wprowadzenia raportowania oddziaływania produktów na ekosystem przez producentów oraz potrzeby zwiększenia świadomości pacjentów w zakresie środowiskowych skutków stosowania leków. Kwestionariusz dla farmaceutów koncentrował się na analizie opinii środowiska aptekarskiego w kwestii transparentności ekologicznej przemysłu farmaceutycznego, w szczególności w zakresie celowości umieszczania informacji o wpływie leków na środowisko na opakowaniu lub w ulotce. W obu grupach zbierano również dane socjoekonomiczne, co pozwoliło na identyfikację zależności między zmiennymi demograficznymi a postawami wobec odpowiedzialności środowiskowej sektora farmaceutycznego.

Wyniki i wnioski

Łącznie ponad połowa ankietowanych pacjentów oceniła dostępność informacji o wpływie leków na środowisko jako złą (32%) lub bardzo złą (21%). Większość respondentów wskazuje, że informacja o wpływie na środowisko powinna być integralną częścią edukacji pacjenta. Znaczna część użytkowników produktów aptecznych (87%) popiera wprowadzenie ustawowego obowiązku informowania o wpływie leków na środowisko, co znajduje również silne poparcie wśród ankietowanych farmaceutów i techników farmacji, z których aż 83 % opowiada się za takim rozwiązaniem. Respondenci obu ankiet w większości wskazują na potrzebę umieszczania takich informacji bezpośrednio na opakowaniach lub w ulotkach. Test chi-kwadrat wykazał statystycznie istotny związek między wielkością miejscowości a poparciem pacjentów dla obowiązku informowania o wpływie leków na środowisko ($\chi^2 = 39,36$, $p = 0,006$, $V = 0,118$).

Uzyskane wyniki sugerują, że obecny model komunikacji pomiędzy przemysłem farmaceutycznym a konsumentami jest niewystarczający w kontekście rosnącej świadomości ekotoksyczności substancji leczniczych. Zbieżność opinii pacjentów i farmaceutów może stanowić podstawę do zmian w zakresie społecznej odpowiedzialności przemysłu farmaceutycznego oraz potencjalnych reform legislacyjnych. Wprowadzenie ekologicznych oznaczeń na opakowaniach mogłoby wspierać farmację translacyjną, integrującą bezpieczeństwo środowiskowe leków z praktyką apteczną i decyzjami pacjentów, a także ograniczać niewłaściwą utylizację produktów leczniczych.

Piśmiennictwo:

- [1] C.G. Daughton *Environ Health Perspect*, vol. 115(5): 775-758, 2008. DOI: 10.1289/ehp.5948
- [2] K. Kümmerer *Annual Review Environment and Resources*, vol. 35:57-75, 2010. DOI: 10.1146/annurev-environ-052809-161223

Rola farmaceuty w opiece nad pacjentem z raną – studium przypadku

Arkadiusz Sokal^{1,2}, Klaudia Stoczer^{1,2}, Paweł Ramos², Anita Stanjek-Cichoracka²

¹ Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. Poniatowskiego 15, 40-055, Katowice,

² Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: rany przewlekłe, Nowoczesne opatrunki, Lawaseptyka, Opieka farmaceutyczna

Wstęp

Opieka farmaceutyczna stanowi jeden z najdynamiczniej rozwijających się obszarów praktyki zawodowej farmaceutów we współczesnym systemie ochrony zdrowia. Rozszerzenie zakresu świadczeń realizowanych w aptekach, obejmujące m.in. wykonywanie szczepień ochronnych, realizację programu antykoncepcji awaryjnej oraz możliwość wystawiania recept farmaceutycznych w przypadku zagrożenia zdrowia lub życia pacjenta, potwierdza rosnącą rolę farmaceutów w systemie opieki zdrowotnej. Planowane wprowadzenie recepty kontynuowanej może dodatkowo odciążyć lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz Nocnej i Świątecznej Opieki Zdrowotnej. W niniejszym studium przypadku przedstawiono kolejny obszar, w którym farmaceuta może pełnić istotną rolę – prowadzenie pacjenta z raną przewlekłą poprzez udział w doborze leczenia miejscowego, monitorowanie procesu gojenia oraz współpracę z lekarzami i pielęgniarkami.

Materialy i Metody

Do farmaceuty zgłosiła się 91-letnia pacjentka z cukrzycą typu 2 w wywiadzie. Pacjentka wymagała pomocy w leczeniu czterech ran: jednej zlokalizowanej na prawym ramieniu (1), dwóch na lewym ramieniu (2 i 3) oraz jednej pod lewym okiem (4). Rany odleżynowe pojawiły się około 1,5 roku wcześniej w następstwie długotrwałego unieruchomienia po upadku i złamaniu kręgu. Przed zgłoszeniem do farmaceuty wszystkie rany leczone były preparatem zawierającym oktenidynę oraz nieprzywierającym opatrunkiem barierowym z maścią zawierającą srebro.

Po analizie przypadku zmodyfikowano dotychczasowy schemat leczenia. Zmiana terapii wynikała z utrzymującego się braku satysfakcjonujących efektów leczenia po 18 miesiącach stosowania dotychczasowego schematu. Rany odleżynowe (1–3) oczyszczano preparatem lawaseptycznym z wykorzystaniem jałowych kompresów włókninowych, następnie stosowano opatrunek pierwotny w postaci siatki impregnowanej maścią o dużych oczkach oraz opatrunek wtórny czterowarstwowy z superabsorbentem. Całość mocowano opaską kohezyjną. Ranę nr 4 opatrywano hydrożelem aplikowanym ze strzykawki, zawierającym płyn Ringera oraz glicerynę [1-5].

Wyniki i wnioski

W ciągu 40 dni terapii zaobserwowano wyraźną poprawę procesu gojenia wszystkich ran oraz zwiększenie deklarowanego komfortu pacjentki. Zaobserwowano zmniejszenie powierzchni ran, zmalała ilość wysięku oraz znaczne zmniejszenie bólu. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na większą skuteczność zastosowanego postępowania w porównaniu z wcześniej stosowaną terapią. Przedstawiony przypadek podkreśla potencjalną rolę farmaceuty jako członka zespołu terapeutycznego odpowiedzialnego za monitorowanie leczenia ran przewlekłych, dobór odpowiednich opatrunków oraz edukację pacjenta, co może przyczynić się do poprawy skuteczności terapii i zwiększenia bezpieczeństwa opieki.

Piśmiennictwo:

- [1] National Clinical Guideline Centre (UK). (2014) *Pressure ulcers: prevention and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg179>
- [2] Dumville, Jo C et al. "Hydrogel dressings for treating pressure ulcers." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2015,2 CD011226. 17 Feb. 2015, doi:10.1002/14651858.CD011226.pub2
- [3] Frykberg, Robert G, and Jaminelli Banks. "Challenges in the Treatment of Chronic Wounds." *Advances in wound care* vol. 4,9 (2015): 560-582. doi:10.1089/wound.2015.0635
- [4] Storm-Versloot, Marja N et al. "Topical silver for preventing wound infection." *The Cochrane database of systematic reviews* ,3 CD006478. 17 Mar. 2010, doi:10.1002/14651858.CD006478.pub2
- [5] Kramer, Axel et al. "Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018." *Skin pharmacology and physiology* vol. 31,1 (2018): 28-58. doi:10.1159/000481545

Ocena właściwości organoleptycznych i reologicznych formulacji hydrożelowych zawierających wybrane substancje o działaniu miejscowo znieczulającym

Lucyna Bułaś¹, Mateusz Lorenc², Wioletta Gebel¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku; Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; 41-200 Sosnowiec ul. Jedności 8B

² Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku; Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; 41-200 Sosnowiec ul. Jedności 8B

Słowa kluczowe: substancje znieczulające miejscowo, półstała postać leku, żele hydrofilowe, leczenie bólu miejscowego

Wstęp: Obecnie uwaga wielu badaczy skupiona jest na poszukiwaniu nowych zastosowań dla znanych i przebadanych substancji czynnych[1]. Działania te są również prowadzone w obrębie recepturowych połączeń substancji czynnych z podłożami i substancjami pomocniczymi w celu uzyskania lepszego działania preparatu. Stosunkowo niewiele jest materiałów źródłowych zawierających efekty badań leków sporządzanych w aptekach. Wyniki i wnioski z badania mogą zostać wykorzystane w analizie ryzyka podczas rozważania włączania podłoża i badanych surowców do terapii chorób wymagającej zastosowania substancji znieczulającej miejscowo.

Celem pracy było określenie właściwości organoleptycznych sporządzonych leków recepturowych na bazie żelu hydrofilowego posiadającego stosowne pozwolenie dopuszczenia do obrotu.

Formulacje zawierały: chlorowodorek tetrakainy, chlorowodorek lidokainy, lidokainę i benzokainę. Dodatkowo przeprowadzono obserwację mikroskopową sporządzonych formulacji jak również ocenę właściwości reologicznych, analizę tekstury, badanie pH w dniu wykonania oraz po 7 dniach.

Materiał i metodyka: W realizacji celu pracy wykorzystano; Mikroskop biologiczny - Meiji Techno MT4300H z kamerą Motic Moticam 3; Reometr rotacyjny wraz z wrzecionem CP2445 - Lamy Rheology Instruments RM 200 Touch; Regulator temperatury - Lamy Rheology Instruments CP-1 Plus; Analizator tekstury Lamy Rheology Instruments TX-700; pH metr - Mettler Toledo SevenCompact™ pH meter S210

Formulacje zawierające wymienione substancje czynne—sporządzono na bazie żelu hydrofilowego celugel przez zawieszenie substancji w podłożu lub jej wemulgowanie po uprzednim rozpuszczeniu w wodzie lub etanolu. Otrzymano preparaty o stężeniu 2% typu zawiesina lub emulsja.

Wyniki: W trakcie prowadzonych badań nie zaobserwowano zmian zabarwienia w formulacjach zawierających chlorowodorek lidokainy zawieszony w podłożu (LH), chlorowodorek lidokainy uprzednio rozpuszczony w wodzie i wemulgowany do podłoża (LHWE), lidokainę zawieszoną w podłożu (LZZ) oraz lidokainę uprzednio rozpuszczoną w etanolu (LZEE). Natomiast w formulacjach zawierających benzokainę zawieszoną w podłożu (BeZ) oraz benzokainę uprzednio rozpuszczoną w etanolu (BeEE) zaobserwowano stopniową zmianę zabarwienia podczas przechowywania. Barwa preparatów ulegała stopniowemu ściemnieniu – od jasnobieżowej, poprzez beżowo-brązową, do jasnobrązowej.

We wszystkich badanych formulacjach nie stwierdzono zmian konsystencji w czasie prowadzenia obserwacji. W preparatach zawierających chlorowodorek lidokainy (LH, LHWE) oraz tetrakainę (TH) nie wykazano obecności kryształów substancji czynnej. Natomiast w formulacjach BeZ, BeEE oraz LZZ w obrazie mikroskopowym (powiększenie 10×) stwierdzono obecność kryształów substancji czynnej o wielkości nieprzekraczającej 80 µm.

Badania reologiczne wykazały zbliżony charakter przepływu we wszystkich analizowanych formulacji.

W przeprowadzonych badaniach wszystkie badane formulacje wykazały zbliżony charakter zmian lepkości. Wraz ze wzrostem szybkości ścinania obserwowano zmniejszenie lepkości badanych preparatów, co świadczy o pseudoplastycznym charakterze przepływu.

Wnioski: Wszystkie badane formulacje wykazywały właściwości pseudoplastyczne oraz tiksotropowe, co wskazuje na korzystne właściwości reologiczne z punktu widzenia aplikacji na skórę. Analiza tekstury potwierdziła różnice między sporządzonymi formulacjami wynikające ze sposobu ich sporządzenia.

Obserwowane zmiany zabarwienia w sporządzonych próbkach zawierających benzokainę mogą wskazywać na pojawienie się niezgodności recepturowej tej substancji czynnej w obecności sorbinianu potasu zawartym w Celugelu.

Piśmiennictwo: [1] Herbig, M. E.; Evers, D.-H.; Gorissen, S.; Köllmer, M. Rational Design of Topical Semi-Solid Dosage Forms-How Far Are We? *Pharmaceutics* **2023**, 15, 1822, doi:10.3390/pharmaceutics1507182

Znaczenie koloru tabletek w kontekście przestrzegania zaleceń farmakoterapeutycznych – badanie ankietowe

Rafał Chiczewski¹, Wiktoria Karło², Dorota Wątróbska-Świetlikowska³

^{1,2,3} Zakład Technologii Farmaceutycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Rybacka 1, 70-204 Szczecin

Słowa kluczowe: adherencja; kolor tabletek; percepcja pacjenta

Wstęp

Przestrzeganie zaleceń farmakoterapeutycznych (adherencja) jest jedną z kluczowych determinant skuteczności leczenia chorób przewlekłych, a jego brak wiąże się z progresją choroby, niepowodzeniem terapeutycznym i wzrostem kosztów opieki zdrowotnej. Coraz większą uwagę zwraca się na estetyczne i sensoryczne cechy postaci leku, które mogą kształtować oczekiwania, akceptację i zachowania pacjentów. Wpływ cech wizualnych leku – zwłaszcza koloru tabletki – pozostaje jednak słabo zbadany w Europie Środkowo-Wschodniej, a polskie dane dotyczące związku między wyglądem leku, zaufaniem pacjenta i adherencją są nieliczne, mimo powszechności substytucji generycznej. Celem pracy była ocena, czy kolor tabletek kształtuje percepcję, zaufanie i deklarowane zachowania dorosłych polskich pacjentów oraz czy efekty te różnią się w zależności od płci, wieku i przewlekłego stosowania leków.

Materialy i Metody

Przeprowadzono przekrojowe badanie ankietowe wśród 847 dorosłych (≥ 18 lat; 57,6% kobiet), rekrutowanych w sposób otwarty poprzez kwestionariusz online (Google Forms) oraz w wersji papierowej w aptekach ogólnodostępnych w Szczecinie (luty 2025–luty 2026). Narzędzie, poddane wcześniej pilotażowi na 20 osobach, obejmowało dane demograficzne, pytanie o przewlekłe stosowanie leków (P1), siedem pozycji w pięciostopniowej skali Likerta (P2–P8) oceniających uwagę poświęcaną kolorowi i przekonania o jego znaczeniu, pytanie binarne o odstawienie leku po zmianie koloru (P9) oraz pytanie otwarte o najczęściej spotykane kolory (P10). Kompletny zbiór danych nie zawierał braków. Zależności analizowano testem χ^2 Pearsona (z współczynnikami ϕ , V Craméra i resztami standaryzowanymi), testem U Manna–Whitneya z wielkością efektu r , testem Kruskala–Wallisa z ϵ^2 , korelacją rang Spearmana oraz binarną regresją logistyczną ($\alpha = 0,05$; Statistica 13.3 PL).

Wyniki i wnioski

Przewlekłe stosowanie leków zadeklarowało 75,9% respondentów, a częstość rosła monotonicznie z wiekiem ($\chi^2 = 77,97$; $p < 0,001$; $V = 0,30$). Rozkład odpowiedzi w skali postaw przedstawiono w Tabeli 1: pacjenci często zwracali uwagę na kolor (P2) i wiązali go z zaufaniem do leku (P3), lecz w większości odrzucali pogląd, że kolor odzwierciedla skuteczność (P4, P6); najsilniej i najbardziej spójnie popierano informowanie o zmianie koloru przy substytucji generycznej (P8). Kobiety uzyskiwały wyższe wyniki niż mężczyźni we wszystkich pozycjach, najwyraźniej w P8 ($r = 0,32$; $p < 0,001$), a wszystkie pozycje różniły się istotnie między grupami wiekowymi ($p < 0,001$). Korelacje międzypozycyjne były jednolicie słabe ($|\rho| \leq 0,10$), co wskazuje, że badane aspekty percepcji koloru są w dużej mierze niezależne. Odstawienie leku po zmianie koloru (P9) zgłosiło 27,9% badanych, osiągając 48,1% w grupie > 60 lat ($\chi^2 = 139,84$; $p < 0,001$; $V = 0,41$; w najstarszej grupie 58,2% u kobiet vs 32,7% u mężczyzn). W regresji logistycznej niezależnymi predyktorami odstawienia były wiek (OR = 2,51 na przedział; $p < 0,001$) i płeć żeńska (OR = 2,40; $p < 0,001$; Nagelkerke $R^2 = 0,231$), podczas gdy przewlekłe stosowanie leków i deklarowane postawy traciły istotność. Wśród najczęściej spotykanych kolorów dominowała biel (95,7%), następnie czerwień (40,3%) i róż (37,5%); barwy chłodne były rzadkie. Mimo że polscy pacjenci nie utożsamiają koloru z siłą działania leku, kolor tabletki pełni funkcję istotnego sygnału behawioralnego – szczególnie wśród starszych kobiet – a niezapowiedziana zmiana koloru wiąże się ze znacznym ryzykiem przerwania leczenia. Informowanie o zmianach wyglądu leku w momencie jego wydawania stanowi prostą, taną i skoncentrowaną na pacjencie strategię ochrony adherencji.

Tabela 1. Tendencja centralna i rozkład odpowiedzi dla pozycji postaw (P2–P8); $n = 847$.

Pozycja	Stwierdzenie (skrót)	Średnia	SD	Nie zg. %	Neutr. %	Zgadza %
P2	Zwraca uwagę na kolor tabletki	3,34	1,28	24,9	30,1	45,0
P3	Kolor wpływa na zaufanie do leku	3,59	1,31	21,4	20,3	58,3
P4	Kolor odzwierciedla skuteczność terapii	2,17	1,18	67,3	19,1	13,6
P5	Zmiana koloru zmienia stosunek do leczenia	2,19	1,17	66,4	20,3	13,3
P6	Kolor odzwierciedla skuteczność leku	2,20	1,36	66,6	15,9	17,5
P7	Kolor może wpływać na regularność przyjmowania	2,45	1,39	63,5	11,1	25,4
P8	Pacjenci powinni być informowani o zmianie koloru	4,02	0,89	2,0	30,7	67,3

Piśmiennictwo:

- [1] A. J. M. de Craen et al. *BMJ*, vol. 313: 1624–1626, 1996. doi:10.1136/bmj.313.7072.1624
- [2] A. Sarpatwari et al. *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 34: 420–428, 2019. doi:10.1007/s11606-018-4791-1
- [3] R. M. Amawi, M. J. Murdoch. *Pharmacy*, vol. 10: 82, 2022. doi:10.3390/pharmacy10040082
- [4] P. Kardas et al. *Pharmaceutics*, vol. 13: 1165, 2021. doi:10.3390/pharmaceutics13081165

Zmiana kategorii dostępności produktów leczniczych (Rx do OTC) a bezpieczeństwo samoleczenia - perspektywy rozwoju praktyki zawodowej w świecie farmacji translacyjnej

Agata Świsulska¹, Ewa Długosz²

¹ Student, Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska

² Wydział Chemii i Farmacji, Katedra Farmacji i Chemii Ekologicznej, Uniwersytet Opolski,
ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska

Słowa kluczowe: OTC-switch, opieka farmaceutyczna, samoleczenia, bezpieczeństwo farmakoterapii

Wstęp

Dynamicznie postępujący proces reklasyfikacji produktów leczniczych z kategorii Rx do OTC (*OTC-switch*) w Polsce w sposób fundamentalny modyfikuje zachowania zdrowotne populacji. Zjawisko to, napędzane intensywnym marketingiem farmaceutycznym oraz szumem informacyjnym, niesie za sobą jednak poważne wyzwania i ryzyka kliniczne, stawiając współczesną aptekę w punkcie krytycznym transformacji zawodowej. Celem pracy była kompleksowa analiza wpływu zmiany kategorii dostępności leków na proces samoleczenia pacjentów, ocena stanu ich wiedzy merytorycznej oraz wyznaczenie nowych, aplikacyjnych perspektyw dla rozwoju usług kognitywnych w świetle współczesnych założeń farmacji translacyjnej.

Materialy i metody

Analizie poddano wyniki badań empirycznych opartych na autorskim kwestionariuszu ankiety. Zależności pomiędzy zmiennymi socjodemograficznymi a postawami konsumenckimi weryfikowano przy użyciu testu niezależności χ^2 Pearsona. Uzyskane wyniki własne skonfrontowano krytycznie z polską literaturą przedmiotu w ramach zintegrowanej syntezy socjomedycznej, klinicznej i regulacyjnej.

Wyniki i wnioski

Wykazano silną, statystycznie istotną korelację pomiędzy wykształceniem formalnym respondentów a poprawnością definicji rygorów prawnych leków ($p = 0,00019$ dla Rx; $p = 0,000046$ dla OTC) oraz akceptacją biorównoważności generyków ($p = 0,0011$). Odnotowano alarmujący stopień medykalizacji życia (codzienne stosowanie leków OTC: $n = 61$) oraz powszechną skłonność do nadmiernej retencji silnie działających substancji czynnych w domach (OTC: $n = 137$; Rx: $n = 123$). Ujawniono mechanizm „transferu zaufania” - 72,59% badanych automatycznie utożsamia dawny status Rx uwolnionej substancji (np. mometaonu, sildenafilu) z bezwarunkowym atestem bezpieczeństwa, wykazując jednocześnie rażące deficyty wiedzy o profilu działań niepożądanych. Odnotowano także terytorialną polaryzację zakupu leków ($p = 0,00036$), manifestującą się ucieczką populacji wielkomiejskiej ku niefarmaceutycznym punktom obrotu (FMCG).

Postępująca liberalizacja rynku leków i asymetria kompetencyjna pacjentów rodzą krytyczne niebezpieczeństwo polipragmatyzacji, interakcji i maskowania schorzeń. Wnioski z badań stanowią bezpośredni, empiryczny fundament do redefinicji roli aptek ogólnodostępnych z punktów dystrybucyjnych w pełnoprawne placówki medyczne. Bezpieczeństwo zdrowia publicznego wymaga pilnego, systemowego wdrożenia standaryzowanej opieki farmaceutycznej w leczeniu lekkich dolegliwości, opartej na obligatoryjnych algorytmach wywiadu farmaceutycznego, możliwości wykonywania szybkich testów diagnostycznych bezpośrednio w aptece (po rozszerzeniu uprawnień ordynacyjnych magistrów farmacji w zakresie substancji niedostępnych w wolnej sprzedaży (po wywiadzie klinicznym). Przeniesienie ciężaru podstawowej opieki na apteki pozwoli na realne i mieralne odciążenie Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych (SOR).

Piśmiennictwo

- [1] Gołda A., Dymek J., Geisler A. et al. *Farm Pol.*, vol. 74(8): 445-452, 2018. DOI:10.32383/farmpol/118694
- [2] Ronowicz J. *Farm Pol.*, vol. 75(12): 704-709, 2019. DOI:10.32383/farmpol/116589

Charakterystyka półstałych postaci leku zawierających ekstrakt z *Cannabis flos* do zastosowań dermatologicznych

Magdalena Fast¹, Dawid Bursy¹, Oliwia Ciosek¹, Ewelina Gołębiowska^{1,2}, Bożena Karolewicz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211, 50-556 Wrocław

² Apteka Ogólnodostępna Dr. Max, 53-317 Wrocław

Słowa kluczowe: *Cannabis flos*, półstałe postaci leku, właściwości reologiczne, dostępność farmaceutyczna

Wstęp

Rosnące zainteresowanie zastosowaniem kannabinoidów w terapii miejscowej i transdermalnej stwarza potrzebę opracowania stabilnych formułacji zapewniających odpowiednie właściwości technologiczne oraz optymalne uwalnianie substancji czynnych. Celem pracy było opracowanie półstałych formułacji zawierających ekstrakt olejowy z *Cannabis flos* oraz ocena wpływu rodzaju podłoża na ich właściwości reologiczne i profil uwalniania tetrahydrokannabinolu (Δ^9 -THC).

Materialy i metody

W procesie przetwarzania surowca *Cannabis flos* otrzymano ekstrakt gęsty oraz roztwór olejowy, które dalej wprowadzono do podłoży recepturowych Oleogel®, Celugel® i Pentravan®. Analizowano właściwości reologiczne formułacji poprzez wyznaczenie lepkości dynamicznej, naprężenia ścinającego oraz poprzez ocenę ich właściwości tiksotropowych. Dostępność farmaceutyczną Δ^9 -THC z formułacji badano z zastosowaniem komór dyfuzyjnych Franz, a zawartość kannabinoidów oznaczono metodą HPLC.

Wyniki i wnioski

Wszystkie opracowane formułacje wykazywały pseudoplastyczny charakter przepływu oraz właściwości tiksotropowe, typowe dla półstałych postaci leku. Rodzaj zastosowanego podłoża oraz obecność ekstraktu z *Cannabis flos* wpływały na właściwości reologiczne preparatów, przy czym najwyższą lepkość wykazywały formułacje sporządzane na bazie Oleogelu®. Badania dostępności farmaceutycznej wykazały istotny wpływ rodzaju podłoża na profil uwalniania Δ^9 -THC. Formułacja z zastosowaniem Oleogelu® charakteryzowała się efektem szybkiego uwalniania w początkowej fazie (*burst effect*), a następnie stopniowym, niemal liniowym wzrostem ilości uwolnionego kannabinoidu, osiągając po 12 godzinach około 29 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Celugel wykazywał wolniejsze i bardziej równomierne uwalnianie, osiągając końcowo około 14,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Uzyskane wyniki wskazują, że lipofilowy charakter Oleogelu® sprzyja efektywniejszemu uwalnianiu Δ^9 -THC, podczas gdy Celugel® może stanowić odpowiednie podłoże dla preparatów wymagających modyfikowanego sposobu uwalniania. Tym samym wybór zastosowanego podłoża ma kluczowe znaczenie dla uzyskiwanych właściwości technologicznych oraz dostępności farmaceutycznej preparatów zawierających kannabinoidy, co w konsekwencji determinuje ich potencjał terapeutyczny i może warunkować decyzje kliniczne.

Piśmiennictwo:

- [1] A. Sharma, S. Saini, A. Rana. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, **4**: 286-292, 2013.
- [2] B. Grimling, M. Fast, M. Okoniewska, A. Owczarek, B. Karolewicz. *Pharmaceuticals*, **18**(1): 73, 2025. <https://doi.org/10.3390/ph18010073>.
- [3] S. Franzè, C. Ricci, E. Del Favero, F. Rama, A. Casiraghi, F. Cilurzo. *Molecular Pharmaceutics*, **20**(7): 3393-3402, 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00044>.

Indukcja odpowiedzi zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym – model *in vitro* jako narzędzie badawcze

Justyna Fołta¹, Zuzanna Rzepka¹, Dorota Wrześniok¹

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków w Sosnowcu, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: stan zapalny, układ nerwowy

Wstęp

Wydłużaniu się średniej długości życia towarzyszy wzrost częstości występowania wielu chorób, w tym chorób o podłożu neurodegeneracyjnych [1]. Schorzenia te charakteryzują się złożonym i wieloczynnikowym procesem patologicznym, na który wpływają m.in. infekcje, mutacje genetyczne oraz urazy. Jednak w ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje na kluczową rolę stanu zapalnego w komórkach układu nerwowego jako istotnego czynnika inicjującego i potęgującego rozwój tej grupy schorzeń [2,3]. Choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się postępującą utratą określonych populacji neuronów oraz zróżnicowanym obrazem klinicznym [4]. Przewlekły stan zapalny prowadzi do uszkodzenia neuronów, zaburzeń funkcji komórek glejowych oraz nasilenia stresu oksydacyjnego, co skutkuje występowaniem objawów takich jak zaburzenia ruchowe, osłabienie mięśni, problemy poznawcze czy demencja [5]. Pomimo rosnącego znaczenia neurozapalenia

w patogenezie tych chorób, w dostępnej literaturze brak jest modeli badawczych umożliwiających indukcję stanu zapalnego w ludzkich komórkach układu nerwowego w warunkach *in vitro*, a dotychczasowe badania koncentrują się głównie na modelach zwierzęcych [6].

Materialy i Metody

W badaniu wykorzystano ludzkie prawidłowe astrocyty linii HA, które inkubowano z lipopolisacharydem (LPS) w stężeniach 200 ng/ml oraz 500 ng/ml przez 1, 3, 6, 12 i 24 godziny. W każdej serii eksperymentalnej uwzględniono próbę kontrolną – astrocyty inkubowane w medium hodowlanym. Ekspresję genów interleukiny-1 α oraz cyklooksygenazy-2 oceniano metodą RT-qPCR z wykorzystaniem urządzenia LightCycler 96. Analizę morfologiczną komórek przeprowadzono przy użyciu mikroskopii odwróconej (Nikon), oceniając zmiany po ekspozycji na LPS w stężeniu 200 ng/ml w analogicznych punktach czasowych względem kontroli.

Wyniki i wnioski

Wykazano, że lipopolisacharyd w zastosowanym zakresie stężeń, nie indukuje zmian morfologicznych badanej linii komórkowej. Analiza markerów stanu zapalnego wykazała natomiast istotne zmiany w ekspresji genów związanych z odpowiedzią zapalną, zależne zarówno od czasu inkubacji, jak i dawki LPS. Zaobserwowano modulację ekspresji genu interleukiny-1 α oraz genu cyklooksygenazy-2, co wskazuje na aktywację szlaków związanych z procesem zapalnym mimo braku zmian morfologicznych komórek. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań nad opracowaniem *in vitro* modelu indukcji stanu zapalnego w komórkach układu nerwowego oraz jego potencjalnych zastosowań eksperymentalnych.

Piśmiennictwo:

- [1] S.C. Bondy. Anthropogenic pollutants may increase the incidence of neurodegenerative disease in an aging population. *Toxicology*, vol. 341-343: 41-46, 2016. doi: 10.1016/j.tox.2016.01.007.
- [2] C. Marogianni et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, vol. 21(22): 8421, 2020. doi: 10.3390/ijms21228421.
- [3] G. Kaur et al. The role of inflammation in retinal neurodegeneration and degenerative diseases. *Int J Mol Sci*, vol. 23(1): 386, 2021. doi: 10.3390/ijms23010386.
- [4] B.N. Dugger et al. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. vol. 9(7): 028035, 2017. doi: 10.1101/cshperspect.a028035.
- [5] M. Linnerbauer, et al. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation. *Neuron*. vol. 108(4): 608-622, 2020. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.012.
- [6] Kim J et al. Donepezil regulates LPS and A β -stimulated neuroinflammation through MAPK/NLRP3 inflammasome/STAT3 signaling. *Int J Mol Sci*. vol 22: 10637; 2021. doi: 10.3390/ijms221910637.

The role of vulvar, vaginal, and gut microbiota in the pathogenesis and clinical course of vulvar lichen sclerosis

Katarzyna Karłowicz-Bodalska¹, Agata Wilczek², Kornelia Paluch³, Zuzanna Szpyra³,
Grażyna Bodalska³

¹ Wrocław Medical University, Faculty of Pharmacy,

Department of Drugs Form Technology, 50-556 Wrocław ul. Borowska 211

² University Clinical Hospital, University Center for Gynecology and Obstetrics,
50-556 Wrocław ul. Borowska 213

³ Wrocław Medical University, Faculty of Medicine,
ul. Wybrzeże Ludwika Pasteura 1, 50-367 Wrocław

Keywords: Vulvar lichen sclerosis; microbiota; dysbiosis; gut microbiome; *Lactobacillus*; inflammation

Materials and Methods A narrative literature review was conducted to evaluate the role of vulvar, vaginal, and gut microbiota in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosis (VLS). Publications published between 2015 and 2025 were identified through searches of the PubMed and Google Scholar databases using keywords related to VLS, vulvar microbiota, gut microbiota, and the skin microbiome. Original research articles and review papers published in English or Polish and involving women diagnosed with VLS were included. Studies focusing exclusively on male lichen sclerosis, duplicate records, and publications not relevant to the study objectives were excluded. A total of 29 publications met the inclusion criteria and were included in the final analysis. Data were synthesized narratively with particular emphasis on alterations in microbial composition, associations between dysbiosis and disease progression, and the immunological and metabolic mechanisms potentially involved in VLS pathogenesis.

Results and Conclusions Current evidence indicates that vulvar lichen sclerosis is associated with significant alterations in the composition of the vulvar, vaginal, and gut microbiota. Patients with VLS consistently demonstrate a reduced abundance of beneficial microorganisms, particularly *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, and *Actinomyces*, accompanied by an increased prevalence of potentially pathogenic taxa, including *Prevotella*, *Enterobacter cloacae*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, and *Anaerococcus*. These microbial alterations have been linked to persistent inflammation, impaired epithelial barrier function, and greater clinical symptom severity, including pruritus and vulvar discomfort.

Recent findings also support the existence of a gut skin axis in VLS. Mendelian randomization studies have identified several gut microbial taxa with a potentially protective effect against disease development, particularly butyrate-producing bacteria that may attenuate inflammatory pathways. However, currently available studies are limited by relatively small sample sizes, heterogeneous study designs, and methodological differences in microbiome analysis, precluding definitive conclusions regarding causality.

In summary, dysbiosis appears to play an important role in the pathogenesis and clinical progression of VLS and may represent a promising therapeutic target. Future large-scale, multicentre studies employing standardized microbiome assessment methods are needed to validate microbial biomarkers and determine the clinical effectiveness of microbiota-modulating interventions, including probiotics and prebiotics, as adjunctive strategies in the management of vulvar lichen sclerosis.

References

1. Liu X, Zhuo Y, Hu J, et al. Analysis of the vulvar skin microbiota in asymptomatic women and patients with vulvar lichen sclerosis based on 16S rRNA sequencing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10. 2. Taylor O, Birse K, Hill DA, et al. The relationship between the vaginal and vulvar microbiomes and lichen sclerosis symptoms in post-menopausal women. *Scientific Reports*. 2024;14:27094. 3. Chen J, Wang P, Xiao C, et al. Gut microbiome and lichen sclerosis: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. 2024.

Znaczenie roli farmaceuty w zapewnieniu bezpieczeństwa farmakoterapii – przegląd lekowy jako element opieki farmaceutycznej nad pacjentem geriatrycznym

Katarzyna Kruk¹, Monika Trofimiuk², Anna Puścion – Jakubik³, Katarzyna Socha³,
Marta Baranowska-Kuczko², Katarzyna Winnicka¹

¹ Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Adama Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok

² Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Adama Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok

³ Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Adama Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: przegląd lekowy, opieka farmaceutyczna, bezpieczeństwo farmakoterapii, pacjent geriatryczny

Wstęp

Edukacja oraz promocja zdrowia jest jednym z kluczowych aspektów pracy farmaceutów. Polipragmazja i politerapia są powszechne wśród pacjentów w podeszłym wieku, którzy oprócz leków przepisanych przez lekarza przyjmują leki dostępne bez recepty, suplementy diety i preparaty ziołowe. Niektóre substancje lecznicze mogą się dublować oraz powodować interakcje lekowe. Ponadto, pacjenci przyjmują leki bez wskazań klinicznych lub nie stosują leków, które są niezbędne, co negatywnie wpływa na adherence. Korzyści społeczno-ekonomiczne, oprócz korzyści zdrowotnych, są jednym z najważniejszych czynników przemawiających za przeprowadzaniem przeglądów lekowych w aptekach (1). Celem pracy była ocena korzyści społeczno-ekonomicznych wynikających z przeglądów lekowych przeprowadzonych przez farmaceutów w populacji geriatrycznej.

Materialy i Metody

Materiał do badań stanowiło 20 przeglądów lekowych przeprowadzonych wśród członków Klubu Seniora PCK w Białymstoku. Badanie podzielono na trzy etapy. I – zebranie danych (przeprowadzenie wywiadu farmaceutycznego z pacjentem); II – analiza potencjalnych i rzeczywistych problemów lekowych oraz wdrożenie indywidualnego planu opieki farmaceutycznej (IPOF), w tym wydanie raportów dla pacjentów i lekarzy; III – analiza skuteczności wdrożonej opieki farmaceutycznej (2). Czas pomiędzy pierwszym a drugim spotkaniem z pacjentem wynosił tydzień i był przeznaczony na analizę materiału i opracowanie IPOF przez farmaceutę. W celu zapewnienia odpowiedniej ilości czasu na wdrożenie zaleceń farmaceuty trzecie spotkanie odbywało się po upływie co najmniej miesiąca.

Wyniki i wnioski

Na podstawie przeprowadzonych przeglądów lekowych zidentyfikowano najczęściej powtarzające się rzeczywiste i potencjalne problemy lekowe: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dublowanie leków, brak leczenia mimo wskazań oraz niewłaściwe samoleczenie. Korzyści społeczno-ekonomiczne wynikające z konsultacji farmaceutycznych obejmowały: depreskrypcję zbędnych leków przez lekarza, wskazanie tańszych zamienników leków, wzrost świadomości dotyczącej znaczenia samodzielnego monitorowania poziomu glukozy we krwi i ciśnienia krwi przez pacjentów oraz zwiększenie wiedzy na temat choroby.

Przeprowadzenie przeglądów lekowych umożliwiło obniżenie kosztów terapii poprzez zmniejszenie liczby stosowanych leków i/lub zastąpienie ich tańszymi zamiennikami. Edukacja pacjentów i wdrożenie IPOF prowadzi do zwiększenia wiedzy pacjentów na temat ich schorzeń oraz mogą przyczyniać się do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich.

Piśmiennictwo:

- [1] TL. Imfeld-Isenegger, et. al *Res Social Adm Pharm.* Vol: 16(8): 1057-1066, 2020. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.11.002.
[2] A. Robberechts et al. *Front Pharmacol.* vol 4: 14:12583642023. doi: 10.3389/fphar.2023.1258364.

Bariery komunikacyjne w opiece farmaceutycznej nad pacjentami z niepełnosprawnością sensoryczną

Barbara Maciuszek-Bartkowska^{2,1}, Emilia Bielewicz-Dubiec¹, Krzysztof Kus¹

¹ Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

² Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Słowa kluczowe: niepełnosprawność słuchu, niepełnosprawność wzroku, komunikacja, apteka ogólnodostępna

Wstęp

Komunikacja stanowi jeden z podstawowych warunków bezpiecznej i skutecznej opieki farmaceutycznej nie tylko w Polsce, ale i na całym świecie. W przypadku pacjentów z niepełnosprawnością słuchu lub wzroku jakość komunikacji znacząco wpływa nie tylko na sam komfort kontaktu pacjenta z personelem apteki, lecz także na realne zrozumienie zasad i prawidłowości dawkowania, czasu terapii, sposobu stosowania poszczególnych leków, ryzyka działań niepożądanych oraz tzw. ogólnych zasad prawidłowej farmakoterapii. **Celem pracy** była ocena potrzeb osób z niepełnosprawnością słuchu i wzroku w zakresie komunikacji oraz ocena potencjalnej dostępności do usług farmaceutycznych tej grupy pacjentów. Dodatkowo skupiono się także na potencjalnym porównaniu odczuć i możliwości komunikacyjnych z perspektywy pacjentów z deklaracjami pracowników aptek ogólnodostępnych.

Materialy i Metody

Badanie przeprowadzono w okresie kwiecień - maj 2025 r. z wykorzystaniem anonimowych ankiet w wersji internetowej oraz papierowej. Kwestionariusze opracowano na podstawie ogólnodostępnego piśmiennictwa dotyczącego zasad i problemów obsługi pacjentów z niepełnosprawnością w systemie ochrony zdrowia. Ankieta dla pacjentów z niepełnosprawnością słuchu została dodatkowo dostosowana i przetłumaczona na polski język migowy (PJM). Analizą objęto łącznie 263 respondentów: 190 pracowników aptek, 40 pacjentów z niepełnosprawnością słuchu oraz 33 pacjentów z niepełnosprawnością wzroku. Dane przedstawiono jako wartości liczbowe i procentowe (%). Porównań dokonano testem różnicy między strukturami przy poziomie istotności $\alpha \leq 0,05$. Obliczenia wykonano w programie Statistica 13.3.721.1 PL.

Wyniki i wnioski

Wśród pracowników aptek dominowali magistrowie farmacji (ok. 88%) oraz osoby ze stażem pracy powyżej 10 lat (ok. 69%). Jednocześnie prawie 94% respondentów nie uczestniczyło w szkoleniu dotyczącym pracy z pacjentem z niepełnosprawnością, a prawie 95% nie znało PJM. W komunikacji z pacjentami z niepełnosprawnością słuchu pracownicy najczęściej deklarowali stosowanie tzw. półśrodków komunikacyjnych: pisanie na kartce (prawie 99%), korzystania przez pacjenta z aparatów lub implantów słuchowych (ponad 94%) oraz czytania z ruchu ust (ok. 86%). Rozwiązania oparte na PJM były wskazywane dość marginalnie: tłumacz stacjonarny PJM tylko ok. 2%, tłumacz online PJM nieco ponad 1%, samodzielna znajomość PJM ok. 3%.

Pacjenci z niepełnosprawnością słuchu najczęściej wskazywali, że w aptece korzystają z pisanie na kartce (95,0%), własnego tłumacza PJM (65,0%) oraz tłumacza online PJM (ok. 53%). Preferencje tej grupy przesuwają się jednak wyraźnie w stronę rozwiązań migowych: tłumacz online PJM był preferowany przez 75% badanych, własny tłumacz PJM przez niecałe 68%, a znajomość PJM przez pracownika apteki przez ponad 37%. Jedynie ok. 18% pacjentów deklarowało częste respektowanie wybranego sposobu komunikacji, natomiast ponad 68% wskazywało, że dzieje się to dość rzadko. Niezrozumiałe tłumaczenie stosowania leków zgłosiło 40% pacjentów z niepełnosprawnością słuchu, a 15% zadeklarowało nieprawidłowe stosowanie leków wskutek właśnie niewłaściwej komunikacji.

W grupie pacjentów z niepełnosprawnością wzroku najczęstszymi sposobami odróżniania leków były cechy opakowania (prawie 55%), cechy samego leku (ponad 48%), lupa oraz aplikacja czytająca w telefonie (ok. 42%). Najwięcej trudności sprawiały małe tabletki (ok. 85%), roztwory/zawiesiny/syropy (prawie 70%) oraz krople do oczu (ok. 67%). Ulotki dołączone do leków oceniono jako niedostępne w ponad 33% i słabo dostępne ok. 27% przypadków. Wyniki wskazują, że komunikacja z pacjentem z niepełnosprawnością słuchu pozostaje bardziej obciążona barierami niż komunikacja z pacjentem z niepełnosprawnością wzroku. **Podsumowując:** konieczne jest zatem systemowe zwiększenie kompetencji personelu aptek w zakresie obsługi pacjentów z niepełnosprawnością, w tym (a może przede wszystkim?) podstaw PJM, zapewniania tłumaczenia na wymaganym przez osobę niepełnosprawną poziomie zrozumienia (?), stosowania metody teach-back oraz dostosowania ulotek leków, instrukcji wyrobów medycznych oraz samej przestrzeni aptecznej do potrzeb pacjentów.

Piśmiennictwo:

- [1] Jairoun A.A. et al. Res Social Adm Pharm, 18(5): 2711-2713, 2022. DOI: 10.1016/j.sapharm.2022.01.009
- [2] Alhusein N. et al. BMJ Open, 8(8): 1-8, 2018. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023198
- [3] Killick K. et al. Int J Pharm Pract, 26(5): 380-386, 2018. DOI: 10.1111/ijpp.12456
- [4] Ferguson M., Liu M. J Am Pharm Assoc, 55(2): 153-160, 2015. DOI: 10.1331/JAPhA.2015.14147
- [5] Włodarczak A. Pacjent Głuchy - wyzwania i potrzeby. Psychoskok, Konin, 2018. ISBN: 9788381192972

Badanie opinii i doświadczeń kobiet na temat dostępu do antykoncepcji hormonalnej w Polsce

Natalia Wrzosek

¹*Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego, Katedra Medycyny Społecznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Tuwima 15, 80-210 Gdańsk*

Słowa kluczowe: antykoncepcja hormonalna, decyzje prokreacyjne

Celem badania było poznanie doświadczeń Polek dotyczących stosowania antykoncepcji hormonalnej. Uzyskana wiedza pozwoliła na oszacowanie potrzeb polskich kobiet w obszarze świadomej prokreacji oraz wskazanie problemów i barier, które napotykają. Zweryfikowana została również wiedza na temat antykoncepcji postkoitalne. Cele szczegółowe badania obejmowały analizę uzyskanych danych względem płci, wykształcenia i miejsca zamieszkania ankietowanych pań. Ponadto w analizie danych wzięto pod uwagę to, czy respondentka jest w stałym związku i czy posiada potomstwo.

Badanie przeprowadzono metodą sondażu diagnostycznego na grupie 288 kobiet. Zebrane dane poddano analizie statystycznej. Ankieta składała się z jedenastu pytań. Jedno pytanie było otwarte, pozostałe pozwalały na wybór jednej lub kilku z zaproponowanych odpowiedzi. Zbieranie danych odbywało się w okresie 1 grudnia 2024 – 28 lutego 2025 roku. Do badania zostały włączone pełnoletnie kobiety niewykonyjące zawodu medycznego ani nie studiujące na kierunku medycznym.

Analiza wykazała zależność między stosowaniem antykoncepcji hormonalnej a wykształceniem wyższym ($p=0,002$), miejscem zamieszkania w dużym mieście ($p=0,030$) oraz pozostawaniem w stałym związku ($p<0,001$). Odnotowano bardzo wysoką świadomość pojęcia „antykoncepcja awaryjna” (92,7%), przy czym najwyższy poziom wiedzy wykazały użytkowniczki metod hormonalnych (95,%). Respondentki są wyraźnie podzielone w kwestii dostępności regularnej antykoncepcji bez recepty (ok. 50% sprzeciwu), jednak zdecydowana większość (76,7%) popiera zniesienie recept na antykoncepcję awaryjną. Ponadto 73,% badanych opowiada się za refundacją antykoncepcji przez NFZ. Jednocześnie połowa ankietowanych (50,0%) pozytywnie ocenia koncepcję dobierania leków hormonalnych i wystawiania na nie recept przez farmaceutów w aptekach.

Decyzje prokreacyjne i wybór metod antykoncepcyjnych są silnie zdeterminowane czynnikami socjodemograficznymi. Badane kobiety wykazują postawę pro-liberalną w zakresie dostępu do antykoncepcji awaryjnej i wsparcia finansowego państwa (refundacja), zachowując zaufanie do wykształconego personelu medycznego, szczególnie lekarza jako podmiotu uprawnionego do ordynowania regularnej terapii hormonalnej. Istnieje wyraźna potrzeba edukacji zdrowotnej w mniejszych ośrodkach oraz doprecyzowania roli opieki farmaceutycznej w systemie ochrony zdrowia.

Ocena znajomości oznakowania „WAŻNA INFORMACJA” oraz dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka (aRMM) wśród personelu medycznego i pacjentów – założenia badania oraz wstępne wyniki

Artur Owczarek¹, Wojciech Kuc¹, Michał Kuska¹, Andrzej Czesławski³, Krystyna Cegielska-Perun³,
Olga Fedorowicz², Dominik Marciniak¹, Bożena Karolewicz¹

¹ Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556, Wrocław

² Dział Farmacji Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556, Wrocław

³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-205, Warszawa

Słowa kluczowe: pharmacovigilance, aRMM, komunikacja ryzyka, bezpieczeństwo farmakoterapii

Wstęp

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) obejmuje wykrywanie, ocenę, zrozumienie i zapobieganie działaniom niepożądanym produktów leczniczych. Istotnym elementem systemu są plany zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan, RMP), obejmujące rutynowe oraz dodatkowe środki minimalizacji ryzyka (Risk Minimisation Measures – RMM oraz Additional Risk Minimisation Measures – aRMM) [1-4]. W maju 2025 r. Prezes URPLW MiPB wprowadził jednolite oznakowanie materiałów edukacyjnych symbolem „WAŻNA INFORMACJA”, mające zwiększyć identyfikowalność oficjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii [5]. Celem pracy jest przedstawienie założeń badania oraz pierwsza ocena znajomości nowego oznakowania i narzędzi aRMM wśród personelu medycznego i pacjentów.

Materialy i metody

Badanie prowadzone jest metodą anonimowego badania ankietowego zgodnie z opracowanym protokołem badania. Respondentami są lekarze oraz pacjenci Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Ankiety realizowane są w formie elektronicznej (Microsoft Forms) oraz bezpośredniej z wykorzystaniem autorskich kwestionariuszy opracowanych we współpracy z ekspertami URPLW MiPB. Struktura uczestników badania jest następująca (stan na 14.07.2026): 151 pacjentów USK oraz 30 lekarzy USK oraz innych wrocławskich szpitali. Analiza obejmuje statystykę opisową oraz porównanie wyników pomiędzy grupami respondentów.

Wyniki i wnioski

Badanie obecnie znajduje się w fazie realizacji. Z próby 151 ankietowanych pacjentów 30% zadeklarowało wcześniejsze otrzymanie narzędzi edukacyjnych lub informacji z nich. Znaczącą większość tego stanowi broszura bądź przewodnik dla pacjenta (48%) oraz karta pacjenta (39%), przy czym niektórzy otrzymali więcej niż jedno narzędzie. Pacjenci materiały najczęściej otrzymują od lekarzy (73%). Jednocześnie z oznakowaniem „WAŻNA INFORMACJA” spotkało się 17% respondentów, a spośród tych 17% połowa deklaruje spotkanie się z nim w narzędziu edukacyjnym. Znak został poprawnie zinterpretowany przez 87% wszystkich pacjentów 79% pacjentów deklaruje, że narzędzia zmieniły ich świadomość bezpiecznego przyjmowania leku (46% - zdecydowanie tak, 33% - raczej tak).

Piśmiennictwo:

- [1] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2), EMA/838713/2011 Rev 2*, 28 March 2017.
- [2] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: Selection of tools and effectiveness indicators (Rev. 3) (EMA/204715/2012 Rev 3), 2024.
- [3] Artime E, et al. Are risk minimization measures for approved drugs in Europe effective? A systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2019;18(5):443-454.
- [4] Essink, S.C.M., et al. Duration of Effectiveness Evaluation of Additional Risk Minimisation Measures for Centrally Authorised Medicinal Products in the EU Between 2012 and 2021. Drug Saf 2023;46, 1007–1020.
- [5] Informacja Prezesa Urzędu z dnia 28 maja 2025 roku w sprawie wprowadzenia znaku graficznego dla narzędzi edukacyjnych i komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia lub pacjentów zawierających informacje zatwierdzone przez Prezesa URPLW MiPB, <https://www.gov.pl/web/urpl/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-28-maja-2025-roku-w-sprawie-wprowadzenie-znaku-graficznego-dla-narzedzi-edukacyjnych-i-komunikatow-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-lub-pacjentow-zawierajacych-informacje-zatwierdzone-przez-prezesa-urzedu-rejestracji-produktow-leczniczych-wyrobow-medycznych-i-produktow-biobojczych>.

Wpływ modulacji procesu autofagii na skuteczność farmakoterapii czerniaka melanotycznego

Dominika Stencel¹, Zuzanna Rzepka¹, Dorota Wrześniok¹

¹*Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec*

Słowa kluczowe: autofagia, czerniak, rapamycyna, trametynib

Wstęp

Czerniak jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek barwnikowych zwanych melanocytami. Pomimo wzrostu świadomości społecznej oraz poprawy metod diagnostycznych w ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zachorowalności na ten typ nowotworu, przy jednoczesnym ograniczeniu skuteczności dostępnych metod terapeutycznych, które nie zapewniają w pełni zadowalających rezultatów klinicznych [1]. Podstawowym elementem terapii czerniaka jest operacja chirurgiczna, a kiedy to nie jest wystarczające zostają wdrożone inne metody terapeutyczne. Istotnym elementem terapii celowanej czerniaka jest trametynib, będący selektywnym inhibitorem kinaz MEK1 oraz MEK2. Jednakże jego zastosowanie kliniczne bywa ograniczone ze względu na występowanie nasilonych działań niepożądanych, które mogą wpływać na obniżenie efektywności leczenia, co często wiąże się z koniecznością modyfikacji dawkowania [2,3]. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie badawcze rolą autofagii w patogenezie oraz progresji chorób nowotworowych. Autofagia jest katabolicznym procesem, umożliwiającym kontrolowaną degradację uszkodzonych organelli komórkowych oraz zbędnych lub nieprawidłowych makrocząstek. Jej rola w onkogenezie jest wieloaspektowa i zależna od kontekstu biologicznego — w zależności od typu nowotworu oraz etapu jego rozwoju może ona zarówno sprzyjać progresji choroby, jak i pełnić funkcję mechanizmu supresyjnego [4]. Obecnie znane są substancje będące inhibitorami (np. chlorochina, 3- metyladenina) oraz induktorami autofagii (np. rapamycyna) [5,6].

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono na linii komórkowej czerniaka melanotycznego COLO 829. Przed eksperymentem komórki były wstępnie inkubowane w pożywce wzrostowej przez 24 godziny. Komórki poddano działaniu trametynibu (TRB), dwóch inhibitorów autofagii: chlorochiny (CQ) i 3-metyloadeniny (3MA) oraz induktora autofagii – rapamycyny (RPA) stosując 48-godziną inkubację z substancjami w następujących stężeniach : CQ (50 μ M), 3-MA (5mM), RPA (50nM), TRB (50nM), CQ+TRB (50 μ M+50nM), 3-MA+TRB (5mM+50nM), RPA+TRB (50nM+50nM). Następnie komórki zostały poddane trypsynizacji, odwirowaniu i zawieszeniu w roztworze PBS. Przeprowadzono analizę liczebności i żywotności komórek, cyklu komórkowego, poziomu zredukowanych tioli, potencjału mitochondrialnego oraz testu aneksyny V przy użyciu fluorescencyjnego cytometru obrazowego NucleoCounter® NC-3000™.

Wyniki i wnioski

Zastosowane inhibitory oraz induktor autofagii w sposób znaczący redukowały liczebność populacji komórek czerniaka, przy czym połączenia tych substancji z trametynibem wykazywały silniejsze działanie w porównaniu z pojedynczymi substancjami. W przypadku analizy cyklu komórkowego, poziomu zredukowanych tioli oraz testu aneksyny V najistotniejsze zmiany zaobserwowano dla próby z 3-MA. Ponadto w większości połączeń inhibitor/induktor+trametynib działało silniej w porównaniu z samodzielnie zastosowanymi substancjami, przy czym działanie inhibitorów w porównaniu z induktorem było silniejsze.

Uzyskane wyniki wykazały, że wprowadzenie inhibitora/induktora autofagii do farmakoterapii zwiększa aktywność przeciwnowotworową trametynibu wobec komórek czerniaka melanotycznego.

Piśmiennictwo:

- [1] G.V. Long et al. Cutaneous melanoma. *Lancet*. vol. 402: 485-502, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01581-7
- [2] R. Lauters et al. Melanoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. vol. 110: 367-377, 2024.
- [3] A. Villani et al. The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Int J Mol Sci*. vol. 23: 6388, 2022. DOI: 10.3390/ijms23126388
- [4] J. Debnath et al. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. vol. 24: 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z
- [5] P.M.P. Ferreira et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacol Res*. vol. 168: 105582, 2021. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105582
- [6] M.Y. Li et al. Targeting a mTOR/autophagy axis: a double-edged sword of rapamycin in spontaneous miscarriage. *Biomed Pharmacother*. vol. 177: 116976, 2024. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116976.

Analiza absencji chorobowej w latach 2019-2024

Wioletta Polak¹, Justyna Dymek¹, Anna Gołda¹, Agnieszka Skowron¹

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Zakład Farmacji Społecznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: COVID-19, absencja chorobowa, zwolnienie lekarskie, ubezpieczeni, ZUS

Wstęp

Cel: analiza porównawcza danych publicznie dostępnych dotyczących absencji chorobowej w latach 2019-2024 z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w okresie przed pandemią COVID-19, w trakcie trwania pandemii oraz po jej zakończeniu.

Materialy i Metody

Przeanalizowano dane dotyczące absencji chorobowej z lat 2019-2024 z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych, dostępne na oficjalnych stronach polskich instytucji państwowych. Porównano liczbę zaświadczeń oraz roczną liczbę dni absencji. Oceniono przyczyny najdłuższych i najczęstszych absencji z uwzględnieniem trójsnakowego kodu ICD-10 oraz po dokonaniu agregacji do większych grup przyczyn. Oceniono również, jak zmieniały się poszczególne wartości w analizowanym okresie w stosunku do wartości obserwowanych w 2020 roku.

Wyniki i wnioski

W latach 2019-2024 przyczyną największej liczby dni absencji chorobowych była corocznie opieka położnicza z powodu stanów związanych głównie z ciążą (O26). Innymi przyczynami odpowiadającymi za największą liczbę dni absencji chorobowych były m.in. epizod depresyjny (F32), reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne (F43), zaburzenia korzeni rdzeniowych i splotów nerwowych (G54), ostre zapalenie nosa i gardła - przeziębienie (J00), ostre zakażenie górnych dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim lub nieokreślonym (J06), inne choroby krążka międzykręgowego (M51) i bóle grzbietu (M54). Liczba dni absencji z powodu zaburzeń lękowych (F41) w 2020 roku zwiększyła się (z 13 miejsca w 2019 roku do 9 miejsca w 2020 roku) i od tego czasu utrzymuje się na 8-9 miejscu. W 2019 roku w pierwszej dziesiątce znalazła się też liczba dni absencji z powodu zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa (M47) i krwawienia we wczesnym okresie ciąży (O20), w 2020 i 2021 – z powodu COVID-19 (U07) a w 2022 roku z powodu wewnętrznych uszkodzeń stawu kolanowego (M23). W 2020 roku nastąpił wzrost liczby dni absencji z powodu schorzeń w grupach Z (czynniki wpływające na stan zdrowia i kontakt ze służbą zdrowia), F (zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania), J (choroby układu oddechowego), A (wybrane choroby zakaźne i pasożytnicze), M (choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej) oraz spadek w grupach K (choroby układu pokarmowego), H00-H59 (choroby oka i przydatków oka), S-T (urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych), Q (wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe) i E (zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemian metabolicznych). Pandemia COVID spowodowała zmiany w strukturze wystawianych zaświadczeń o niezdolności do pracy, zarówno w trakcie trwania pandemii jak i po jej zakończeniu.

Piśmiennictwo:

- [1] G. Uścińska *Zabezpieczenie Społeczne. Teoria, Prawo, Praktyka*, XI(16), 9-16, 2022. DOI numer 10.31971/2299-2332.2022.16.1
- [2] <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/I>, dostęp 29.06.2026
- [3] <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne/absencja-chorobowa>, dostęp 29.06.2026

Problemy jakościowe suplementów diety jako źródło zagrożeń zdrowotnych – analiza zafałszowań i zanieczyszczeń w ostatniej dekadzie

Ewa Żurawska-Płaksej¹, Katharina Hausler¹, Anna Bizoń¹, Agnieszka Piwowski¹

¹ Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: suplementy diety; zafałszowania; zanieczyszczenia; RASFF

Wstęp

Suplementy diety są powszechnie stosowane jako środki wspomagające zdrowie, jednak w przeciwieństwie do produktów leczniczych nie podlegają obowiązkowej ocenie jakości, skuteczności i bezpieczeństwa przed wprowadzeniem do obrotu. W konsekwencji mogą zawierać celowo dodane substancje farmakologicznie czynne (*adulteration*), przypadkowe zanieczyszczenia chemiczne lub mikrobiologiczne (*contamination*) oraz zanieczyszczenia związane z procesem wytwarzania (*process impurities*). Celem pracy była analiza najczęściej opisywanych problemów jakościowych suplementów diety oraz ich znaczenia klinicznego i praktycznego dla farmaceutów.

Materialy i Metody

Przeprowadzono przegląd literatury naukowej opublikowanej w latach 2016–2026 z wykorzystaniem baz PubMed, Scopus i Web of Science oraz analizę danych pochodzących z systemu RASFF (*Rapid Alert System for Food and Feed*), raportów Głównego Inspektoratu Sanitarnego oraz bazy FDA Tainted Products Marketed as Dietary Supplements. Uwzględniono publikacje opisujące laboratoryjnie potwierdzone przypadki zafałszowań i zanieczyszczeń suplementów diety oraz ich następstwa kliniczne. Analizie poddano również rodzaj wykrywanych nieprawidłowości, ich częstość oraz zgłaszane działania niepożądane.

Wyniki i wnioski

Najczęściej identyfikowanymi problemami jakościowymi suplementów diety były: zafałszowania niezadeklarowanymi substancjami farmakologicznie czynnymi (m.in. inhibitory PDE-5, sibutramina, steroidy anaboliczne oraz selektywne modulatory receptora androgenowego), zanieczyszczenia metalami ciężkimi (ołów, arsen, kadm i rtęć), zanieczyszczenia mikrobiologiczne, pozostałości pestycydów, toksyczne alkaloidy roślinne oraz zanieczyszczenia związane z procesem wytwarzania (m.in. tlenek etylenu i pozostałości rozpuszczalników). Najczęściej opisywanymi następstwami klinicznymi były hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurotoksyczność oraz klinicznie istotne interakcje suplementów diety z produktami leczniczymi stosowanymi przez pacjentów.

W przeciwieństwie do produktów leczniczych suplementy diety nie są objęte w Unii Europejskiej jednolitym systemem monitorowania działań niepożądanych (nutriwigilancją) porównywalnym z farmakowigilancją. Chociaż system RASFF umożliwia identyfikację i wymianę informacji o potencjalnie szkodliwych produktach obecnych na rynku, nie monitoruje ich następstw klinicznych u pacjentów. W konsekwencji rzeczywista skala działań niepożądanych w Europie pozostaje trudna do oszacowania. Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że stosowanie suplementów diety wiąże się z około 23 000 wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz ponad 2 000 hospitalizacji rocznie, co sugeruje, że zagrożenia związane z ich stosowaniem mogą stanowić ważny problem zdrowia publicznego również w Europie. Przeprowadzona analiza wykazała, że problemy jakościowe suplementów diety stanowią istotne, lecz nadal niedostatecznie monitorowane zagrożenie dla zdrowia publicznego. Wzmocnienie nadzoru nad jakością suplementów diety oraz rozwój systemów monitorowania ich bezpieczeństwa są niezbędne dla ograniczenia ryzyka zdrowotnego. Farmaceuci odgrywają kluczową rolę w identyfikacji produktów wysokiego ryzyka, edukacji pacjentów oraz zgłaszaniu podejrzeń działań niepożądanych, przyczyniając się do poprawy bezpieczeństwa stosowania suplementów diety w populacji ogólnej.

Sesja Tematyczna 4

Lek roślinny – od badań naukowych po współczesne terapie

Nowe alkoksylowe pochodne chryzyny – synteza, analiza struktury

Arkadiusz Sokal^{1,2,3}, Klaudia Stoczer^{1,2,3}, Paweł Ramos³, Anita Stanjek-Cichoracka³,
Monika Kadela-Tomanek²

¹ Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. Poniatowskiego 15, 40-055, Katowice

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział
Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jagiellońska 4, 41-200, Sosnowiec

³ Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział
Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

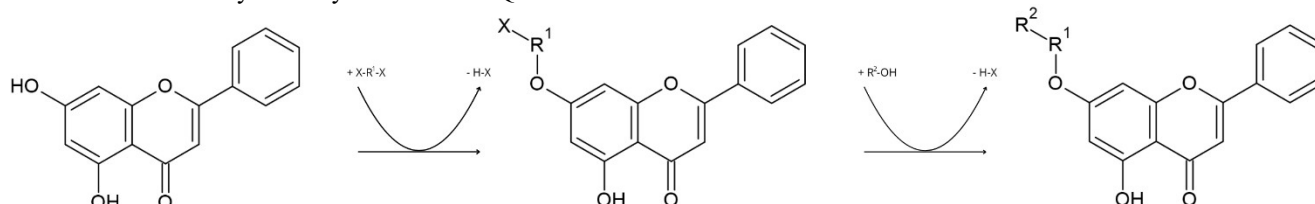
Słowa kluczowe: flawonoidy, Synteza Organiczna, NMR, Struktura

Wstęp

Wiele związków stosowanych obecnie w medycynie jest pozyskiwanych z substancji pochodzenia naturalnego lub stanowi ich pochodne. Do tej grupy należą m.in. statyny, alkaloidy sporyszu, winpocetyna, kolchicina, liczne antybiotyki oraz leki przeciwnowotworowe, takie jak taksany czy alkaloidy barwinka różowego. Jedną z grup związków o udokumentowanej aktywności przeciwnowotworowej są flawonoidy, w tym chryzyna [1]. Ich zastosowanie terapeutyczne jest jednak ograniczone ze względu na niską biodostępność, niewystarczającą selektywność działania oraz wysoką podatność na przemiany metaboliczne [2,3]. Celem niniejszej pracy było otrzymanie nowych pochodnych chryzyny o potencjalnie korzystniejszych właściwościach przeciwnowotworowych oraz poprawionych parametrach farmakokinetycznych, które mogłyby znaleźć zastosowanie we współczesnych terapiach.

Materialy i Metody

W celu otrzymania pochodnych chryzyny przeprowadzono dwuetapową reakcję syntezy polegającą na modyfikacji grupy hydroksylowej (-OH), metodą estryfikacji z wykorzystaniem dihalogenowych związków alifatycznych pełniących funkcję łączników (linkerów), zgodnie ze schematem przedstawionym na Rycinie 1. Otrzymane związki oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej, a ich strukturę chemiczną potwierdzono z wykorzystaniem spektroskopii ¹H NMR, ¹³C NMR oraz dwuwymiarowych technik HSQC i HMBC.



Ryc. 1. Schemat reakcji syntezy pochodnych chryzyny

Wyniki i wnioski

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano bibliotekę 26 pochodnych różniących się długością i budową zastosowanego linkera oraz podstawnikiem, a także opisano ich strukturę z wykorzystaniem metod spektroskopowych NMR. Uzyskane związki stanowią podstawę do dalszych badań nad ich aktywnością biologiczną oraz oceną potencjału jako kandydatów do zastosowań przeciwnowotworowych.

Piśmiennictwo:

- [1] Shah, Suprava et al. "A Review on Anticancer Profile of Flavonoids: Sources, Chemistry, Mechanisms, Structure-activity Relationship and Anticancer Activity." *Current drug research reviews* vol. 15,2 (2023): 122-148. doi:10.2174/2589977515666230120144852
- [2] Sokal, Arkadiusz et al. "Anticancer Activity of Ether Derivatives of Chrysin." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 30,4 960. 19 Feb. 2025, doi:10.3390/molecules30040960
- [3] Kadela-Tomanek, Monika et al. "Synthesis and preliminary biological evaluation of quinoline-chrysin hybrids against head and neck squamous cell carcinoma." *Scientific reports* vol. 15,1 41072. 20 Nov. 2025, doi:10.1038/s41598-025-25024-1

Materia Medica Opoliensis: relacyjna baza danych integrująca wielosystemową wiedzę o naturalnych surowcach leczniczych i fitoterapii

Z. Skotnicki¹, R. Balwierz²

¹ Biblioteka Uniwersytetu Opolskiego, Uniwersytet Opolski, pl. Kopernika 11a, 45-040 Opole

² Katedra Farmacji i Chemii Ekologicznej, Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, * e-mail: radoslaw.balwierz@uni.opole.pl

Słowa kluczowe: fitoterapia, farmakognozja, relacyjna baza danych, systemy medyczne WHO

Wstęp

Fitoterapia, obejmująca zastosowanie surowców roślinnych, zwierzęcych i mineralnych w leczeniu i profilaktyce chorób, stanowi obszar zainteresowania wielu systemów medycznych uznanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Dostępne bazy danych z zakresu farmakognozji i fitoterapii koncentrują się z reguły na jednym wybranym systemie medycznym, co ogranicza możliwość prowadzenia analiz porównawczych pomiędzy tradycjami leczniczymi. Brakuje narzędzia, które pozwalałoby na systematyczne porównywanie wskazań, składów chemicznych i mechanizmów działania surowców stosowanych równoległe w medycynie zachodniej i tradycyjnych systemach Azji. W odpowiedzi na tę lukę, na Uniwersytecie Opolskim opracowano relacyjną bazę danych Materia Medica Opoliensis (MMO), integrującą wiedzę fitoterapeutyczną z zakresu medycyny zachodniej, tradycyjnej medycyny chińskiej (TCM), kampo, ajurwedy, siddha, unani i medycyny tybetańskiej w jednej architekturze relacyjnej.

Materialy i Metody

Bazę skonstruowano w środowisku relacyjnym (Microsoft Access) z wykorzystaniem ponad 100 tabel powiązanych gęstą siecią relacji, umożliwiającą wielowymiarowe przeszukiwanie i filtrowanie międzysystemowe. Dane uzyskano z oficjalnych zbiorów farmakopealnych o zasięgu międzynarodowym, obejmujących kolejne wydania Farmakopei Polskiej (od FP II do FP XII), Farmakopeę Europejską (Ph. Eur.), Farmakopeę Chińskiej Republiki Ludowej (Pharmacopoeia of the People's Republic of China) oraz Farmakopeę Ajurwedyjską Indii (Ayurvedic Pharmacopoeia of India). Źródła te uzupełniono o recenzowane publikacje naukowe, podręczniki akademickie oraz oficjalne receptariusze. Taksonomia roślin naczyniowych została oparta o Index Kewensis i World Flora Online. Zastosowano autorską metodę analizy medioznawczej zawartości polskich periodyków zielarskich, w ramach której przeprowadzono pełne zakodowanie i ewaluację ponad 8 500 artykułów opublikowanych w miesięczniku „Wiadomości Zielarskie” (1956-2002). Należy podkreślić, że wszystkie systemy medyczne uznane przez WHO traktowane są w bazie równoprawnie, co stanowi zasadę niespotykaną w istniejących bazach o zbliżonej tematyce.

Wyniki i wnioski

Baza zawiera aktualnie ponad 250 000 rekordów, obejmujących: 10 146 gatunków roślin, zwierząt i minerałów, 13 377 surowców leczniczych (w tym ponad 4 000 opracowanych szczegółowo), 2 581 jednostek chorobowych, 2 353 mechanizmów działania farmakologicznego, 38 973 wskazań i przeciwwskazań, 27 968 relacji pomiędzy substancjami a aktywnościami farmakologicznymi oraz ponad 22 000 związków chemicznych. Dotychczas zarejestrowano również ponad 1 900 utrwalonych w tradycji mieszanek ziołowych pochodzących zarówno z farmakopei, jak i z oficjalnych receptariuszy. System charakteryzuje się czterema głównymi funkcjonalnościami: asystentem terapii (wyszukiwanie od objawów do optymalnych kompozycji ziołowych), wyszukiwaniem substancji według aktywności farmakologicznej, screenieniem interakcji leków naturalnych z syntetycznymi oraz projektowaniem wieloskładnikowych kompozycji ziołowych z wielosystemową analizą porównawczą. Baza jest dostępna pod adresem <https://mmo.uni.opole.pl>. Według najlepszej wiedzy autorów, w dostępnym piśmiennictwie nie odnotowano dotychczas porównywalnego narzędzia łączącego dane fitoterapeutyczne ze wszystkich systemów medycznych uznanych przez WHO w jednej strukturze relacyjnej. MMO stanowi obiecujące narzędzie dla farmakognozji, etnofarmacji i fitoterapii opartej na dowodach naukowych.

Piśmiennictwo

[1] Z. Skotnicki. Materia Medica Opoliensis. Uniwersytet Opolski, 2023.

[2] I. Kaczmarczyk-Sedlak, Z. Skotnicki. Leksykon naturalnych surowców leczniczych. Medycyna Zachodu, tradycyjna medycyna chińska, ajurweda. Zielone Wydawnictwo, Kraków, 2018. ISBN: 978-83-65852-13-7

Wpływu miksoksantofili pochodzących z *Arthrospira platensis* na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów eksperymentalnym zespołem metabolicznym

Maria Zych¹, Radosław Wolan², Kacper Grzywnowicz², Sylwia Klasik-Ciszewska², Paweł Żbik³, Przemysław Malec³, Joanna Folwarczna²

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

³ Zakład Fizjologii Roślin i Biochemii, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków

Słowa kluczowe: miksoksantofile, *Arthrospira platensis*, metabolizm kości, eksperymentalny zespół metaboliczny

Wstęp

Miksoksantofile stanowią rzadką grupę glikozydów karotenoidowych o dużej liczbie sprzężonych wiązań podwójnych. W obrębie komórek cyjanobakterii pełnią funkcję fotoprotekcyjną oraz antyoksydacyjną [1-2]. Cyjanobakterie *Arthrospira platensis* są źródłem spiruliny, szeroko wykorzystywanej jako suplement diety [3]. Głównym celem badania była analiza wpływu miksoksantofili wyizolowanych z *Arthrospira platensis* na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym. Badano stężenie C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (CTX-I) jako wskaźnika resorpcji kości oraz stężenie osteokalcyny – wskaźnika kościotworzenia. Dane pochodzące z innych badań eksperymentalnych wskazują, że poszczególne elementy zespołu metabolicznego (otyłość, nadciśnienie, cukrzyca typu 2) mogą mieć negatywny wpływ na układ kostny.

Materialy i metody

Doświadczenie zostało przeprowadzone na 3 miesięcznych samcach szczurów Wistar. Zwierzęta zostały podzielone losowo na 6 grup (n = 10): grupa I - szczury kontrolne; grupa II - szczury z zespołem metabolicznym; grupa III - szczury z zespołem metabolicznym otrzymujące spirulinę (biomasę *Arthrospira platensis*) w dawce 200 mg/kg/dobę; grupa IV - szczury z zespołem metabolicznym otrzymujące miksoksantofile w dawce 2 mg/kg/dobę; grupa V - szczury z zespołem metabolicznym otrzymujące miksoksantofile w dawce 20 mg/kg/dobę; grupa VI - szczury z zespołem metabolicznym otrzymujące dapagliflozynę w dawce 1,4 mg/kg/dobę (kontrola pozytywna). Do badań wykorzystano wysoko oczyszczoną frakcję miksoksantofili uzyskaną z surowej biomasy *Arthrospira platensis*. Eksperymentalny zespół metaboliczny wywołano podawaniem przez 8 tygodni 10% roztworu fruktozy zamiast wody pitnej. Przez kolejne 4 tygodnie stosowania fruktozy, zwierzęta otrzymywały także badane substancje sondą dożołądkową. Po upływie 4 tygodni zwierzęta uśmiercono w znieczuleniu ogólnym przez pobranie krwi z serca. Uzyskana surowica została wykorzystana do pomiaru stężenia C-końcowych telopeptydów kolagenu typu I (CTX-I) oraz stężenia osteokalcyny z wykorzystaniem testów ELISA.

Wyniki i wnioski

Zastosowany w doświadczeniu model zespołu metabolicznego spowodował obniżenie stężenia osteokalcyny, świadczące o zahamowaniu kościotworzenia, natomiast nie wpłynął na stężenie CTX-I w surowicy u szczurów. Podawanie szczurom surowej biomasy *Arthrospira platensis* i wyizolowanych z niej miksoksantofili nie wpłynęło w sposób statystycznie istotny na stężenie CTX-I w surowicy w modelu eksperymentalnego zespołu metabolicznego, natomiast podawanie miksoksantofili w dawce 20 mg/kg/dobę spowodowało dalsze obniżenie stężenia osteokalcyny w porównaniu do szczurów kontrolnych z zespołem metabolicznym, co może sugerować obniżenie aktywności osteoblastów i osłabienie procesów kościotworzenia. Podawanie szczurom dapagliflozyny (kontrola pozytywna) przeciwdziałało obniżeniu stężenia osteokalcyny spowodowanemu współistnieniem zespołu metabolicznego. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki sugerują brak pozytywnego wpływu biomasy *Arthrospira platensis* i miksoksantofili na układ kostny w modelu zespołu metabolicznego.

Piśmiennictwo:

- [1] P. Żbik et al. *J. Mol. Liquids* vol. 375: 121367, 2023. DOI 10.1016/j.molliq.2023.121367
- [2] A. Srivastava et al. *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 44, 63-77, 2024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2022.2117682>
- [3] M.P. Spínola et al. *Foods*, vol. 13, 3656, 2024. <https://doi.org/10.3390/foods13223656>

Wpływ spiruliny i fikocyjaniny na stężenie cytokin w surowicy krwi u szczurów z niedoborem estrogenów

Kacper Grzywnowicz¹, Sylwia Klasik-Ciszewska¹, Radosław Wolan¹, Zenon Czuba², Maria Zych³, Joanna Folwarczna¹

¹ Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze

³ Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: fikocyjanina, cytokiny, szczur, osteoporoza

Wstęp

Fikocyjanina stanowi naturalny barwnik, występujący m.in. w *Arthrospira platensis*, cyjanobakterii uważanej za pełnowartościową żywność funkcjonalną ze względu na wysoką zawartość białka, znaną pod nazwą spirulina. Do tej pory wykazano hamujący wpływ fikocyjaniny na procesy osteoklastogenezy i resorpcji kości oraz pobudzający wpływ na różnicowanie komórek prekursorowych osteoblastów *in vitro* [1-3]. Celem badania była analiza wpływu fikocyjaniny podawanej w dwóch różnych dawkach oraz spiruliny na stężenie cytokin, jako markerów stanu zapalnego, który może występować w przebiegu osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów.

Materiały i Metody

Badania zostały przeprowadzone na dojrzałych (3-miesięcznych na początku eksperymentu) samicach szczurów Wistar. Zwierzęta zostały podzielone losowo na 5 grup (n = 10): Grupa I – szczury kontrolne nieowariektomizowane (operowane pozornie); Grupa II – szczury kontrolne owariektomizowane; Grupa III – szczury owariektomizowane otrzymujące spirulinę (200 mg/kg *p.o.*); Grupa IV – szczury owariektomizowane otrzymujące fikocyjaninę (40 mg/kg *p.o.*); Grupa V – szczury owariektomizowane otrzymujące fikocyjaninę (100 mg/kg *p.o.*). Przed rozpoczęciem badań zwierzęta zostały poddane tygodniowej aklimatyzacji. Po tym okresie przeprowadzono zabieg obustronnego usunięcia jajników (owariektomii) lub operacji pozornej. Po upływie 7 dni od zabiegu, zwierzętom zaczęto podawać badane substancje w formie zawiesiny (grupy III – V) oraz wodę (grupy I – II) sondą dożołądkową przez okres 4 tygodni, raz dziennie. Po upływie tego okresu zwierzęta uśmiercono w znieczuleniu ogólnym przez pobranie krwi z serca. Uzyskana surowica została wykorzystana do pomiaru stężenia wybranych cytokin. Badania przeprowadzono za pomocą technologii multipleksowej z wykorzystaniem kulek magnetycznych połączonych z przeciwciałami, używając systemu Bio-Plex 200 i oprogramowania Bio-Plex Manager. Oceniono stężenie następujących cytokin: interleukina-1α (IL-1α), IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, czynnik stymulujący kolonie makrofagów (M-CSF), czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interferon-γ (IFN-γ), czynnik martwicy nowotworów α (TNF-α), czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), białko chemotaktyczne monocyty 1 (MCP-1), białko zapalne makrofagów 1a (MIP-1a), czynnik regulowany przez aktywację, wytwarzany i wydzielany przez limfocyty T (RANTES), białko zapalne makrofagów 3a (MIP-3a) i regulowany wzrostem onkogen/chemoatraktant keratynocytów (GRO/KC).

Wyniki i wnioski

Niedobór estrogenów spowodował zmniejszenie stężenia większości cytokin w surowicy u szczurów w stosunku do grupy kontrolnej (istotność statystyczna lub tendencja statystyczna). Podawanie fikocyjaniny w obydwu dawkach i spiruliny nie wpłynęło w sposób istotny na stężenie większości badanych cytokin. Zaobserwowano jedynie istotne obniżenie stężenia cytokiny IL-13 pod wpływem fikocyjaniny podawanej w obydwu dawkach, obniżenie stężenia M-CSF oraz MIP-3a pod wpływem fikocyjaniny w niższej dawce i obniżenie stężenia IL-17A pod wpływem spiruliny w stosunku do szczurów owariektomizowanych. Wyniki wskazujące na obniżenie stężenia nielicznych cytokin pod wpływem badanych związków mogą sugerować potencjalne działanie przeciwzapalne fikocyjaniny i spiruliny. Dla właściwego zinterpretowania uzyskanych wyników konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Piśmiennictwo:

- [1] M.S. Kang et al. *Phytomedicine*, vol. 81: 153420, 2021. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153420
- [2] F. Moradi et al. *Tissue and Cell*, vol. 85: 102216, 2023. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102216
- [3] M.S. AlQranei et al. *Scientific Reports*, vol. 10: 2513, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59363-y>

Wpływ honokiolu i magnololu na parametry morfologiczne krwi szczurów z cukrzycą indukowaną dietą wysokotłuszczową i streptozotocyną

Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska¹, Weronika Borymska¹, Maria Zych¹, Sławomir Dudek¹,
Piotr Bramora¹, Katarzyna Szałabska-Rapala¹

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: honokiol, magnolol, cukrzyca, morfologia krwi

Wstęp

Honokiol i magnolol to izomery strukturalne będące polifenolowymi związkami z grupy neolignanów. Substancją roślinną bogatą w oba związki jest kora magnolii, którą pozyskuje się z gatunków takich jak *Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson, *Magnolia dealbata* Zucc., *Magnolia obovata* Thunb. czy *Magnolia grandiflora* L. Honokiol i magnolol oraz ekstrakty pozyskane z kory magnolii wykazują właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwcukrzycowe oraz wspomagające zwalczanie negatywnych skutków otyłości. Wykazano także ich działanie hepatoprotekcyjne, neuroprotektoryjne, kardioprotekcyjne, przeciwpłytkowe, anksjolityczne, przeciwnowotworowe czy też przeciwdrobnoustrojowe zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [1,2]. Ze względu na fakt, iż cukrzyca może negatywnie wpływać na parametry morfologii krwi obwodowej [3], celem badania była analiza wpływu honokiolu i magnololu na parametry morfologiczne krwi szczurów z cukrzycą indukowaną dietą wysokotłuszczową i streptozotocyną.

Materialy i Metody

Badanie przeprowadzono na dojrzałych samcach szczurów szczepu Wistar, u których cukrzycę indukowano dietą wysokotłuszczową i streptozotocyną. Honokiol lub magnolol był podawany szczurom doustnie w dawkach odpowiednio 5 lub 25 mg/kg przez 4 tygodnie. Przy użyciu analizatora hematologicznego dostosowanego do badania krwi szczurów oceniono następujące parametry morfologiczne krwi: zawartość białych krwinek, limfocytów, monocytów, granulocytów, czerwonych krwinek, płytek krwi, wskaźniki: hematokryt, średnia objętość krwinki czerwonej, zmienność objętości krwinek czerwonych, średnia objętość płytek krwi, średnia masa hemoglobiny w erytrocytach, średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach.

Wyniki i wnioski

Cukrzyca spowodowała niekorzystne zmiany w parametrach morfologii krwi obwodowej u badanych szczurów. Zaburzone zostały wartości parametrów takich jak: zawartość białych krwinek, limfocytów, monocytów, granulocytów, hemoglobiny i czerwonych krwinek, wartość hematokrytu oraz średniej masy hemoglobiny w erytrocytach. Badane związki nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na morfologię krwi obwodowej szczurów z cukrzycą. Jedynie pojedyncze parametry po zastosowaniu honokiolu w dawce 5 mg/kg (zawartość białych krwinek, limfocytów, monocytów), w dawce 25 mg/kg (zawartość białych krwinek i limfocytów) oraz magnololu w dawce 25 mg/kg (zawartość białych krwinek, limfocytów, monocytów i granulocytów) uległy zmianie lub wykazywały tendencję do poprawy po 4 tygodniach ich stosowania.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, iż honokiol i magnolol nie mogą być uważane za kandydatów na związki poprawiające parametry morfologii krwi obwodowej w przebiegu cukrzycy.

Piśmiennictwo:

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

[1] K. Szałabska-Rapala et al. *Farm. Pol.* vol. 78, 551-564, 2022. DOI: 10.32383/farmpol/158472

[2] K. Szałabska-Rapala et al. *IJMS* vol. 22, 10050, 2021. DOI: 10.3390/ijms221810050

[3] M. Aghaei et al. *Health Sci. Rep.* vol. 8, e70488, 2025. DOI: 10.1002/hsr2.70488.

Wpływ miksoksantofili wyizolowanych z *Arthrospira platensis* na stężenie cytokin w surowicy krwi u szczurów z eksperymentalnym zespołem metabolicznym

Maria Zych¹, Sylwia Klasik-Ciszewska², Kacper Grzywnowicz², Radosław Wolan², Paweł Żbik³, Przemysław Malec³, Zenon Czuba⁴, Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska¹, Joanna Folwarczna²

¹Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

²Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

³Zakład Fizjologii Roślin i Biochemii, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków

⁴Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze

Słowa kluczowe: miksoksantofile, *Arthrospira platensis*, cytokiny, eksperymentalny zespół metaboliczny

Wstęp

Miksoksantofile to występujące w komórkach cyjanobakterii glikozydy karotenoidowe, zapewniające prawidłową organizację ściany komórkowej i stabilizujące błony chloroplastów. Mają właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Charakteryzuje je większa hydrofilowość w porównaniu do karotenoidów takich jak np. beta-karoten co zwiększa ich przyswajalność oraz łatwość pozyskiwania z surowców naturalnych [1-3]. Celem badania była analiza wpływu miksoksantofili wyizolowanych z *Arthrospira platensis* na stężenie cytokin w surowicy szczurów z zespołem metabolicznym wywołanym fruktozą.

Materialy i metody

Eksperyment przeprowadzono na 3 miesięcznych samcach szczurów Wistar. Do badań wykorzystano wysoko oczyszczoną frakcję miksoksantofili uzyskaną z surowej biomasy *Arthrospira platensis*. Zwierzęta zostały podzielone losowo na 6 grup. Grupa I była grupą kontrolną, natomiast grupę II, III, IV, V i VI stanowiły szczury z eksperymentalnym zespołem metabolicznym wywołanym podawaniem 10% roztworu fruktozy zamiast wody pitnej. Po 8 tygodniach stosowania fruktozy rozpoczęto podawanie sondą dożołądkową odpowiednio: Grupa III – biomasy *Arthrospira platensis* w dawce 200 mg/kg/dobę, Grupa IV – miksoksantofili w dawce 2 mg/kg/dobę; Grupa V – miksoksantofili w dawce 20 mg/kg/dobę; Grupa VI – dapagliflozyny w dawce 1,4 mg/kg/dobę (kontrola pozytywna). Po zakończeniu 4-tygodniowego okresu podawania badanych związków zwierzęta uśmiercono w znieczuleniu ogólnym przez pobranie krwi z serca. Uzyskana surowica została wykorzystana do pomiaru stężenia wybranych cytokin. Badania przeprowadzono za pomocą technologii multipleksowej z wykorzystaniem kulek magnetycznych połączonych z przeciwciałami, używając systemu Bio-Plex 200 i oprogramowania Bio-Plex Manager. Oceniono stężenie następujących cytokin: interleukina-1α (IL-1α), IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-18, czynnik stymulujący kolonie makrofagów (M-CSF), czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interferon-γ (IFN-γ), czynnik martwicy nowotworów α (TNF-α), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1), białko zapalne makrofagów 1a (MIP-1a), czynnik regulowany przez aktywację, wytwarzany i wydzielany przez limfocyty T (RANTES), białko zapalne makrofagów 3a (MIP-3a) i regulowany wzrostem onkogen/chemoatraktant keratynocytów (GRO/KC).

Wyniki i wnioski

Eksperymentalny model zespołu metabolicznego nie spowodował istotnych zmian w stężeniu badanych cytokin w stosunku do grupy kontrolnej. Podawanie biomasy *Arthrospira platensis* i miksoksantofili w zastosowanym modelu również nie wpłynęło w sposób istotny statystycznie na stężenie cytokin u szczurów. Brak wpływu badanych substancji na stężenie cytokin może wskazywać na brak ich toksyczności.

Piśmiennictwo:

[1] P. Żbik et al. *J. Mol. Liquids* vol. 375: 121367, 2023. DOI 10.1016/j.molliq.2023.121367

[2] A. Srivastava et al. *Critical Reviews in Biotechnology*, vol. 44: 63-77, 2024.

<https://doi.org/10.1080/07388551.2022.2117682>

[3] W.S. Park et al. *Molecules*, vol. 23(8): 2065, 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23082065>

HPTLC- bioautographic profiling for the identification of bioactive compounds in *Rhododendron tomentosum* Harmaja shoots

Halyna Kukhtenko^{1,2}, Izabela Jasicka-Misiak²

¹ University of Opole, 48 Oleska str., Opole, 45-052, Poland

² National University of Pharmacy, 53 Hryhoriia Skovorody str., Kharkiv, 61002, Ukraine

Keywords: acetylcholinesterase inhibition assay, tyrosinase inhibition assay, chymotrypsin inhibition assay

Introduction

Medicinal plants are a rich source of structurally diverse bioactive compounds that serve as potent natural inhibitors for a wide range of enzymes related to chronic human diseases, including neurodegenerative disorders, diabetes, and dermatological conditions. Modern technologies have transformed the study of plant-derived compounds into a precise, high-throughput process for the efficient identification of bioactive molecules. The integration of high-performance thin-layer chromatography (HPTLC) and effect-directed analysis (EDA) through bioautography enables the direct correlation between chemical composition and biological activity in complex plant matrices. Effect-directed analysis comprises biochemical, biological, and chemical assays, including enzyme inhibition, antimicrobial and cytotoxic testing, and radical scavenging activity. This approach provides a visual bioactivity “fingerprint” and allows rapid screening of crude extracts with minimal sample preparation [1]. The aim of this study was to evaluate the enzyme inhibitory activity of dry extracts from *Rhododendron tomentosum* Harmaja using a novel HPTLC-bioautographic method that combines high-performance thin-layer chromatography with enzyme inhibition assays.

Materials and Methods

The aerial parts of *R. tomentosum* were collected in the Rivne region (Ukraine). Dry extracts were prepared from crushed shoots by percolation followed by solvent evaporation. Ethanol (10%, 30%, 50%, 70%, and 90%, v/v), methanol, and acetone were used as extraction solvents. HPTLC analysis was performed using a CAMAG system (Muttentz, Switzerland) equipped with an Automated TLC Sampler (ATS4), Automatic Developing Chamber (ADC3), Derivatizer, TLC Visualizer, TLC Scanner 4. Two mobile phases (MPs) with different polarity indices were used. MP1 consisted of toluene, ethyl acetate, formic acid, and water (8:32:6:3, v/v/v/v), MP2 consisted of toluene, ethyl acetate, cyclohexane, and formic acid (24:6:3:0.8, v/v/v/v). HPTLC aluminium plates of 20 cm × 10 cm with 0.2 mm layers of HPTLC silica gel 60 F254 were used. The HPTLC-bioautographic acetylcholinesterase inhibition assay, tyrosinase inhibition assays and DPPH screening were performed according to the protocol described in the CAMAG application note [2]. The chymotrypsin inhibition assay was performed according to the method described by Legerská [3].

Results and Conclusions

The chemical profiling of different *R. tomentosum* extracts was performed to achieve the most comprehensive characterization of bioactive constituents. Due to the diverse polarity of the compounds present in the extracts, two mobile phase systems were optimized to ensure efficient separation of both polar and less polar constituents. For phytochemical detection, the chromatograms were derivatized using piezoelectric spraying with natural product reagent and anisaldehyde–sulfuric acid reagent. Neochlorogenic acid, chlorogenic acid, ferulic acid, catechin, epicatechin, hyperoside, isoquercitrin, quercitrin, avicularin, oleanolic acid, and ursolic acid were identified by comparing their R_f values with those of authentic reference standards. DPPH bioautographic screening revealed numerous antioxidant compounds capable of scavenging free radicals. The acetylcholinesterase inhibition assay, performed using Ellman's derivatization method, demonstrated that *trans*-ferulic acid, oleanolic acid, and ursolic acid exhibited inhibitory activity against acetylcholinesterase. In addition to the identified compounds, several zones corresponding to unidentified constituents exhibiting acetylcholinesterase inhibitory activity were detected, mainly in the non-polar mobile phase system. The chymotrypsin inhibition assay, visualized using the Griess reagent, demonstrated inhibitory activity of catechin and epicatechin, as well as several unidentified compounds present in the extracts. Tyrosinase inhibition assays also revealed that catechin and epicatechin exhibited inhibitory activity against tyrosinase. These results indicate that *R. tomentosum* is a promising source of bioactive compounds exhibiting antioxidant as well as acetylcholinesterase-, chymotrypsin-, and tyrosinase-inhibitory activities.

References:

- [1] Morlock, G. E. High-Performance Thin-Layer Chromatography Combined with Effect-Directed Assays and High-Resolution Mass Spectrometry as an Emerging Hyphenated Technology: A Tutorial Review. *Analytica Chimica Acta* 2021, 1180, 338644. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338644>.
- [2] Application Notes. CAMAG. <https://camag.com/industries-and-application/application-notes/> (accessed 2026-06-23).
- [3] Legerská, B.; Chmelová, D.; Ondrejovič, M. TLC-Bioautography as a Fast and Cheap Screening Method for the Detection of α -Chymotrypsin Inhibitors in Crude Plant Extracts. *Journal of Biotechnology* 2020, 313, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.02.016>.

Herbata górską w nowym świetle - profile fitochemiczne i aktywność immunomodulująca trzech gatunków rodzaju *Sideritis* L.

Kołatun-Jasion Małgorzata¹, Niekurzak Wiktoria^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1, Warszawa

² Studenckie Koło Naukowe „Herbarium”, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1, Warszawa

Słowa kluczowe: herbata górską, *Sideritis* spp., neutrofile, makrofagi

Rośliny z rodzaju *Sideritis* L. (Lamiaceae), powszechnie określane jako herbata górską, od wieków wykorzystywane są w medycynie tradycyjnej regionu śródziemnomorskiego, przede wszystkim w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych oraz jako środek wspomagający funkcjonowanie układu odpornościowego. Tradycyjne zastosowanie wybranych gatunków z rodzaju *Sideritis* zostało potwierdzone w monografii Europejskiej Agencji Leków (EMA). Pomimo rosnącego zainteresowania właściwościami biologicznymi przedstawicieli tego rodzaju, mechanizmy odpowiedzialne za ich działanie przeciwzapalne i immunomodulujące pozostają niewystarczająco poznane. Dodatkowo znaczna zmienność fitochemiczna pomiędzy gatunkami może istotnie wpływać na zróżnicowanie ich aktywności biologicznej.

Celem pracy była charakterystyka profili fitochemicznych trzech gatunków z rodzaju *Sideritis* L. oraz izolacja związków w nich dominujących. Oceniono również wpływ naparów i ekstraktów etanolowych przygotowanych z badanych surowców, a także wyizolowanych związków, na wydzielanie mediatorów stanu zapalnego (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8) oraz wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) w modelach ludzkich komórek układu odpornościowego - neutrofilach izolowanych z krwi obwodowej oraz makrofagach różnicowanych z linii komórkowej THP-1.

Analiza HPLC-DAD-MS/MSⁿ wykazała wyraźne różnice w profilach fitochemicznych badanych gatunków, odzwierciedlające znaczną międzygatunkową zmienność składu metabolitów wtórnych. Badane ekstrakty wykazywały zróżnicowaną, zależną zarówno od gatunku, jak i zastosowanej metody ekstrakcji, aktywność w hamowaniu wydzielania prozapalnych cytokin oraz produkcji ROS przez stymulowane komórki układu odpornościowego. Zaobserwowane różnice w aktywności biologicznej pozostawały w ścisłym związku z odmiennym składem fitochemicznym poszczególnych gatunków, co wskazuje, że zarówno przynależność gatunkowa, jak i sposób przygotowania ekstraktu stanowią kluczowe determinanty potencjału immunomodulującego przedstawicieli rodzaju *Sideritis*.

Uzyskane wyniki wskazują, że badane gatunki *Sideritis* stanowią cenne, choć zróżnicowane źródło związków bioaktywnych o właściwościach przeciwzapalnych. Wykazana zależność pomiędzy składem fitochemicznym a modulacją odpowiedzi komórek układu odpornościowego podkreśla znaczenie szczegółowej charakterystyki gatunkowej w ocenie potencjału terapeutycznego herbat górskich. Przedstawione wyniki dostarczają farmakologicznego uzasadnienia dla tradycyjnego stosowania gatunków *Sideritis* w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych oraz jako środków wspomagających funkcjonowanie układu odpornościowego. Stanowią one również podstawę do dalszych badań nad gatunkowo specyficznym wykorzystaniem tych surowców we współczesnej fitoterapii.

Piśmiennictwo:

- [1] Moussavi N. et al.: Journal of Functional Foods 96 (2022) 105197.
- [2] Tomou E-M et al.: Planta Med 2023; 89: 1087–1096
- [3] Mróz M. et al., Molecules 2023, 28, 4207.

Wpływ wzbogacenia hodowli *Lentinula edodes* w selen na właściwości strukturalne i antyoksydacyjne biosyntetyzowanych polisacharydów

Eliza Malinowska¹, Grzegorz Łapienis², Jadwiga Turło³

^{1,3} *Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa*

² *Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk, ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź*

Słowa kluczowe: selenowane polisacharydy, *Lentinula edodes*, biosynteza, aktywność antyoksydacyjna

Wstęp

Polisacharydy pochodzenia naturalnego stanowią grupę związków o dużym potencjale aplikacyjnym w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym oraz biomedycznym ze względu na ich właściwości biologiczne, w tym aktywność antyoksydacyjną [1]. Szczególne zainteresowanie budzą polisacharydy modyfikowane poprzez wprowadzenie mikroelementów, takich jak selen, który wykazuje zdolność neutralizacji reaktywnych form tlenu. Biosyntetyczne wzbogacanie polisacharydów w selen stanowi obiecującą strategię otrzymywania biopolimerów o potencjalnie zwiększonej aktywności biologicznej [2].

Celem pracy było otrzymanie polisacharydów wzbogaconych w selen z hodowli wglębnej grzybni *Lentinula edodes* oraz określenie wpływu inkorporacji selenu na ich strukturę chemiczną i właściwości antyoksydacyjne.

Materiały i Metody

Grzybnie *L. edodes* hodowano metodą wglębną, stosując podłoże płynne suplementowane selenianem(IV) sodu oraz analogicznie podłoże bez dodatku selenu, stanowiące próbę kontrolną. Uzyskaną biomasę poddano ekstrakcji wodnej oraz frakcjonowaniu w celu izolacji polisacharydów [3]. Zawartość selenu oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną (HPLC-FLD). Charakterystykę strukturalną otrzymanych frakcji przeprowadzono z wykorzystaniem spektroskopii FT-IR, analizy składu monosacharydowego metodą HPLC oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem rozpraszania światła przez odparowanie (HPGPC-ELSD) do określenia masy cząsteczkowej. Właściwości antyoksydacyjne oceniano poprzez oznaczenie zdolności zmiatania rodnika DPPH, potencjału redukcyjnego oraz zdolności chelatowania jonów Fe²⁺.

Wyniki i wnioski

Dodatek Na₂SeO₃ do środowiska hodowlanego umożliwił efektywną bioakumulację selenu oraz jego wbudowanie w struktury organiczne obecne w ekstraktach polisacharydowych. Oznaczona zawartość selenu w otrzymanych frakcjach wynosiła około 80–125 µg/g, co wskazuje na zdolność grzybni do biotransformacji nieorganicznych form selenu i biosyntezy związków selenowych o potencjalnej aktywności biologicznej.

Badania strukturalne wykazały, że otrzymane wielocukry miały charakter heteropolisacharydów, z dominującym udziałem glukozy oraz obecnością mannozy i galaktozy. Analiza widm FT-IR potwierdziła obecność charakterystycznych ugrupowań polisacharydowych oraz wykazała zachowanie β-konfiguracji wiązań glikozydowych zarówno w próbkach kontrolnych, jak i wzbogaconych w selen, wskazując na brak wpływu selenu na konfigurację anomeryczną badanych polisacharydów.

Wprowadzenie selenu wpłynęło na właściwości biologiczne otrzymanych związków, prowadząc do zwiększenia aktywności antyoksydacyjnej w teście zmiatania rodnika DPPH, natomiast wpływ na zdolność redukującą oraz chelatowanie jonów żelaza był ograniczony. Najwyższą aktywność wykazały surowe frakcje polisacharydowe, co wskazuje na możliwy udział dodatkowych składników, takich jak białka, w mechanizmie działania antyoksydacyjnego. Otrzymane wyniki potwierdzają skuteczność biosyntetycznej modyfikacji polisacharydów poprzez wzbogacanie ich w selen oraz wskazują na ich potencjalne zastosowanie jako bioaktywnych składników żywności funkcjonalnej i materiałów o znaczeniu biomedycznym.

Piśmiennictwo:

- [1] J. Wang et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2016: 5692852, 2016. DOI number 10.1155/2016/5692852
- [2] E. Malinowska et al. *Carbohydrate Polymers*, vol. 198: 407-417, 2018. DOI numer 10.1016/j.carbpol.2018.06.057
- [3] G. Chihara et al. *Cancer Research*, vol. 30: 2776-2781, 1970.

Wpływ ekstraktu z liści *Arctium lappa* L. i jego frakcji na odpowiedź oksydacyjną i zapalną keratynocytów indukowaną promieniowaniem UVB

Zuzanna Markowska¹, Weronika Skowrońska¹, Katarzyna Bączek², Agnieszka Bazylko¹

¹ Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Katedra Roślin Warzywnych i Leczniczych, Wydział Ogrodnictwa, Biotechnologii i Architektury
Krajobrazu, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego,
ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Słowa kluczowe: *Arctium lappa*, HaCaT, promieniowanie UVB, stres oksydacyjny

Wstęp

Arctium lappa L. (Asteraceae) stanowi dobrze udokumentowane źródło metabolitów wtórnych wykazujących właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne oraz przeciwdrobnoustrojowe, potwierdzone w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Dotychczasowe doniesienia koncentrują się jednak głównie na korzeniach i nasionach tej rośliny, podczas gdy skład chemiczny oraz aktywność biologiczna ekstraktów otrzymywanych z liści pozostają wciąż niewystarczająco scharakteryzowane.

Celem niniejszej pracy była charakterystyka składu chemicznego ekstraktu z liści *Arctium lappa* oraz jego frakcji uzyskanych metodą frakcjonowania ciecz–ciecz, a także ocena ich cytotoksyczności oraz wpływu na modulację wydzielania IL-6 i CXCL-8 oraz poziomu wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu (ROS) w komórkach linii HaCaT poddanych działaniu promieniowania UVB.

Materiały i Metody

Wysuszone i sproszkowane liście poddano ekstrakcji mieszaniną aceton:metanol:woda (3:1:1). Otrzymany ekstrakt zawieszono w wodzie i poddano frakcjonowaniu ciecz–ciecz z zastosowaniem rozpuszczalników o wzrastającej polarności: dichlorometanu (DCM), eteru dietylowego, octanu etylu oraz *n*-butanolu. Profil chemiczny ekstraktu i uzyskanych frakcji określono z wykorzystaniem techniki UHPLC-DAD-IT-MS/MS. Cytotoksyczność oceniono w zakresie stężeń 1,95–1000 µg/ml z zastosowaniem testów MTT oraz NRU na komórkach linii HaCaT. Dla wybranych stężeń oceniono wpływ badanych próbek na wydzielanie IL-6 i CXCL-8 metodą ELISA oraz na poziom wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu z wykorzystaniem sondy H₂DCFDA. Wszystkie oznaczenia przeprowadzono na komórkach HaCaT stymulowanych promieniowaniem UVB o dawce 20 mJ/cm².

Wyniki i wnioski

Analiza UHPLC-DAD-IT-MS/MS umożliwiła wstępną identyfikację 20 związków należących do różnych klas metabolitów wtórnych, obejmujących kwasy fenolowe, flawonoidy oraz laktony seskwiterpenowe. Badania aktywności biologicznej ekstraktu i uzyskanych frakcji wykazały ich zdolność do modulacji odpowiedzi komórek HaCaT na stres indukowany promieniowaniem UVB, czego przejawem były zmiany w wydzielaniu IL-6 oraz CXCL-8. Ponadto wszystkie analizowane frakcje obniżały poziom wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu w porównaniu z komórkami poddanymi wyłącznie działaniu promieniowania UVB.

Uzyskane wyniki wskazują, że liście *Arctium lappa* stanowią obiecujące źródło biologicznie aktywnych metabolitów wtórnych o potencjalnym znaczeniu w ochronie komórek skóry przed stresem oksydacyjnym i uszkodzeniami wywołanymi promieniowaniem UVB. Zaobserwowana aktywność ekstraktu i jego frakcji uzasadnia prowadzenie dalszych badań ukierunkowanych na identyfikację związków odpowiedzialnych za obserwowane efekty oraz wyjaśnienie molekularnych mechanizmów ich działania.

Biotransformacja glikozydów fenolowych z kwiatów *Lavandula angustifolia* przez mikrobiotę jelitową i komórki nabłonka jelitowego Caco-2

Michał Markowski¹, Diana Dolzhko¹, Zuzanna Markowska¹, Aleksandra Donat¹,
Aleksandra Lesień¹, Sebastian Granica¹

¹ *Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej, Banacha 1, Warszawa, Polska*

Słowa kluczowe: *Lavandula angustifolia*; glikozydy fenolowe; mikrobiota jelitowa; komórki Caco-2

Wstęp

Kwiaty *Lavandula angustifolia* (syn. *Lavandula officinalis*) stanowią bogate źródło związków fenolowych o istotnym znaczeniu biologicznym. Pomimo licznych doniesień dotyczących ich składu fitochemicznego, mechanizmy biotransformacji głównych glikozydów fenolowych po spożyciu doustnym, zwłaszcza z udziałem mikrobioty jelitowej i komórek nabłonka jelitowego, pozostają nadal słabo poznane.

Celem pracy było przeprowadzenie kompleksowej analizy fitochemicznej wyciągu wodno-etanolowego z kwiatów lawendy, obejmującej izolację i identyfikację związków fenolowych, a następnie określenie roli mikrobioty jelitowej oraz komórek nabłonka jelitowego w biotransformacji głównych składników ekstraktu (glikozydów fenolowych). Dodatkowo podjęto próbę identyfikacji szczepów bakteryjnych odpowiedzialnych za ten proces oraz powstających metabolitów.

Materialy i Metody

Kwiaty lawendy ekstrahowano 70% etanolem, a uzyskany ekstrakt poddano ekstrakcji ciecz–ciecz przy użyciu rozpuszczalników o wzrastającej polarności: dichlorometanu, octanu etylu oraz n-butanolu. Dalsze oczyszczanie frakcji prowadzono z użyciem chromatografii FLASH na żelu krzemionkowym oraz złożu C18, a także preparatywnego HPLC na złożach C18 oraz bifenylowych.

Wyzolowane cztery główne związki: *cis*- i *trans*-melilotozydy oraz *cis*- i *trans*-4-metoksymelilotozydy, inkubowano z mikrobiotą jelitową w warunkach beztlenowych. Profilowanie metabolitów wykonano metodą UHPLC-DAD-IT-MS/MS. Następnie wyizolowane związki, jak i ich metabolity postbiotyczne oceniono pod kątem ich przemian metabolicznych z wykorzystaniem linii komórkowej Caco-2 jako modelu bariery jelitowej.

Wyniki i wnioski

W wyniku zastosowanej procedury wyizolowano łącznie 18 związków, głównie należących do kwasów fenolowych i flawonoidów. Zidentyfikowane szkielety strukturalne obejmowały m.in.: apigeninę, luteolinę, tricetynę oraz izomery *cis* i *trans* kwasu o-kumarowego i 4-metoksy-o-kumarowego. Strukturę wszystkich związków potwierdzono za pomocą technik UHPLC-DAD-IT-MS/MS oraz spektroskopii NMR.

Biotransformacja zachodząca z udziałem mikrobioty obejmowała głównie hydrolizę wiązań glikozydowych oraz laktonizację kwasów fenolowych w konfiguracji *cis*. Z kolei komórki Caco-2 preferencyjnie katalizowały uwodornienie aglikonów o konfiguracji *trans*, prowadząc do powstawania odpowiadających im pochodnych dihydro.

Uzyskane wyniki dostarczają nowych informacji na temat przemian metabolicznych fenolowych składników lawendy oraz podkreślają istotną rolę mikrobioty jelitowej i komórek nabłonka w modulowaniu ich biodostępności i aktywności biologicznej.

Charakterystyka fitochemiczna i aktywności biologicznej liści *Gaultheria miqueliana* Takeda

Piotr Michel¹, Karolina Rudnicka², Marcin Włodarczyk², Agnieszka Kicel¹, Klaudia Świercz³,
Natalia Woźniak⁴, Monika A. Olszewska¹

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

² Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,
Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

³ Magistrantka, Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

⁴ Magistrantka, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Wydział Biologii i Ochrony
Środowiska, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

Słowa kluczowe: *Gaultheria miqueliana*, LC-ESI-MS/MS, HPLC-PDA, aktywność biologiczna.

Wstęp: *Gaultheria miqueliana* Takeda (Ericaceae) to zimozielona krzewinka, naturalnie występująca na terenie Japonii i Alaski [1], której liście wykorzystywane są w medycynie tradycyjnej do łagodzenia bólu mięśni i stawów oraz wspomagająco w schorzeniach reumatycznych [2]. Doniesień dotyczących składu chemicznego liści jest niewiele. Dostępne badania fitochemiczne wskazują jedynie na obecność kwercetyny, kemferolu, kwasu salicylowego [2], kwasu benzoowego [2,3], miquelianiny [2,4] oraz gaulteryny [2,5] jako przedstawicieli polifenoli. Dlatego celem pracy stała się poszerzona analiza składu chemicznego oraz aktywności biologicznej liści *G. miqueliana*.

Materiały i Metody: Materiał do badań stanowił suchy ekstrakt metanol-woda (75:25, v/v; ME) przygotowany przez ekstrakcję liści *G. miqueliana*. Profil jakościowy zanalizowano metodą UHPLC-PDA-ESI-MS/MS. Całkowitą zawartość polifenoli (TPC) i proantocyjanidyn (TPA) oznaczono spektrofotometrycznymi metodami odpowiednio Folina-Ciocalteu'a i z waniliną, zaś profil ilościowy związków polifenolowych metodą HPLC-PDA. Biogodność ME zweryfikowano w modelu mysich fibroblastów L929 i monocytów THP1-XBlue™ NF-κB, odpowiednio w testach MTT i z resazuryną. Aktywność antyoksydacyjną ME zbadano w bezkomórkowych testach zmiatania rodnika hydroksylowego ($\cdot\text{OH}$), anionorodnika ponadtlenkowego ($\text{O}_2^{\cdot-}$), kwasu podchlorawego (HClO) i nadtlenu wodoru (H_2O_2). Aktywność przeciwzapalną ME analizowano w bezkomórkowym teście inhibicji hialuronidazy (HYAL) oraz komórkowych testach sekrecji IL-6, IL-8 i TNF-α oraz inhibicji NF-κB w modelu monocytów THP1-XBlue™ NF-κB stymulowanych LPS.

Wyniki i wnioski: W składzie jakościowym liści *G. miqueliana* zidentyfikowano pięć grup związków polifenolowych, w tym proste fenolokwasy pochodne kwasu hydroksybenzoowego i hydroksycynamonowego, izomeryczne kwasy chlorogenowe, salicylany, flawonoidy, oraz katechiny i proantocyjanidyny. Wartości TPC i TPA wynosiły odpowiednio 194.8 ± 3.7 mg GAE/g s.m. ekstraktu i 197.7 ± 3.4 mg PB2/g s.m. Dominującą frakcją związków polifenolowych liści były salicylany, a następnie katechiny i proantocyjanidyny, flawonoidy oraz fenolokwasy. Pośród wszystkich związków polifenolowych przeważała gaulteryna oraz w mniejszym stopniu miquelianina i (-)-epikatechina. ME był biogodny i nie indukował NF-κB w szerokim zakresie stężeń (0.5 – 256 μg/mL). Prezentował również istotną zdolność do zmiatania $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, HClO i H_2O_2 . ME ponadto bezpośrednio hamował HYAL, a także zmniejszał sekrecję IL-6, IL-8 i TNF-α (1 – 128 μg/mL) oraz indukcję NF-κB (16 – 128 μg/mL) po stymulacji komórek LPS.

Wysoka zawartość związków polifenolowych, zwłaszcza salicylanów, jak również szeregu innych polifenolowych związków towarzyszących, w tym katechin, proantocyjanidyn i flawonoidów, oraz silna aktywność antyoksydacyjna i przeciwzapalna, zwłaszcza w modelach komórkowych, czyni liście *G. miqueliana* cennym surowcem roślinnym, mogącym znaleźć szerokie zastosowanie w leczeniu, ale wymagającym dalszych badań biologicznych i toksykologicznych.

Piśmiennictwo:

- [1] USDA, NRCS. 2023. The PLANTS Database (<https://plants.usda.gov>; data dostępu: 08.06.2026).
- [2] Liu W.R. et al. *Molecules*, vol. 18: 12071–12108, 2013. DOI: [10.3390/molecules181012071](https://doi.org/10.3390/molecules181012071).
- [3] Belousova M.V. et al. *Rastitel'nye Resursy*, vol. 35(3): 74–81, 1999.
- [4] Pearl I.A. and Darling S.F. *Journal of Organic Chemistry*, vol. 28: 1442, 1963. DOI: 10.1021/jo01040a542.
- [5] Sasaki T. and Watanabe Y. *Yakugaku Zasshi*, vol. 76: 892–894, 1956. DOI: 10.1248/yakushi1947.76.8-892.

Wpływ ekstraktów z kielków koniczyzny na komórki tarczycy *in vitro*

Adrianna Bargieł¹, Wojciech Paździora^{1,2}, Paweł Paśko³, Irma Podolak¹, Agnieszka Galanty¹

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, ul. św. Łazarza 16, 31-530 Kraków

³ Zakład Bromatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: kielki, izoflawony, tarczycza

Wstęp

Izoflawony, fitoestrogeny występujące w roślinach z rodzaju *Trifolium* (koniczyna), wykazują strukturalne podobieństwo do 17 β -estradiolu i mogą oddziaływać z receptorami estrogenowymi (ER α i ER β) [1]. Tarczycza jest tkanką wrażliwą na hormony, ponieważ zarówno prawidłowe tyreocyty, jak i komórki raka tarczycy posiadają receptory estrogenowe [2]. Sygnalizacja estrogenowa bierze udział w regulacji proliferacji, apoptozy i równowagi redoks komórek tarczycy i może odgrywać rolę w rozwoju i progresji raka tarczycy [3]. Ze względu na swoje działanie estrogenopodobne, izoflawony mogą modulować funkcję komórek raka tarczycy poprzez mechanizmy zależne od receptorów estrogenowych. Celem pracy była określenie zawartości izoflawonów w kielkach czterech gatunków koniczyn: koniczyny łąkowej (*T. pratense*), białej (*T. repens*), aleksandryjskiej (*T. alexandrinum*) i perskiej (*T. resupinatum*) oraz ocena ich wpływu na proliferację i żywotność komórek prawidłowych i nowotworowych tarczycy *in vitro*.

Materiały i Metody

Kielki hodowano w automatycznych kielkownicach przez 7 dni a następnie ekstrahowano metanolem w aparacie Soxhleta. Ilościową analizę izoflawonów w uzyskanych ekstraktach kielków przeprowadzono metodą HPLC-UV-VIS [4]. Aktywność biologiczną ekstraktów oceniano z wykorzystaniem panelu ludzkich linii komórkowych tarczycy reprezentujących różne typy histologiczne i stopnie złośliwości: rak pęcherzykowy (FTC-133), rak brodawkowaty (TPC-1), rak anaplastyczny (8505C) oraz prawidłowe komórki nabłonka pęcherzykowego tarczycy (Nthy-ori 3-1). Wpływ ekstraktów na żywotność i proliferację komórek oceniano odpowiednio za pomocą testu MTT i testu z fioletem krystalicznym.

Wyniki i wnioski

Analiza jakościowa wskazała na obecność biochaniny A, genistyny i formononentyny we wszystkich badanych kielkach, a w wybranych gatunkach dodatkowo zanotowano obecność ononiny, genisteiny, daidzyny i sissotryny. Kielki koniczyny łąkowej były najbogatsze w izoflawony (suma 4,66 mg/g s.m.), a najmniej izoflawonów zawierały kielki koniczyny białej (suma 0,3 mg/g s.m.). Znaczącą zawartość izoflawonów zanotowano dla kielków koniczyny aleksandryjskiej (suma 1,69 mg/g s.m.), co jest pierwszym doniesieniem na ten temat. Badane ekstrakty wykazały umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworów tarczycy, jednak znacząco i w zróżnicowany sposób hamowały proliferację tych komórek, zwłaszcza raka brodawkowego TPC-1. Co istotne, badane ekstrakty nie wpływały toksycznie na prawidłowe komórki tarczycy, jak również nie stymulowały ich proliferacji. Podsumowując, badane kielki mogą być dobrymi kandydatami na żywność funkcjonalną, ukierunkowaną na wspomaganie schorzeń tarczycy.

Piśmiennictwo:

- [1] Vitale D.C. et al. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 38, 15-25, 2013, DOI:10.1007/s13318-012-0112-y
- [2] Rajoria S. et al. *Biomed. Pharmacother.*, vol. 66, 151-156, 2012, DOI:10.1016/j.biopha.2011.11.010
- [3] Liu J. et al. *Front. Oncol.* vol. 11, 593479, 2021, DOI:10.3389/fonc.2021.593479
- [4] Paździora W. et al. *Molecules* vol. 30, 2379, 2025, DOI: 10.3390/molecules30112379

Potencjał aplikacyjny kwasu usninowego w kontekście zastosowania zewnętrznego w problemach skóry

Gabriela Siedlarczyk¹, Agnieszka Galanty²

¹*Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,*

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. św. Łazarza 16, 31-530 Kraków

²*Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medyczna 9, 30-688 Kraków*

Słowa kluczowe: kwas usninowy, schorzenia skóry, gojenie ran, formułacje nanostrukturalnych nośników lipidowych

Wstęp

Kwas usninowy (UA), wtórny metabolit porostów, wykazuje unikalny profil farmakologiczny obejmujący aktywność przeciwnowotworową, przeciwzapalną, antyproliferacyjną oraz proregeneracyjną. Jego bezpośrednie zastosowanie kliniczne jest jednak ograniczone przez ogólnoustrojową hepatotoksyczność oraz niską rozpuszczalność. Celem pracy była kompleksowa ocena skuteczności miejscowej, mechanizmów molekularnych oraz zaawansowanych strategii formułacyjnych enancjomerów UA i ekstraktów bogatych w ten związek zarówno w kontekście czerniaka, jak i chorób zapalnych skóry (łuszczyca), przy jednoczesnym wspomaganiu mechanizmów naprawczych naskórka.

Materialy i metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w bazach danych PubMed, Scopus oraz Google Scholar. Szczegółowej analizie poddano 36 wyselekcjonowanych publikacji oryginalnych, koncentrujących się na aktywności przeciwczerńkowej, przeciwzapalnej, antyproliferacyjnej oraz stymulacji procesów naprawczych i regeneracyjnych tkanek z wykorzystaniem kwasu usninowego.

Wyniki i wnioski

Analiza danych wykazała, że w modelach onkologicznych UA indukuje apoptozę w liniach czerniaka (A375, HTB-140) poprzez obniżenie ekspresji BRAF(V600E), a enancjomer (-)-UA przełamuje oporność na dokсорubicynę. Równolegle, w patogenezie łuszczyca UA wycisza kaskadę zapalną w keratynocytach (hamowanie NF-κB, obniżenie TNF-α, IL-6, IL-17), ograniczając nadmierną proliferację naskórka. W modelach proregeneracyjnych niskie stężenia UA przyspieszają odbudowę tkanki poprzez stymulację fibroblastów i up-regulację VEGF. Aby zminimalizować hepatotoksyczność i zwiększyć przenikanie dermalne, opracowano zaawansowane układy dostarczania, w tym liposomy, nanoemulsje oraz podłoża elektroprzędzone.

Rozwój nowoczesnych nanoformuł i inteligentnych opatrunków stanowi obiecujący kierunek w bezpiecznym wykorzystaniu potencjału kwasu usninowego w terapii schorzeń nowotworowych i zapalnych skóry.

Piśmiennictwo

[1] Galanty A. et al. *Pharmaceuticals*, vol. 14(9): 945, 2021. DOI: 10.3390/ph14090945

[2] Teixeira L.G.B. et al. *Discover Medicine*, vol. 2(1): 27, 2025. DOI: 10.1007/s44337-025-00228-6

[3] Stoica A.E. et al. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24(13): 11037, 2023. DOI: 10.3390/ijms241311037

Zastosowanie spektrofotometrii UV-Vis i kolorymetrii CIE Lab* do oceny wpływu promieniowania UV na właściwości antyoksydacyjne naparu z mieszaniny ziół stosowanych w leczeniu infekcji układu moczowego (liści mącznicy lekarskiej, ziela ruty i liści borówki brusznicy)

Anita Stanjek-Cichoracka¹, Klaudia Stoczer¹, Arkadiusz Sokal¹, Paweł Ramos¹

¹ *Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec*

Słowa kluczowe: antyoksydanty; promieniowanie UV; spektrofotometria UV-Vis; kolorymetria

Wstęp

Liście mącznicy lekarskiej, ziele ruty oraz liście borówki brusznicy są surowcami roślinnymi stosowanymi w medycynie i farmacji, wykazującymi właściwości przeciwutleniające, przeciwbakteryjne i przeciwzapalne. Ich aktywność biologiczna może zależeć od warunków przechowywania, w tym od ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, które może wpływać na stabilność związków czynnych. Celem pracy była ocena wpływu warunków przechowywania, ze szczególnym uwzględnieniem promieniowania UV, na właściwości antyoksydacyjne naparu wodnego przygotowanego z w/w surowców.

Materiały i Metody

Badany napar przygotowano z mieszaniny liści mącznicy lekarskiej, ziela ruty i liści borówki brusznicy, a następnie część próbek poddano działaniu promieniowania UV przez 30 i 60 minut. Aktywność antyoksydacyjną oceniano z wykorzystaniem metanolowego roztworu DPPH jako modelowego wolnego rodnika, rejestrując widma UV-Vis oraz analizując zmiany absorbancji przy długości fali 515nm w kolejnych punktach czasowych. Dodatkowo przeprowadzono analizę kolorymetryczną w układzie CIE Lab*, wyznaczając parametry L*, a*, b* oraz różnicę barwy ΔE , co umożliwiło ocenę zmian zabarwienia naparu po ekspozycji na promieniowanie UV.

Wyniki i wnioski

Badania wykazały, że analizowany napar wodny posiada zdolność wygaszania modelowego wolnego rodnika DPPH, co potwierdza jego właściwości antyoksydacyjne. Najsilniejsze działanie przeciwutleniające obserwowano dla naparu niepoddawanego ekspozycji na promieniowanie UV, natomiast najsłabszą aktywność stwierdzono po 60 minutach naświetlania. Przechowywanie naparu w dostępie do promieniowania UV prowadziło do osłabienia zdolności wygaszania wolnych rodników oraz do zmiany zabarwienia próbki, co potwierdzono analizą parametrów CIE Lab*.

Przeprowadzone badania oddziaływania modelowego wolnego rodnika DPPH z wodnym naparem przygotowanym z mieszaniny liści mącznicy lekarskiej, ziela ruty oraz liści borówki brusznicy wykazały, że napar wykazuje wyraźną aktywność przeciwutleniającą, a jego skuteczność maleje wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Analiza kolorymetryczna w układzie CIE Lab* potwierdziła, że promieniowanie UV powoduje istotne zmiany zabarwienia naparu, odzwierciedlające modyfikację zawartych w nim związków aktywnych. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność zastosowania spektrofotometrii UV-Vis i kolorymetrii w układzie CIE Lab* do oceny wpływu warunków przechowywania na właściwości antyoksydacyjne oraz barwę analizowanej mieszanki ziół, a także wskazują na konieczność ograniczania ekspozycji naparu na promieniowanie ultrafioletowe w celu zachowania jego skuteczności terapeutycznej.

Piśmiennictwo:

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

- [1] Tirzitis et al. *Acta Biochim. Pol.*, vol. 57: 139–142, 2010. DOI: 10.18388/abp.2010_2386.
- [2] P. Molyneux. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, 26(2): 211–219, 2004.
- [3] P. Sugier et al. *Molecules*, vol. 26: 7692, 2021. DOI: 10.3390/molecules26247692.
- [4] L.C. Cefali et al. *Plants*, vol. 8: 453, 2019. DOI: 10.3390/plants8110453.
- [5] L. Raudone et al. *Molecules*, vol. 24: 844, 2019. DOI: 10.3390/molecules24050844.

Ocena właściwości antyoksydacyjnych układów złożonych wybranych flawonoidów i inhibitorów α -glukozydazy w kontekście leczenia cukrzycy typu 2

Klaudia Stoczer^{1,2,3}, Arkadiusz Sokal^{1,2,3}, Anita Stanjek-Cichoracka², Monika Kadela-Tomanek³, Paweł Ramos²

¹ Szkoła Doktorska Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. Poniatowskiego 15, 40-055, Katowice

² Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział
Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

³ Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział
Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jagiellońska 4, 41-200, Sosnowiec

Słowa kluczowe: flawonoidy; cukrzyca typu 2; aktywność antyoksydacyjna; inhibitory α -glukozydazy

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest jedną z najczęściej występujących chorób metabolicznych, której rozwój i progresja są ściśle związane ze stresem oksydacyjnym. Oprócz standardowej farmakoterapii coraz większe zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania związków pochodzenia naturalnego, w tym flawonoidów, wykazujących właściwości przeciwutleniające oraz potencjalne działanie wspomagające terapię przeciwcukrzycową. Szczególnie interesujące wydaje się łączenie flawonoidów z inhibitorami α -glukozydazy, co może prowadzić do uzyskania korzystnego efektu wynikającego z jednoczesnego ograniczenia hiperglikemii poposiłkowej oraz redukcji stresu oksydacyjnego. Celem pracy jest ocena właściwości antyoksydacyjnych wybranych układów złożonych flawonoidów i inhibitorów α -glukozydazy.

Materiały i Metody

Badaniom poddano cztery flawonoidy: chryzynę, kwercetynę, luteolinę oraz apigeninę, a także trzy inhibitory α -glukozydazy: akarbozę, woglibozę i miglitol. Oceniano zarówno aktywność poszczególnych związków, jak i przygotowanych układów złożonych flawonoid-inhibitor. Właściwości antyoksydacyjne oznaczano z wykorzystaniem dwóch powszechnie stosowanych metod spektrofotometrycznych - testu z rodnikiem DPPH• oraz testu z rodnikiem ABTS•+. Aktywność przeciwutleniającą określano na podstawie zdolności badanych związków do neutralizacji wolnych rodników, a uzyskane wyniki porównano pomiędzy badanymi układami.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone badania umożliwiły ocenę potencjału antyoksydacyjnego poszczególnych flawonoidów, inhibitorów α -glukozydazy oraz ich układów złożonych z wykorzystaniem metod DPPH i ABTS. Uzyskane wyniki wskazują na zróżnicowaną aktywność przeciwutleniającą badanych związków oraz pozwalają określić wpływ połączenia flawonoidów

z inhibitorami α -glukozydazy na zdolność neutralizacji wolnych rodników. Otrzymane dane stanowią podstawę do dalszych badań nad możliwością zastosowania takich układów jako elementu wspomagającego terapię cukrzycy typu 2, łączącego działanie przeciwutleniające z efektem przeciwhiperglikemicznym.

Piśmiennictwo:

- [1] F. Shahidi et al. *Nutrients*, vol. 16: 3159, 2024. DOI: 10.3390/nu16183159
- [2] TP. Lam et al. *Nat. Prod. Bioprospect*, vol. 14, 4, 2024. DOI:1007/s13659-023-00424-w
- [3] Í. Gulcin.. *Arch Toxicol*, vol. 99, 1893–1997, 2025. DOI: 10.1007/s00204-025-03997-2
- [4] V.J. Clemente-Suárez et al. *Antioxidants*, vol. 14, 725, 2025. DOI: 10.3390/antiox14060725
- [5] E. Barber et al. *Foods*, vol 10, 1939, 2021. DOI: 10.3390/foods10081939

Badanie aktywności przeciwnowotworowej ekstraktów z wybranych gatunków *Potentilla* wobec komórek ludzkiego raka jelita grubego

Monika Tomczykowa¹, Roman Paduch², Tomasz M. Tomczyk³, Adrian Wiater⁴, Dominik Sroka¹, Jakub W. Strawa⁵, Katarzyna Jakimiuk⁵, Michał Tomczyk⁵

¹ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Zakład Chemii Organicznej, ul. A. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok

² Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut Nauk Biologicznych, Katedra Wirusologii i Immunologii, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biologii i Farmakognozji, Studenckie Koło Naukowe, ul. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok

⁴ Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Wydział Biologii i Biotechnologii, Instytut Nauk Biologicznych, Katedra Mikrobiologii Przemysłowej i Środowiskowej, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin,

⁵ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biologii i Farmakognozji, ul. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: *Potentilla*, aktywność przeciwnowotworowa, ludzki rak jelita grubego

Wstęp

Współczesna fitoterapia onkologiczna obejmuje liczne gatunki roślin o potwierdzonej aktywności biologicznej, takie jak przedstawiciele rodzaju *Potentilla* L. (Rosaceae). Wyciągi z pięciorników są bogate w polifenole odpowiadające za główne obszary ich działania: przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe [1,2]. Aktywność przeciwnowotworowa wyciągów opiera się głównie na działaniu cytotoksycznym i antyproliferacyjnym, m. in. na komórki raka jelita grubego. Efekty te są bezpośrednio związane z wysoką zawartością polifenoli, w tym flawonoidów i elagotanin[3].

Materialy i Metody

Celem badania była ocena aktywności przeciwnowotworowej ekstraktów wodno-metanolowych z wybranych gatunków pięciornika *Potentilla recta* (PRE2), *P. grandiflora* (PGR2) i *P. argentea* (PARG2) na linii komórkowej ludzkiego raka jelita grubego HT-29 i linii komórkowej normalnego nabłonka jelita grubego CCD841CoTr, *in vitro*.

Wyniki i wnioski

Wszystkie badane ekstrakty wykazały podobną aktywność antyoksydacyjną (metoda DPPH). Ekstrakt PGR2 okazał się najsilniejszym reduktorem jonów Fe³⁺, a jego aktywność wzrastała stopniowo wraz ze wzrostem stężenia (metoda FRAP). Zaobserwowano spadek żywotności komórek HT-29 po inkubacji z badanymi ekstraktami (metoda NRU). Statystycznie istotny spadek żywotności w porównaniu z grupą kontrolną zauważono po zastosowaniu najwyższych stężeń ekstraktu (175 i 225 µg/ml), także w przypadku komórek prawidłowych, które były bardziej wrażliwe na badane ekstrakty, wykazując spadek żywotności o ok. 10% większy niż obserwowany w komórkach nowotworowych. W komórkach nowotworowych i prawidłowych ekstraktem o najsilniejszej indukcji produkcji NO był PARG, który wykazał statystycznie istotny wzrost przy stężeniu 125 µg/ml. PGR wykazał najsilniejszy wpływ na uwalnianie NO przy stężeniu 175 µg/ml, PRE zaś wykazał najsilniejszy wpływ przy stężeniu 225 µg/ml. Komórki prawidłowe wykazały wyższą wrażliwość i większy potencjał do uwalniania NO w odpowiedzi na testowane substancje niż komórki nowotworowe (metoda Griess'a). Ekstrakty z pięciornika wpływają na hiperpolaryzację błon mitochondrialnych w obu typach komórek w najwyższym badanym stężeniu (225 µg/ml) (wzbudzenie fluorescencji rodaminy 123). Ekstrakty z wybranych gatunków pięciornika wpływają na aktywność biologiczną ludzkich komórek raka jelita grubego. Mają jednak również porównywalny wpływ na prawidłowe komórki nabłonka jelit.

Piśmiennictwo:

- [1] D. Augustynowicz et al. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 266: 31, 2021. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113412
- [2] S. Kumari S et al. *Journal of Herbal Medicine*, vol. 29: 100460, 2021. DOI:10.1016/j.hermed.2021.100460
- [3] S. Uysal et al. *South African Journal of Botany*, vol. 120: 124-128, 2019. DOI: 10.1016/j.sajb.2018.01.014

Wpływ spiruliny i fikocyjaniny na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów z niedoborem estrogenów

Radosław Wolan¹, Kacper Grzywnowicz¹, Sylwia Klasik-Ciszewska¹, Maria Zych²,
Joanna Folwarczna¹

¹ Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: fikocyjanina, spirulina, osteoporoza, szczur

Wstęp

Spirulina (*Arthrospira platensis*) jest cyjanobakterią, zaliczaną do bakterii lub mikroalg; uważana jest za pełnowartościową żywność, wyróżniającą się wysoką zawartością białka. Fikocyjanina jest naturalnym barwnikiem występującym w spirulinie [1,2]. Do tej pory wykazano hamujący wpływ fikocyjaniny na procesy osteoklastogenezy i resorpcji kości oraz wykazano pobudzający wpływ na różnicowanie komórek prekursorowych osteoblastów *in vitro* [3]. Nieliczne badania potwierdzają pozytywny wpływ spiruliny na układ kostny [4]. Celem badania była analiza wpływu fikocyjaniny i spiruliny na parametry biochemiczne metabolizmu kostnego u szczurów z niedoborem estrogenów wywołanym obustronnym usunięciem jajników (model osteoporozy pomenopauzalnej).

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono na 3-miesięcznych samicach szczura Wistar. Zwierzęta podzielono losowo na 5 grup (n=10): grupa I – szczury kontrolne nieowariektomizowane (operowane pozornie); grupa II – szczury kontrolne owariektomizowane; grupa III – szczury owariektomizowane otrzymujące spirulinę w dawce 200 mg/kg *p.o.*; grupa IV – szczury owariektomizowane otrzymujące fikocyjaninę w dawce 40 mg/kg *p.o.*; grupa V – szczury owariektomizowane otrzymujące fikocyjaninę w dawce 100 mg/kg *p.o.* Przed rozpoczęciem badań zwierzęta były poddane tygodniowej aklimatyzacji. Po tym okresie przeprowadzony został zabieg obustronnego usunięcia jajników (owariektomii) lub operacji pozornej. Po upływie 7 dni od zabiegu, zwierzętom zaczęto podawać badane substancje w formie zawiesiny (grupy III – V) lub wodę (grupy I – II) sondą dożołądkową, raz dziennie przez okres 4 tygodni. Po upływie 4 tygodni zwierzęta uśmiercono w znieczuleniu ogólnym przez pobranie krwi z serca. Uzyskana surowica została wykorzystana do pomiaru markerów metabolizmu kostnego: stężenia C-końcowych telopeptydów kolagenu typu I (CTX-I) oraz stężenia osteokalcyny. Markery te oznaczono z wykorzystaniem testów ELISA (Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, Wielka Brytania) oraz czytnika mikropłytek Tecan Sunrise z oprogramowaniem Magellan v7.2 (Tecan Austria GmbH, Grödig, Austria).

Wyniki i wnioski

Niedobór estrogenów wywołany obustronnym usunięciem jajników spowodował podwyższenie stężenia CTX-I i osteokalcyny w surowicy w stosunku do grupy kontrolnej, co wskazuje na nasilenie procesów resorpcji kości i kościotworzenia, potwierdzając rozwój osteoporozy.

Spirulina i fikocyjanina podawana w niższej dawce nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na stężenie CTX-I i osteokalcyny, co świadczy o braku wpływu zarówno na intensywność procesów resorpcji kości, jak i kościotworzenia w modelu osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów. Zaobserwowano natomiast, że podawanie fikocyjaniny w dawce 100 mg/kg spowodowało istotne statystycznie podwyższenie stężenia osteokalcyny w porównaniu do szczurów owariektomizowanych. Uzyskane wyniki wskazują na sprzyjanie procesom odbudowy tkanki kostnej przez fikocyjaninę w warunkach niedoboru estrogenów. Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo:

- [1] S.E. Martinez et al. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, vol. 79: 241–249, 2015. PMID: 26130858
- [2] M.P. Spínola et al. *Foods*, vol. 13, 3656, 2024. DOI: 10.3390/foods13223656
- [3] M.S. AlQranei et al. *Scientific Reports*, vol. 10: 2513, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-59363-y
- [4] S.O. Ekeuku et al. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, vol. 12: 225–234, 2022. DOI: 10.1016/j.jtcme.2021.07.010

Sesja Tematyczna 5

Farmacja kliniczna, farmacja szpitalna – bezpieczeństwo lekowe i środowiskowe

Krążące proteasomy w nieswoistych zapalnych chorobach jelit u dzieci

Justyna Brańska-Januszewska¹, Elżbieta Jarońska-Cyrta², Joanna Kalita¹,
Michał Tomczyk¹, Halina Ostrowska¹

¹ Zakład Biologii i Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-230 Białystok

² Katedra Pediatrii Klinicznej, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Żołnierska 18a, 10-561 Olsztyn

Słowa kluczowe: proteasomy, aktywność chymotrypsynopodobna proteasomów, immunopodjednostki, nieswoiste zapalne choroby jelit

Wstęp

Proteasomy odgrywają istotną rolę w patomechanizmie nieswoistych zapalnych chorób jelit (NZJ) [1, 2]. Zwiększona aktywność chymotrypsynopodobna (ChT-L) proteasomów w śluzówce jelit stymuluje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF-κBp50/p65, odpowiedzialnego za podtrzymywanie przewlekłego stanu zapalnego [3, 5]. Za ten proces odpowiadają proteasomy zawierające katalityczne immunopodjednostki [3-5]. Celem pracy była ocena aktywności ChT-L proteasomów oraz ekspresji immunopodjednostek (β1i, β5i) w surowicy krwi pediatrycznych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz w zależności od klinicznej aktywności tych chorób. Dodatkowym celem była ocena ekspresji immunopodjednostki β5i w biopsatach jelita grubego dzieci chorych na NZJ.

Materialy i Metody

Badaniem objęto: (1) surowice krwi 69 pacjentów z WZJG (26 w aktywnej fazie, 43 w remisji), 18 pacjentów z ChLC (10 w aktywnej fazie, 8 w remisji) i 24 dzieci z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego (grupa kontrolna); (2) biopsaty jelita grubego 6 pacjentów z NZJ i 3 z grupy kontrolnej. Pacjenci byli zdiagnozowani i leczeni w Klinice Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Aktywność ChT-L proteasomów w surowicy oznaczano przy użyciu fluorogennego peptydu Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC i aktywatora SDS. Ekspresję immunopodjednostek w surowicy krwi oceniono metodą Western blot, a w biopsatach metodą immunofluorescencji. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej w odniesieniu do typu choroby, lokalizacji zmian zapalnych w jelicie oraz klinicznej aktywności choroby. Do analizy statystycznej użyto testów U Manna-Whitney'a oraz Kruskala-Wallis'a.

Wyniki i wnioski

Przeprowadzone analizy wykazały, że aktywność ChT-L proteasomów oraz poziom immunopodjednostek są znacznie wyższe w surowicy krwi dzieci z WZJG i ChLC w porównaniu do grupy kontrolnej ($P < 0,001$). Wzrost ten występował niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych w jelitach oraz klinicznej aktywności tych chorób. Nie było istotnych różnic w aktywności ChT-L proteasomów i poziomie immunopodjednostek w surowicy krwi pomiędzy grupą pacjentów w aktywnej fazie i klinicznej remisji WZJG i ChLC ($P > 0,05$). Zmianom w aktywności proteasomów i poziomie immunopodjednostek w surowicy krwi towarzyszył wzrost ekspresji immunopodjednostki β5i w jednojądrzastych komórkach blaszki właściwej błony śluzowej jelit oraz w komórkach nabłonkowych jelita pacjentów z WZJG i ChLC. Wnioski: (1) Krążące proteasomy mogą być potencjalnymi biomarkerami różnicującymi przewlekły stan zapalny w jelitach od zaburzeń czynnościowych jelit. (2) Głównym źródłem krążących proteasomów w surowicy krwi pacjentów z NZJ mogą być komórki zapalne i uszkodzone komórki nabłonkowe jelita grubego. (3) Uzyskane wyniki potwierdzają również rolę proteasomów zawierających immunopodjednostki w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Piśmiennictwo:

- [1] G. Mohapatra et al. *Biomolecules*, vol. 11: 989, 2021. DOI: 10.3390/biom11070989
- [2] R. Moallemian et al. *Biochemical Pharmacology*, vol. 177: 113964, 2020. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113964
- [3] A. Visekruna et al. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116: 3195-3203, 2006. DOI: 10.1172/JCI28804
- [4] A. Visekruna et al. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15: 526-533, 2009. DOI: 10.1002/ibd.20805
- [5] A. Visekruna et al. *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 24: 1133-1139, 2009. DOI: 10.1007/s00384-009-0679-1

Znaczenie oznaczania polimorfizmów genów TPMT i NUDT15 w indywidualizacji leczenia pochodnymi tiopuryn u dzieci z wybranymi nowotworami hematologicznymi

Magdalena Hurkacz¹, Dawid Przystupski², Bożena Wróbel², Marta Machowska¹,
Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz¹, Anna Wiela-Hojeńska¹

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

² Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: TPMT, NUDT15, farmakogenetyka, tiopuryny

Wprowadzenie: W ostatnich latach liczne badania wykazały, iż wdrożenie badań farmakogenetycznych do praktyki klinicznej pozwala ograniczyć częstość powikłań farmakoterapii oraz zoptymalizować dawkowanie leków, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do hematologicznych pacjentów pediatrycznych. Dzięki postępowi w diagnostyce oraz wprowadzeniu nowoczesnych, wielolekowych schematów terapeutycznych obejmujących m.in. pochodne tiopuryn, odsetek wyleczeń w tej populacji znacząco wzrósł, niestety leki te charakteryzują się znacznym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w dużej mierze związanych z różnicami genetycznymi wpływającymi na ich metabolizm. **Celem pracy** była ocena znaczenia oznaczania polimorfizmów genów TPMT i NUDT15 w indywidualizacji leczenia pochodnymi tiopuryn u dzieci z wybranymi nowotworami hematologicznymi.

Materiały i metody: Obserwacją objęto pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), ostrą białaczką szpikową (AML) oraz chłoniakiem limfoblastycznym (LBL), otrzymujących terapię podtrzymującą (MT) składającą się z doustnej 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz metotreksatu (ALL i LBL) lub tioguaniny (AML). Pacjenci z ALL byli leczeni zgodnie z protokołem AIEOP-BFM ALL 2017, pacjenci z AML - AML-BFM 2019, a dzieci z LBL - EURO LB 02. Oceniano warianty genów TPMT i NUDT15 a trzy miesiące po rozpoczęciu terapii MT przeprowadzono ocenę kliniczną i laboratoryjną. Ten punkt czasowy wybrano jako standardowy punkt pomiarowy odzwierciedlający wczesną tolerancję na leczenie podtrzymujące oparte na tiopurynach. Ponadto, odnotowywano powikłania hematologiczne i hepatologiczne występujące w trakcie całej fazy leczenia podtrzymującego, w tym działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zastosowania terapii wspomagającej. W celu identyfikacji czynników ryzyka toksyczności wymagającej interwencji zastosowano wieloczynnikową regresję logistyczną.

Wyniki i wnioski: Nosiciele wariantów TPMT i/lub NUDT15 częściej doświadczali ciężkiej mielosupresji oraz wykazywali niższe wartości liczby leukocytów, natomiast u pacjentów z genotypem dzikim częściej obserwowano cechy hepatotoksyczności. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym konieczności interwencji klinicznej była obecność wariantu genu TPMT i/lub NUDT15 (OR = 11,47; 95% CI: 1,97–66,93; p = 0,007). Istotnymi predyktorami były również: występowanie zakażeń (OR = 5,30; p = 0,033), jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych (OR = 10,72; p = 0,002) oraz zwiększona aktywność AST (OR = 1,39; p = 0,039). Opracowany model charakteryzował się wysoką zdolnością predykcyjną (AUC 0,873; 0,818).

Polimorfizmy genów TPMT i NUDT15 istotnie wpływają na tolerancję leczenia pochodnymi tiopuryn u dzieci. Uwzględnianie diagnostyki farmakogenetycznej w połączeniu z regularnym monitorowaniem parametrów laboratoryjnych umożliwia indywidualizację terapii, optymalizację dawkowania oraz ograniczenie ryzyka wystąpienia działań toksycznych.

Piśmiennictwo:

- [1] Maillard M et al Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2025 Update. Clin Pharmacol Ther., 119(4):916-927, 2026. doi: 10.1002/cpt.70209.
- [2] El-Rashedy FH et al Clinical implication of thiopurine methyltransferase polymorphism in children with acute lymphoblastic leukemia: A preliminary Egyptian study. Indian J Med Paediatr Oncol., 36(4):265-70,2015. doi: 10.4103/0971-5851.171553.
- [3] Nihal A et al Frequency of Thiopurine Methyltransferase Gene Polymorphism in Acute Lymphoblastic Leukemia. J Haematol Stem Cell Res., 4(1):140-144,2024.
- [4] Stanulla M et al. Thiopurine Methyltransferase (TPMT) Genotype and Early Treatment Response to Mercaptopurine in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA. 293(12):1485–1489,2005. doi:10.1001/jama.293.12.1485.

Odpowiedź ze strony układu krążenia i oddechowego po podaniu kationowych związków neutralizujących działanie heparyn u gryzoni

Joanna Mikłosz¹, Marta Stolarek-Sipior², Piotr Bonarek², Justyna Świętoń¹, Shin-ichi Yusa³,
Dariusz Pawlak¹, Krzysztof Szczubiałka², Andrzej Mogielnicki¹, Bartłomiej Kałaska¹

¹ Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2C, 15-089 Białystok

² Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków

³ Department of Applied Chemistry, University of Hyogo, Himeji, Hyogo 671-2280, Japonia

Słowa kluczowe: siarczan protaminy; ciraparantag; kopolimer wiążący heparynę; reakcje krążeniowo-oddechowe

Wstęp

Siarczan protaminy jest podstawowym lekiem odwracającym antykoagulacyjne działanie heparyny niefrakcjonowanej, jednak jego podanie może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, w tym hipotensji, nadciśnienia płucnego oraz wstrząsu anafilaktycznego [1]. Poszukiwania alternatywnych związków neutralizujących działanie heparyn obejmują zarówno małowcząsteczkowe związki kationowe, takie jak ciraparantag (PER977), jak i syntetyczne polimery, w tym kopolimer wiążący heparynę (HBC) [2,3]. Dodatni ładunek tych związków warunkuje ich zdolność do neutralizacji heparyn, ale może również sprzyjać nieswoistym oddziaływaniom z białkami osocza, płytkami krwi oraz anionowymi składnikami powierzchni śródbłonna. Celem pracy było porównanie ostrych efektów sercowo-naczyniowych i oddechowych siarczanu protaminy, PER977 i HBC oraz określenie, czy profil tych efektów może wiązać się z oddziaływaniem z albuminą, antytrombiną i siarczanem heparanu.

Materiały i metody

Badania przeprowadzono u samców szczurów Wistar (*Rattus norvegicus*) oraz samców myszy domowych (*Mus musculus*) pochodzących z Centrum Medycyny Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Wszystkie procedury doświadczalne uzyskały zgodę Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach w Olsztynie. Siarczan protaminy, PER977 lub HBC podano dożylnie. U szczurów siarczan protaminy stosowano w dawkach 3 i 15 mg/kg, PER977 w dawkach 10 i 40 mg/kg, a HBC w dawkach 6 i 40 mg/kg. Monitorowano ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, przepływ krwi w mikrokrażeniu kończyny, saturację krwi, częstość oddechów oraz stężenie CO₂ w powietrzu wydychanym. Po 20 minutach od podania związków pobrano krew, a następnie oznaczono stężenie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9 w osoczu, stężenia tromboksanu B₂, metabolitu prostacykliny – 6-keto-PGF1 α , angiotensyny 1-7 i angiotensyny II oraz poziomy eNOS i iNOS w surowicy, a także parametry agregacji płytek krwi indukowanej kolagenem w krwi pełnej. Przepuszczalność naczyń oceniono u myszy na podstawie przenikania błękitu Evansa do tkanek. W tym doświadczeniu stosowano siarczan protaminy w dawce 15 mg/kg oraz PER977 i HBC w dawce 40 mg/kg. Oddziaływania siarczanu protaminy, PER977 i HBC z albuminą surowicy bydlęcej, antytrombiną oraz siarczanem heparanu analizowano metodami dynamicznego rozpraszania światła (DLS) i izotermicznej kalorymetrii miareczkowej (ITC).

Wyniki i wnioski

Siarczan protaminy i HBC wywoływały zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Maksymalny spadek ciśnienia wynosił odpowiednio około 42% i 62%, podczas gdy PER977 powodował jedynie krótkotrwałą hipotensję o około 25%. Siarczan protaminy i HBC zwiększały przepływ krwi w mikrokrażeniu kończyny oraz nasilały przenikanie błękitu Evansa do płuc, wątroby i nerek, czego nie obserwowano po podaniu PER977. HBC zwiększał stężenie C5b-9, angiotensyny 1-7 i angiotensyny II, poziomy eNOS i iNOS oraz zmniejszał liczbę płytek krwi. Siarczan protaminy zwiększał stężenie tromboksanu B₂, 6-keto-PGF1 α oraz angiotensyn. Wszystkie badane związki osłabiały agregację płytek krwi indukowaną kolagenem. Analiza DLS i ITC wykazała, że siarczan protaminy tworzył kompleksy z albuminą i antytrombiną oraz duże agregaty z siarczanem heparanu. HBC słabiej oddziaływał z białkami osocza, lecz wykazywał silne oddziaływanie z siarczanem heparanu. W zastosowanych warunkach eksperymentalnych analiza ITC nie wykazała istotnego oddziaływania PER977 z albuminą, antytrombiną ani siarczanem heparanu. Wyniki wskazują, że silniejsze ostre reakcje krążeniowo-oddechowe po podaniu siarczanu protaminy i HBC mogą wynikać z ich nieswoistych oddziaływań z białkami osocza i składnikami powierzchni śródbłonna. Spośród badanych związków PER977 wykazywał najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa krążeniowo-oddechowego.

Piśmiennictwo:

- [1] E. Sokolowska et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 12:897-909, 2016. DOI: 10.1080/17425255.2016.1194395
- [2] B. Kałaska et al. *Transl Res*, 177:98-112.e10, 2016. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.009
- [3] J. Ansell et al. *Blood*, 137:115-125, 2021. DOI: 10.1182/blood.2020007116

Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek – celowana analiza treści wybranych Charakterystyk Produktów Leczniczych

Marta Maciejczyk¹, Anna Dworakowska¹, Magdalena Skarżyńska^{1,2,3}, Magdalena Bujalska-Zadrozny¹

¹ Katedra Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, adres: ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Dział Badań Klinicznych, Centrum Słuchu i Mowy, Kajetany

³ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Słowa kluczowe nadciśnienie tętnicze; ChPL; niewydolność nerek; dawkowanie

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze istotnie wpływa na patogenezę przewlekłej choroby nerek (PChN) [1,2], wymagając często terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna (RAS) i SGLT2 [1,2]. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) jest podstawowym źródłem informacji o leku, również w zakresie dostosowania dawkowania w zaburzeniach czynności nerek [3,4]. Celem badania było porównanie oraz uporządkowanie zaleceń zawartych w ChPL wybranych produktów stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego dopuszczonych do obrotu w Polsce, dotyczących konieczności dostosowania dawki w zależności od funkcji nerek. Oceniono ich spójność oraz stopień jednoznaczności także między klasami terapeutycznymi.

Materialy i Metody

Badanie opierało się na analizie treści ChPL z elementami analizy ilościowej. Jednostką analizy była pojedyncza ChPL, pobrana w okresie 7.01–25.01.2026 z Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Do analizy włączono wybrane produkty jednoskładnikowe z grup terapeutycznych: C02 (n=6), C03 (n=31), C07 (n=21), C08 (n=25), C09 (n=28) oraz A10BK (n=19), stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego zgodnie z wytycznymi PTNT 2024 [5] oraz ESC 2024 [1]. Analizie poddano sekcje 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9 ChPL.

Wyniki i wnioski

Najwięcej jednoznacznych zaleceń modyfikacji dawki stwierdzono w klasach C03, C08 i C09, w pozostałych dominowały opisy ogólne lub niejednoznaczne. Korekty dawek nie wymagają: doksazosyna (grupa C02), furosemid, torasemid (C03), nebiwolol i propranolol (C07) oraz amlodypina i lerkanidypina (C08CA). Modyfikacji zależnej od funkcji nerek (ClCr/GFR) wymagają: celiprolol (C07), werapamil, diltiazem (C08), wszystkie ACEI oraz olmesartan (C09) (tabela 1). Hydrochlorotiazyd (C03) wymaga oceny odindeksowanego GFR i jest przeciwwskazany przy GFR<30 ml/min. Substancje z grupy A10BK (dapagliflozyna, empagliflozyna) wymagają uwzględnienia funkcji nerek w oparciu o GFR do dostosowania dawkowania. Wyniki wskazują, że zalecenia dotyczące dawkowania leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek są niejednorodne, a ich uporządkowanie według klasy terapeutycznej i stopnia konkretności może ułatwić praktyczne wykorzystanie ChPL do dostosowania dawek leków w praktyce klinicznej.

Tabela 1. Podsumowanie zaleceń dotyczących dostosowania dawek inhibitorów układu renina-angiotensyna.

Substancja	Próg dostosowania	Zalecenie z CHPL
Ramipryl	CrCl <40 ml/min	Wydłużenie odstępu między dawkami
Perindopryl	CrCl 30-60 ml/min	Ostrożność
Enalapryl, Benazepryl	CrCl <30 ml/min	Redukcja dawki
Lisinopryl	CrCl <30 ml/min	Max 10 mg/dobę
Olmesartan	CrCl 20-60 ml/min	Max 20 mg/dobę

Piśmiennictwo:

- [1] J. W. McEvoy et al. *European Heart Journal*, vol. 45: 3912–4018, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- [2] KDIGO. *Kidney International*, vol. 105(Suppl. 4): S117–S314, 2024. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- [3] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Dz. U. 2021, poz. 1977, z późn. zm.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/CHMP/83874/2014, 2015.
- [5] A. Prejbisz et al. *Arterial Hypertension*, vol. 28, 2024. DOI: 10.5603/ah.103916.

Wpływ dawkowania i skojarzonej terapii przeciwpadaczkowej na stężenie lamotryginy w osoczu pacjentów z padaczką

Anna Partyka¹, Aleksandra Napiórkowska², Elżbieta Szczygieł-Pilut³, Łukasz Hońdo^{1,4},
Sylwia Kozłowska³, Anna Wesołowska¹, Agnieszka Cios¹

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny,
Zakład Farmacji Klinicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

²Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny (studentka),
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

³Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków

⁴Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Zespół Farmaceutów Klinicznych,
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków

Słowa kluczowe: lamotrygina, padaczka, terapia monitorowana, farmakokinetyka

Wstęp

Lamotrygina (LTG) jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych (LPP), wykorzystywanym zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Jej farmakokinetyka charakteryzuje się znaczną zmiennością międzyosobniczą, co może utrudniać optymalizację dawkowania. Z tego względu monitorowanie stężenia leku wspiera indywidualizację terapii, szczególnie u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Celem badania była ocena minimalnych stężeń w stanie stacjonarnym ($C_{ss\ min}$) LTG u pacjentów z padaczką oraz analiza wpływu schematu leczenia LTG i rodzaju jednocześnie stosowanych LPP na wybrane parametry farmakokinetyczne.

Materialy i metody

Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 33 pacjentów z padaczką leczonych LTG, hospitalizowanych w Oddziale Neurologii z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej lub pozostających pod opieką Poradni Neurologicznej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Jana Pawła II w okresie od 1 marca 2020 roku do 31 marca 2021 roku. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UJ nr 1072.6120.36.2020.

Z dokumentacji medycznej pacjentów uzyskano dane demograficzne i kliniczne, w tym płeć, wiek, masę ciała, wartości $C_{ss\ min}$ LTG, schemat dawkowania LTG oraz informacje dotyczące jednocześnie stosowanych LPP. Na podstawie oznaczonych wartości $C_{ss\ min}$ obliczono następujące parametry farmakokinetyczne: stosunek stężenia do dawki (CDR), klirens pozorny (CL/F) oraz pole pod krzywą stężenie–czas w ciągu 24 godzin (AUC_{0-24}).

Pacjentów podzielono na dwie grupy: I – pacjenci leczeni LTG w monoterapii oraz II – pacjenci otrzymujący LTG w terapii skojarzonej z innymi LPP. Następnie grupę II podzielono na podgrupy w zależności od rodzaju jednocześnie stosowanych LPP (leki indukujące lub hamujące enzymy metabolizujące LTG).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu PS Imago Pro 10.0. Za istotny statystycznie uznano poziom $p < 0,05$.

Wyniki i wnioski

U 63,6% pacjentów wartości $C_{ss\ min}$ LTG mieściły się w zakresie terapeutycznym (3–15 mg/l). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach $C_{ss\ min}$, AUC_{0-24} , CDR ani CL/F pomiędzy grupą otrzymującą monoterapię a grupą poddaną politerapii. Natomiast po uwzględnieniu rodzaju jednocześnie stosowanych LPP wykazano istotne różnice w wartościach CL/F ($p = 0,003$) oraz CDR ($p = 0,028$).

Pacjenci otrzymujący LTG w skojarzeniu z inhibitorem enzymatycznym (kwasem walproinowym) wykazywali niższe wartości CL/F i wyższe wartości CDR w porównaniu z pacjentami stosującymi LTG z LPP o działaniu indukującym enzymy metabolizujące. W badanej populacji stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy dobową dawką LTG a wartością $C_{ss\ min}$, jednak zależność ta była wyraźnie widoczna wyłącznie w grupie pacjentów stosujących LTG w monoterapii.

Uzyskane wyniki wskazują, że farmakokinetyka LTG zależy przede wszystkim od rodzaju jednocześnie stosowanych LPP, a nie od ich liczby. Dodatkowo podkreślają one przydatność TDM w indywidualizacji terapii LTG, zwłaszcza u pacjentów równocześnie stosujących leki indukujące lub hamujące enzymy odpowiedzialne za metabolizm LTG.

Piśmiennictwo:

- [1] Patsalos PN. *Clin Pharmacokinet*, vol. 52: 927-66, 2013. DOI.org/10.1007/S40262-013-0087-0/METRICS
- [2] Leary E et al. *Seizure*, vol. 57: 76-79, 2018. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.03.003

Immunoproteasomy w płucu szczura z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Żaneta Piotrowska¹, Justyna Brańska-Januszewska¹, Irena Kasacka², Joanna Kalita¹,
Michał Tomczyk¹, Halina Ostrowska¹

¹ Zakład Biologii i Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-230 Białystok

² Zakład Histologii i Cytofizjologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze; immunoproteasomy; płuca; szczur

Wstęp

Długotrwale utrzymujące się nadciśnienie tętnicze prowadzi do uszkodzeń narządowych, obejmujących przede wszystkim układ sercowo-naczyniowy i nerki, lecz zmiany patologiczne mogą dotyczyć również płuc [1]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że przewlekłe nadciśnienie może prowadzić do zmian patologicznych w tkance płucnej, takich jak nacieki zapalne i włóknienie [2]. Najnowsze doniesienia wskazują na istotną rolę immunoproteasomów w usuwaniu uszkodzonych białek z przestrzeni oskrzelowo-pęcherzykowej, regulacji procesów immunologicznych w płucach oraz w przebudowie tkanki płucnej [3, 4]. Celem badań była ocena ekspresji podjednostki $\beta 5i$ immunoproteasomu i aktywatora PA28 α oraz aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu w płucach szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.

Materialy i Metody

Badanie przeprowadzono na tkance płucnej pochodzącej od szczurów rasy Wistar (n=8) z utrwalonym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (RVH) oraz od szczurów normotensyjnych (n=5; grupa kontrolna). Tkanę płucną poddano ocenie histopatologicznej z wykorzystaniem barwienia hematoksyliną i eozyną oraz metody Azan. Ekspresję immunopodjednostki $\beta 5i$ proteasomu w tkance płucnej oceniano metodą immunohistochemii, zaś kolokalizację $\beta 5i$ z aktywatorem PA28 α oraz poliubikwitynowanymi białkami – metodą immunofluorescencji. Aktywność chymotrypsynopodobną proteasomu oznaczano w homogenatach tkanki płucnej metodą spektrofotometryczną z wykorzystaniem fluorogennego substratu Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC.

Wyniki i wnioski

Badanie histopatologiczne wykazało obecność licznych nacieków zapalnych oraz zwłóknień w płucach szczurów z nadciśnieniem RVH. Wykazano znacznie wyższą ekspresję immunopodjednostki $\beta 5i$ w tkance płucnej szczurów z RVH niż szczurów normotensyjnych. Silną ekspresję $\beta 5i$ oraz kolokalizację z PA28 α i poliubikwitynowanymi białkami obserwowano w makrofagach pęcherzykowych oraz komórkach nacieku zapalnego. Towarzyszył temu wyraźny wzrost aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu. Uzyskane wyniki wskazują, że immunoproteasomy poprzez wewnątrzkomórkową degradację białek mogą aktywnie uczestniczyć w procesach immunologicznych oraz w przebudowie tkanki płucnej w odpowiedzi na przewlekłe nadciśnienie, co może stanowić przesłankę do podjęcia dalszych badań.

Piśmiennictwo:

- [1] C.H. Miele et al. *Thorax*, vol. 73: 1120-1127, 2018. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210807
- [2] M.R. Melo et al. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 318: R730-R742, 2020. DOI: 10.1152/ajpregu.00269.2019
- [3] N.D. Magnani et al. *Translational Research*, vol. 198: 29-39, 2018. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.03.004
- [4] W. Roque et al. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21: 3878, 2020. DOI: 10.3390/ijms21113878

Wpływ genotypu *CYP2C19* na skuteczność i bezpieczeństwo eradykacji *Helicobacter pylori* – badanie pilotażowe

Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz¹, Sara Przybylak¹, Andrzej Dryś³, Anna Zubkiewicz-Zarębska²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Instytut Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

³Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

Słowa kluczowe: *CYP2C19*, *Helicobacter pylori*, inhibitory pompy protonowej, niepożądane zdarzenia lekowe

Wstęp:

Zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) stanowi jedną z najczęstszych infekcji obserwowanych na świecie [1]. Skuteczność stosowanych protokołów terapeutycznych zależy między innymi od oporności patogenu, zastosowanego leczenia oraz indywidualnych cech pacjenta. Inhibitory pompy protonowej (IPP) stanowią istotny element schematów stosowanych w eradykacji *H. pylori* [2]. W literaturze istnieją doniesienia o wpływie polimorfizmu genu *CYP2C19* na skuteczność eradykacji, szczególnie jeśli w terapii wykorzystuje się IPP I generacji [3, 4]. Celem pracy była ocena wpływu genotypu *CYP2C19* na częstość występowania niepożądanych zdarzeń lekowych, w tym niepowodzenia farmakoterapii, w grupie osób poddanych eradykacji *Helicobacter pylori*. Szczególną uwagę zwrócono na niepożądane zdarzenia mogące mieć związek ze stosowaniem IPP.

Materiały i metody:

Badanie, do którego włączono 16 pacjentów Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z nowym rozpoznaniem zakażenia *H. pylori*, uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (KB 714/2024). Podstawę schematu leczenia infekcji *H. pylori* stanowiło połączenie cytrynianu potasowo-bismutowego, metronidazolu i chlorowodorku tetracykliny z jednym z IPP (omeprazol *N*=1, pantoprazol *N*=1, esomeprazol *N*=14). U wszystkich osób określono obecność alleli *CYP2C19**1, *CYP2C19**2 i *CYP2C19**17, za pomocą metody PCR-RFLP. Na podstawie autorskiego kwestionariusza i dokumentacji medycznej pacjentów analizowano skuteczność i bezpieczeństwo eradykacji *Helicobacter pylori*. W obliczeniach statystycznych wykorzystano testy nieparametryczne (chi-kwadrat Pearsona). Poziom istotności statystycznej wynosił *p*<0,05.

Wyniki i wnioski:

Stwierdzono, że niezależnie od genotypu, najczęściej zgłaszanymi powikłaniami leczenia były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i objawy neurologiczne. Osoby posiadające przynajmniej jedną kopię allelu *CYP2C19**17 istotnie rzadziej doświadczały bólu głowy podczas terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* (*p*=0,02024). Jednocześnie skuteczność leczenia u tych pacjentów była istotnie mniejsza w porównaniu z osobami o innych wariantach allelicznych *CYP2C19* (*p*=0,00208).

Otrzymane wyniki wskazują na potencjalną przydatność oznaczenia genotypu *CYP2C19* u pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* przed rozpoczęciem terapii eradykacyjnej, jako jednego z narzędzi personalizacji leczenia, umożliwiającego zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów terapeutycznych także, jeśli wykorzystywane są IPP II generacji.

Piśmiennictwo:

- [1] Hooi JKY et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2):420-429, 2017. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- [2] Jaroń K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations on *Helicobacter pylori* infection. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol.*, 18(3):225-248, 2023. doi: 10.5114/pg.2023.131998.
- [3] Kuo CH et al. *CYP2C19* polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.*, 21;20(43):16029-36, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
- [4] Morino Y et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.*, 12:759249, 2021. doi: 10.3389/fphar.2021.759249

Sesja Tematyczna 6

Farmacja fizyczna i farmakokinetyka

Analiza porównawcza przenikania in vitro oraz danych PK dla bioadhezyjnej tabletki dopochwowej jako nowej terapii w leczeniu bakteryjnej waginozy

Anna Kiryluk¹, Bartłomiej Kubiak¹, Monika Kłosińska¹, Emilia Szymańska²

¹ Dział Badawczo-Rozwojowy, Adamed Pharma S.A., Pieńków,
ul. Mariana Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów, Polska

² Katedra Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok, Polska

Słowa kluczowe: waginoza bakteryjna, badanie przenikania in vitro (IVPT), farmakokinetyka

Wstęp

Reformulacja leków doustnych do postaci dopochwowej stanowi jedną z obiecujących strategię w leczeniu zakażeniach dróg moczowo-płciowych. Tabletki bioadhezyjne wydłużają czas kontaktu substancji czynnej z błoną śluzową, jednak mogą również wpływać na wchłanianie ogólnoustrojowe. Dotychczas brakowało badań porównujących wyniki przenikania in vitro (IVPT) z danymi farmakokinetycznymi (PK) dla postaci dopochwowych. Celem pracy było zbadanie farmakokinetyki po podaniu bioadhezyjnej tabletki dopochwowej zawierającej lek przeciwdrobnoustrojowy w porównaniu z komparatorem doustnym oraz ocena czy wyniki testu IVPT z wykorzystaniem wyciętego ludzkiego nabłonka pochwy korelują z profilem PK obserwowanym u ludzi.

Materialy i Metody

Test IVPT przeprowadzono z użyciem świeżo wyciętego nabłonka (5 zdrowych kobiet przed menopauzą) w komorach dyfuzyjnych, porównując przenikanie API w symulowanym płynie pochwowym (SVF, pH 4,5). Równolegle przeprowadzono badanie kliniczne (24 zdrowych ochotniczek). Oceniano stężenia leku w osoczu (HPLC-MS/MS) po podaniu tabletki dopochwowej (T1: 5 mg, T2: 25 mg, T3: 100 mg) lub komparatora doustnego (C: 100 mg), wyznaczając parametry AUC(0-t), AUC(0-∞), C_{max}, T_{max} i t_{1/2}, a także oceniano bezpieczeństwo i tolerancję miejscową.

Wyniki i wnioski

Badanie IVPT wykazało niską przenikalność leku przez nabłonek pochwy. Łączna ilość (frakcja penetrująca + retencja) nie przekroczyła 80 µg/cm² (1,58% dawki) dla czystej substancji i została dodatkowo obniżona do 43,1 µg/cm² (0,9% dawki) w obecności substancji pomocniczych tabletki (mimo że zwiększały one rozpuszczalność leku o ok. 30%). W badaniu klinicznym, podanie pojedynczej dawki dopochwowo skutkowało minimalną ekspozycją ogólnoustrojową, niezależnie od zastosowanej dawki (C_{max} w zakresie 0,084–0,127 ng/mL), podczas gdy średnie AUC(0-t) nie przekroczyło 1,560 h·ng/mL (T3, 100 mg) wobec 824,147 h·ng/mL po podaniu doustnym (100 mg) - różnica ponad 500-krotna. Produkt był dobrze tolerowany, bez działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

Uzyskana zgodność kierunku i skali wyników obu metod - niska penetracja tkankowa w teście IVPT ex vivo oraz odpowiednio niska ekspozycja ogólnoustrojowa w badaniu PK in vivo, potwierdza wartość predykcijną testu przenikania z wykorzystaniem wyciętego ludzkiego nabłonka pochwy jako narzędzia przedklinicznego do oceny biodostępności i bezpieczeństwa nowych formułacji dopochwowych.

Piśmiennictwo

- [1] E. Sanchez Armengol et al. J. Pharm. Pharmacol., vol. 77(9): 1149–1165, 2025. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaf045>
- [2] C.K. Mauck et al. J. Antimicrob. Chemother., vol. 78(1): 257–262, 2023. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac386>
- [3] M. Pandey et al. Polymers, vol. 13(1): 26, 2020. <https://doi.org/10.3390/polym13010026>

Projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020, Projekt pt. "Opracowanie innowacyjnego leku do terapii zakażeń pochwy", nr POIR.01.01.01-00-0294/17"



Rzeczpospolita
Polska



Unia Europejska
Europejski Fundusz
Rozwoju Regionalnego



Ocena kinetyki gojenia ran nekrotycznych i modulacji odpowiedzi immunologicznej po aplikacji fitochemicznego systemu terapeutycznego opartego na półstałym nośniku

Dawid Bursy¹, Paweł Biernat¹, Dominik Marciniak¹, Radosław Balwierz²

¹Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

²Instytut Chemii, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 48, 45-052 Opole

Słowa kluczowe: berberyna, kurkumina, rany przewlekłe, nośnik wielofunkcyjny

Wstęp:

Rany przewlekłe stanowią istotne obciążenie kliniczne, a ich leczenie jest utrudnione przez obecność martwicy i biofilmu bakteryjnego. Tradycyjne terapie antybiotykowe stają się coraz mniej skuteczne ze względu na narastającą oporność drobnoustrojów (AMR). Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności maści MTC-U1, opartej na opatentowanym wielofunkcyjnym nośniku (Multifunctional Transdermal Carrier – MTC) zawierającym ekstrakt z *Curcuma longa* (3% w/w) oraz chlorowoderek berberyny (1,6% w/w), w przyspieszaniu gojenia zakażonych ran martwiczych w modelu świńskim.

Materiały i Metody

Badanie przeprowadzono na grupie 14 tuczników rasy polska biała zwisłoucha z ranami ogonów 4. stopnia (martwica, wysięk ropny). Zwierzęta zrandomizowano do dwóch grup (n=7): leczonej maścią MTC-U1 oraz kontrolnej stosującej oksytetracyklinę w sprayu (3,84%). Preparaty aplikowano dwa razy dziennie przez 21 dni. Postęp gojenia oceniano przy użyciu zmodyfikowanej skali Wilsona (0–35 pkt). Monitorowano czas od sekwestracji martwicy do pełnego wytworzenia zastrupu, parametry hematologiczne (neutrofile, haptoglobina), zmiany temperatury lokalnej (termografia) oraz tolerancję miejscową zgodnie z normą ISO 10993-10.

Wyniki i wnioski

Zastosowanie preparatu MTC-U1 doprowadziło do istotnego skrócenia czasu gojenia o 3,86 dnia (29%) w porównaniu do grupy kontrolnej ($9,57 \pm 2,64$ vs. $13,43 \pm 2,88$ dnia; $p = 0,023$). Już w 2. dobie po sekwestracji martwicy odnotowano znaczące obniżenie temperatury lokalnej w grupie badanej ($37,2^\circ\text{C}$ vs $39,9^\circ\text{C}$; $p < 0,05$), co świadczy o szybkim wygaszaniu stanu zapalnego. Analiza hematologiczna potwierdziła ustąpienie leukocytozy i normalizację liczby neutrofilów w grupie MTC-U1 (z $14,54$ do $8,79 \times 10^9/\text{L}$; $p < 0,05$) przy jednoczesnym istotnie niższym stężeniu haptoglobiny ($0,74$ vs $1,86$ mg/mL; $p < 0,05$). Maść MTC-U1 promowała gojenie w środowisku wilgotnym bez pęknięcia zastrupów. Nie stwierdzono reakcji drażniących (indeks drażnienia $< 0,5$). Podsumowując, system MTC-U1 skutecznie dostarcza fitochemiczne substancje czynne do łoża rany, stanowiąc obiecującą, oszczędzającą antybiotyki alternatywę w terapii ran trudnogojących.

Piśmiennictwo:

1. P. Biernat et al. *Front. Pharmacol.*, vol. 17: 1798208, 2026. DOI 10.3389/fphar.2026.1798208
2. A.C. Williams and B.W. Barry. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 56: 603-618, 2004. DOI 10.1016/j.addr.2003.10.025
3. S. Li et al. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 11: 1189010, 2023. DOI 10.3389/FBIOE.2023.1189010
4. G.D. Winter. *Nature*, vol. 193: 293-294, 1962. DOI 10.1038/193293A0

Wpływ architektury sieci polimerowej kształtowanej PEGDMA na właściwości powierzchniowe, osmotyczne i refrakcyjne termowrażliwych układów NVCL

Agnieszka Gola*, Witold Musiał

*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny,
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska*

Słowa kluczowe: N-winylokaprolaktam (NVCL); PEGDMA; termowrażliwe polimery; właściwości fizykochemiczne

Wstęp

Właściwości fizykochemiczne termowrażliwych układów polimerowych odgrywają kluczową rolę w projektowaniu materiałów przeznaczonych do zastosowań biomedycznych i farmaceutycznych [1,3]. Parametry takie jak napięcie powierzchniowe, osmolalność oraz współczynnik refrakcji dostarczają informacji o oddziaływaniach polimer-rozpuszczalnik, stopniu uwodnienia oraz organizacji sieci polimerowej w środowisku wodnym, a także w pobliżu temperatury przejścia fazowego. Szczególne znaczenie mają układy oparte na N-winylokaprolaktamie (NVCL), których właściwości mogą być modyfikowane poprzez zmianę architektury sieci polimerowej [2]. Celem pracy była ocena wpływu architektury sieci polimerowej, kształtowanej przez zastosowanie PEGDMA o zróżnicowanej masie cząsteczkowej, na wybrane właściwości fizykochemiczne badanych układów.

Materiały i Metody

Badania przeprowadzono dla serii termowrażliwych układów polimerowych opartych na N-winylokaprolaktamie (NVCL), różniących się architekturą sieci uzyskaną poprzez zastosowanie dimetakrylanu poli(glikolu etylenowego) (PEGDMA) o masach cząsteczkowych 750, 2000, 6000, 10000 oraz 20000 Da. Właściwości fizykochemiczne oceniono na podstawie pomiarów napięcia powierzchniowego, osmolalności oraz współczynnika refrakcji w zakresie temperatur obejmującym przejście fazowe układów termowrażliwych. Analizę wyników przeprowadzono w celu określenia zależności pomiędzy architekturą sieci polimerowej a zachowaniem badanych układów w środowisku wodnym.

Wyniki i wnioski

Wstępne wyniki pomiarów napięcia powierzchniowego wykazały systematyczny spadek jego wartości wraz ze wzrostem temperatury dla wszystkich badanych układów, szczególnie w zakresie obejmującym temperaturę przejścia fazowego. Zaobserwowano również zróżnicowanie przebiegu zmian pomiędzy materiałami o odmiennej architekturze sieci polimerowej, przy czym największą zmianę wartości napięcia powierzchniowego odnotowano dla układu usieciowanego PEGDMA o najniższej masie cząsteczkowej.

Analiza wyników osmolalności oraz współczynnika refrakcji zostanie wykorzystana do uzupełnienia charakterystyki fizykochemicznej i kompleksowej oceny zmian zachodzących w badanych układach w pobliżu temperatury przejścia fazowego. Uzyskane wyniki wskazują, że architektura sieci polimerowej wpływa na właściwości międzyfazowe termowrażliwych układów opartych na NVCL, co ma istotne znaczenie dla ich potencjalnych zastosowań w systemach dostarczania substancji aktywnych.

Piśmiennictwo:

- [1] A. S. Hoffman. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64: 18–23, 2012. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.010
- [2] L. Marsili, M. Dal Bo, G. Eisele et al. *Polymers*, 13: 2639, 2021. DOI: 10.3390/polym13162639
- [3] N. Vanparijs, L. Nuhn, B. G. De Geest. *Chem. Soc. Rev.*, 46: 1193–1239, 2017. DOI: 10.1039/C6CS00748A

Ocena biodostępności względnej tikagreloru z kapsułek twardych i tabletek powlekanych u zdrowych ochotników

Michał Kaza¹, Agnieszka Gierczak-Pachulska¹, Katarzyna Jarus-Dziedzic², Olga Czerepow-Bielik¹,
Agnieszka Segiet-Święcicka³, Grzegorz Huszcza¹, Michał Hulak¹, Daniel Rabczenko³,
Piotr J. Rudzki¹

¹ Centrum Badawczo-Rozwojowe, Celon Pharma S.A., ul. Marymoncka 15, 05-152 Kąźń Nowy

² BioResearch Group, Clinical Site, ul. Mokra 7, Kajetany, 05-830 Nadarzyn

³ CleanDataLabs, ul. Wilcza 33/15, 00-544 Warszawa

Słowa kluczowe: farmakokinetyka; równoważność biologiczna; lek przeciwzakrzepowy; inhibitor receptora P2Y₁₂

Wstęp

Tikagrelor hamuje agregację płytek krwi poprzez odwracalne wiązanie się z receptorem P2Y₁₂. Tikagrelor jest stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) lub z zawałem mięśnia sercowego (MI) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Farmakokinetyka tikagreloru jest liniowa, w przybliżeniu proporcjonalna do dawki, a jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi 36% [1]. Wchłanianie tikagreloru jest porównywalne po podaniu doustnym całej lub pokruszonej tabletki [2]. Zastąpienie tabletek kapsułkami twardymi może być korzystne dla pacjentów mających problemy z połykaniem. Celem badania była ocena względnej biodostępności tikagreloru z kapsułek twardych (Tikozek, produkt badany) w porównaniu z tabletkami powlekаныmi (Brilique®, produkt referencyjny) po jednorazowym podaniu doustnym zdrowym ochotnikom [3,4].

Materialy i Metody

Randomizowane, dwuokresowe, krzyżowe, otwarte badanie z zaślepieniem laboratoryjnym z udziałem zdrowych kobiet i mężczyzn przeprowadzono w Polsce [5]. Stężenie tikagreloru w osoczu ludzkim oznaczono za pomocą zwalidowanej metody LC-MS/MS. Obie postacie farmaceutyczne uznane będą za równoważne biologicznie, gdy 90% przedziały ufności (CI) logarytmicznie przekształconych ilorazów średnich geometrycznych (kapsułki twarde w stosunku do tabletek powlekanych) dla AUC_(0-t) oraz C_{max} będą mieściły się w przedziale 80,00-125,00% [3,4]. W trakcie badania rejestrowano zdarzenia niepożądane, wartości parametrów laboratoryjnych oraz parametry życiowe.

Wyniki i wnioski

Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą jest to pierwsze badanie dotyczące farmakokinetyki po podaniu tikagreloru w postaci kapsułek. Spośród 40 zrekrutowanych ochotników 37 ukończyło badanie. Kryteria akceptacji dla pierwszorzędných parametrów farmakokinetycznych zostały spełnione [3,4]. Zawartość kapsułki można łatwo podać po otwarciu otoczki (bez konieczności rozniciania tabletki), co stanowi istotną zaletę dla pacjentów mających trudności z połykaniem.

Parametry farmakokinetyczne tikagreloru po podaniu pojedynczej dawki 90 mg na czczo (n = 37)

Parametr	Produkt badany (średnia ± SD)	Produkt referencyjny (średnia ± SD)	Stosunek średnich geometrycznych T/R (90% CI)
C _{max} [ng/mL]	592,9 ± 274,6	630,4 ± 250,7	92,43% (84,11-101,58%)
AUC _(0-t) [ng/mL×h]	3281 ± 1368	3240 ± 1247	100,51% (95,00-106,34%)

CI – przedział ufności; SD – odchylenie standardowe; T – produkt badany; R – produkt referencyjny;

Tikagrelor podawany w obu postaciach farmaceutycznych był dobrze tolerowany. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki badania klinicznego wskazują, że kapsułki twarde (Tikozek) są równoważne biologicznie w stosunku do tabletek powlekanych (Brilique®).

Autorzy wyrażają wdzięczność ochotnikom za udział w badaniu, a także współbadaczom, personelowi przeprowadzającemu procedury kliniczne, monitorowanie jakości oraz bioanalizę. Badanie zostało sfinansowane przez firmę Celon Pharma S.A. przy wsparciu finansowym Agencji Badań Medycznych w ramach projektu CardioCAPS (grant nr 2022/ABM/04/000001).

Piśmiennictwo:

- [1] R. Teng, J. Maya. *J Drug Assess.* 2014; 3: 43-50. doi: 10.3109/21556660.2014.946604
- [2] R. Teng et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53: 182-189. doi: 10.5414/CP202202
- [3] European Medicines Agency. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. London: 2010.
- [4] European Medicines Agency. EMA/CHMP/177281/2016/Corr. 2016.
- [5] M. Kaza et al. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2025, 82: 37–48. doi: 10.32383/appdr/205967

Właściwości aplikacyjne skrobi modyfikowanej chemicznie i fizycznie w formie tabletek oraz hydrożeli w badaniach uwalniania *in vitro*

Justyna Kobryń¹, Tomasz Zięba², Witold Musiał¹

¹ *Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław*

² *Katedra Technologii Żywności i Przechowalnictwa, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Chelmońskiego 37, 51-630 Wrocław*

Słowa kluczowe: skrobia ziemniaczana, modyfikacja, uwalnianie

Wstęp

W przemyśle farmaceutycznym skrobia jest powszechnie wykorzystywana jako substancja pomocnicza w technologii postaci leku. W produkcji tabletek pełni funkcję wypełniacza, substancji wiążącej, środka rozsadzającego lub składnika otoczki [1]. Z kolei w zawiesinach i hydrożelach znajduje zastosowanie jako stabilizator oraz środek zagęszczający [2]. Ponadto skrobia modyfikowana może być używana jako komponent matrycy odpowiedzialnej za kontrolowane uwalnianie substancji aktywnej [3].

Celem badań było ustalenie wpływu fizycznych i chemicznych modyfikacji skrobi ziemniaczanej jak również formy formulacji na uwalnianie kwasu chlorogenowego z ekstraktu aronii.

Materialy i Metody

Natywna skrobia ziemniaczana (NSZ) została zmodyfikowana na trzy sposoby: fizycznie metodą hydrotermiczną (HT) w temperaturze niższej od temperatury przejścia fazowego, chemicznie za pomocą aminacji (AM) oraz karboksylacji (K) kwasem cytrynowym w temperaturze 100 °C. Etanolowy ekstrakt aronii został wprowadzony na powierzchnię skrobi a następnie odparowany pod próżnią. Wysuszone preparaty zmielono i sporządzono z nich tabletki jak również wprowadzono do hydrożelu z 1,5% Carbopolu® 980 NF. Uwalniano kwas chlorogenowy (CHA) z tabletek oraz z hydrożeli do buforu fosforanowego o pH 6,8 przez półprzepuszczalną błonę. Kinetykę uwalniania przez 3 godziny oceniano w oparciu o modele kinetyki zerowego, pierwszego i drugiego rzędu oraz modele Higuchiego, Korsmeyera-Peppasa i Weibulla. Badano lepkość oraz pH zawiesin skrobiowych oraz hydrożeli. Dokonano obserwacji struktury powstałych skrobi za pomocą mikroskopu elektronowego SEM.

Wyniki i wnioski

Po 3 godzinach uwalniania uwolniło się maksymalnie 92,26% CHA z niemodyfikowanej skrobi (NSZ) jako referencja. Najmniejsza ilość CHA uwolniła się ze skrobi karboksylowanej (76,30%), a największa z aminowanej (90,66%). Obecność hydrożelu stworzyło dominującą barierę dla CHA, którą najbardziej przekroczyła karboksylowana skrobia. Skrobia karboksylowana wykazywała kwaśne pH=4,7, natomiast aminacja skrobi nieznacznie obniżyła wartość pH skrobi natywnej z 7,44 do 6,94. Modyfikacja hydrotermiczna doprowadziła do zwiększenia pH do wartości 7,83. Karboksylowana skrobia charakteryzowała się również największą lepkością (7,58 cP). Obecność hydrożelu miała znaczący wpływ na zwiększenie lepkości skrobi aminowanej. Modyfikacja hydrotermiczna w najmniejszym stopniu spowodowała wzrost lepkości zawiesiny skrobi.

Karboksylacja skrobi miała największy wpływ na jej właściwości aplikacyjne. W wyniku tego procesu powstały wiązania karboksylowe na powierzchni skrobi jak również wiązania krzyżowe wewnątrz cząsteczki. Skrobie usieciowane często charakteryzują się mniejszą rozpuszczalnością, przy jednoczesnej poprawie właściwości adhezyjnych [4]. Właściwości te potwierdziły również zdjęcia mikroskopowe ukazując zagregowane cząsteczki skrobi karboksylowanej.

Piśmiennictwo:

- [1] M. M. Zgoda i in. *Zakład Technologii Postaci Leku*, s.4-9, 2009
- [2] N.K. Sarathchandraprakash et al. *Asian Journal of Experimental Chemistry*, vol. 8: 30-45, 2013.
- [3] A. Golachowski et al. *Foods*, vol. 9: 1311, 2020. DOI: 10.3390/foods9091311
- [4] B. J. Hazarika et al. *Carbohydrate Polymers*, vol. 140: 269-278, 2016. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.12.055.

Ocena właściwości antyoksydacyjnych oraz stabilności termicznej preparatów zawierających monakolinę K z wykorzystaniem spektrofotometrii UV-Vis, kolorymetrii CIE Lab* i analizy termogravimetrycznej

Anita Stanjek-Cichoracka¹, Klaudia Stoczer¹, Arkadiusz Sokal¹, Paweł Ramos¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8b, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: monakolina K; spektrofotometria UV-Vis; CIE Lab*; analiza termogravimetryczna

Wstęp

W chorobach sercowo-naczyniowych, u podłoża których leżą przewlekły stan zapalny i zaburzenia gospodarki lipidowej, obserwuje się nasiloną produkcję reaktywnych form tlenu sprzyjającą progresji zmian miażdżycowych. Nadmiar wolnych rodników nasila proces zapalny, promuje utlenianie frakcji LDL i uszkodzenie śródbłonna. Związki o właściwościach antyoksydacyjnych mogą ograniczać te procesy poprzez neutralizację reaktywnych form tlenu oraz pośrednie hamowanie kaskady reakcji prozapalnych. Celem pracy była ocena właściwości antyoksydacyjnych oraz wybranych parametrów fizykochemicznych preparatów farmaceutycznych zawierających monakolinę K, stosowanych wspomagająco w leczeniu hipercholesterolemii, z wykorzystaniem spektrofotometrii UV-Vis, kolorymetrii CIE Lab* oraz analizy termogravimetrycznej.

Materialy i Metody

Badano dwa preparaty farmaceutyczne: preparat A zawierający monakolinę K oraz preparat B zawierający monakolinę K i rutozyd. Aktywność antyoksydacyjną oceniano z użyciem etanolowego roztworu stabilnego wolnego rodnika DPPH (2,2-difenylo-1-pikrylohydrazyl) jako układu modelowego, rejestrując widma UV-Vis na spektrofotometrze Thermo GENESYS 10S oraz kinetykę zmian absorbancji po 5, 10, 15, 20, 25 i 30 minutach inkubacji. Kolorymetryczną ocenę barwy roztworu DPPH oraz mieszanin DPPH z preparatami A i B wykonano w przestrzeni CIE Lab* z użyciem kolorymetru NH310, wyznaczając współrzędne L*, a*, b* oraz parametr ΔE^* po 30 minutach oddziaływania. Właściwości fizykochemiczne i stabilność termiczną badanych preparatów scharakteryzowano za pomocą analizy termogravimetrycznej (TG/DTG/D²TG) oraz różnicowej analizy termicznej (c-DTA) przy użyciu termowagi TG 209 F3 Tarsus w zakresie 35–600°C, z szybkością ogrzewania 10 K/min w atmosferze azotu.

Wyniki i wnioski

Badania wykazały, że oba preparaty farmaceutyczne zawierające monakolinę K wykazują wyraźną aktywność antyoksydacyjną, co potwierdził istotny spadek absorbancji roztworu DPPH oraz wzrost procentu inhibicji wolnych rodników w czasie inkubacji. Najwyższe wartości inhibicji DPPH oraz najszybszą dynamikę zmian absorbancji obserwowano dla preparatu B (monakolina K z rutozydem), co wskazuje na silniejsze i bardziej efektywne działanie przeciwutleniające formułacji wzbogaconej o składnik flawonoidowy. Analiza barwy w układzie CIE Lab* ujawniła większe zmiany współrzędnych L*, a*, b* oraz wyższe wartości parametru ΔE^* dla mieszaniny DPPH z preparatem B niż z preparatem A, co koreluje z lepszymi wynikami spektrofotometrycznymi i potwierdza wyższy potencjał antyoksydacyjny tego preparatu. Uzupełniająca analiza termogravimetryczna i różnicowa analiza termiczna wykazały różnice w profilu rozkładu termicznego oraz stabilności preparatów A i B, odzwierciedlające ich odmienny skład, co ma znaczenie dla oceny właściwości fizykochemicznych i dalszego projektowania stabilnych formułacji zawierających monakolinę K.

Piśmiennictwo

- [1] Q. Yan et al. J Transl Med, vol. 21: 519, 2023. DOI: 10.1186/s12967-023-04361-7.
- [2] E.-T. Nițu et al. Life, vol. 15: 1185, 2025. DOI: 10.3390/life15081185.
- [3] A.F.G. Cicero et al. Curr Atheroscler Rep, vol. 23: 57, 2021. DOI: 10.1007/s11883-021-00955-y.
- [4] A. Da Porto et al. Nutrients, vol. 15: 1887, 2023. DOI: 10.3390/nu15081887.
- [5] M. Monu et al. Pharmacol Res Mod Chin Med, vol. 5: 100187, 2022. DOI: 10.1016/j.prmcm.2022.100187.

Zaburzenia metaboliczne a transport leków – model wiązania gliklazu z glikowaną albuminą surowicy ludzkiej z udziałem nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych

Agnieszka Szkudlarek¹, Karolina Pilich²

¹ Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej, Wydział Nauk
Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Słowa kluczowe: gliklazu, albumina glikowana, kwasy tłuszczowe, wiązanie lek–białko

Wstęp

Hiperglikemia i zaburzenia gospodarki lipidowej często współwystępują w przebiegu chorób metabolicznych, prowadząc odpowiednio do glikacji albuminy surowicy ludzkiej (HSA) oraz zmian stopnia jej wysycenia kwasami tłuszczowymi (KT). Oba procesy wiążą się ze zmianami konformacji HSA i dostępności miejsc wiążących substancje endo- i egzogenne, wpływając tym samym na jej właściwości transportowe. Zjawisko to ma szczególne znaczenie dla gliklazu (GLZ), leku stosowanego w terapii cukrzycy typu 2, którego dystrybucja w organizmie w znacznym stopniu zależy od wiązania z białkami osocza. Celem badań była ocena oddziaływania GLZ z glikowaną HSA (gHSA) w warunkach zróżnicowanego udziału nasyconych i nienasyconych KT w modelu *in vitro*.

Materiały i Metody

Albuminę glikowaną – odtłuszczoną (gHSA), zawierającą fizjologiczną mieszaninę KT – kwasów oleinowego, palmitynowego, stearynowego, mirystynowego i linolowego (gHSA_{fizjo}) – oraz 4- i 8-krotnie zwiększone stężenie nasyconych (gHSA_{4NS}, gHSA_{8NS}) i nienasyconych KT (gHSA_{4NNS}, gHSA_{8NNS}) względem mieszaniny fizjologicznej przygotowano zgodnie z wcześniej opisaną procedurą [1]. Widma fluorescencyjne albuminy, bez i w obecności wzrastającego stężenia GLZ, rejestrowano dla λ_{ex} 275 nm i λ_{ex} 295 nm z użyciem spektrofлуorymetru JASCO FP-6500. Na podstawie uzyskanych danych wyznaczono stałe Sterna–Volmera (K_{SV}), stałe asocjacji (K_a), średnią liczbę cząsteczek GLZ przypadających na jedną cząsteczkę albuminy (n) oraz współczynniki interakcji Hilla (n_H).

Wyniki i wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono: i) stopniowe zmniejszenie intensywności fluorescencji zarówno albuminy odtłuszczonej (gHSA), jak i albuminy zawierającej KT (gHSA_{fizjo}, gHSA_{4NS}, gHSA_{8NS}, gHSA_{4NNS}, gHSA_{8NNS}) wraz ze wzrostem stężenia GLZ, co wskazuje na oddziaływanie leku z fluoroforami makrocząsteczki; ii) zmiany fluorescencji rejestrowane dla λ_{ex} 275 nm i λ_{ex} 295 nm wskazywały, że w oddziaływaniu lek–albumina uczestniczyły reszta tryptofanowa (Trp-214), zlokalizowana w subdomenie IIA, oraz reszty tyrozylowe (Tyr) rozmieszczone w subdomenach IB, IIA, IIB i IIIA; iii) efektywność wygaszania fluorescencji zależała od składu mieszaniny KT oraz długości fali wzbudzenia; dla λ_{ex} 295 nm wartość stałej Sterna–Volmera K_{SV} zmniejszyła się z $(2.63 \pm 0.01) \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dla układu GLZ–gHSA do $(0.36 \pm 0.01) \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ dla GLZ–gHSA_{fizjo}; ponadto dla gHSA_{8NS} stwierdzono wyraźnie mniejszą efektywność wygaszania niż dla gHSA_{8NNS}; iv) wartości stałych asocjacji K_a , najwyższa dla kompleksu GLZ–gHSA – $(3.47 \pm 0.03) \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ – i najniższa dla GLZ–gHSA_{8NS} – $(0.34 \pm 0.01) \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ – potwierdziły osłabienie trwałości kompleksu lek–albumina w warunkach zwiększonej zawartości KT, szczególnie nasyconych; v) wartości parametru n zbliżone do jedności wskazywały na wiązanie jednej cząsteczki GLZ przez jedną cząsteczkę albuminy w ramach zastosowanego modelu; vi) analiza Hilla wykazała dodatnią kooperatywność w większości badanych układów, interpretowaną jako wzrost powinowactwa GLZ podczas kolejnych etapów wiązania z albuminą.

Uzyskane wyniki wskazują, że GLZ tworzy najtrwalszy kompleks z gHSA. Obecność KT, zwłaszcza nasyconych, osłabia wiązanie leku z albuminą i zmniejsza trwałość powstałego kompleksu. Najsilniejszy efekt obserwowano dla gHSA_{8NS}, dla której uzyskano najniższe wartości K_{SV} i K_a . Zmniejszenie powinowactwa GLZ do albuminy może zwiększać udział jego frakcji niezwiązanej i potencjalnie wpływać na farmakokinetykę leku u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Wyniki uzasadniają dalsze badania nad znaczeniem składu diety i indywidualizacji dawkowania GLZ u pacjentów z cukrzycą współistniejącą z otyłością lub dyslipidemią.

Piśmiennictwo:

[1] A. Szkudlarek et al. *Molecules*, 27(2): 401, 2022. DOI: 10.3390/molecules27020401

Praca zrealizowana ze środków finansowych umowy: BNW-1-067/K/5/F, BNW-1-009/K/4/F, BNW-1-023/K/6/F

Sesja Tematyczna 7

Żywność i żywienie w ochronie zdrowia

Zawartość mono- i disacharydów w winach o obniżonej zawartości alkoholu lub bez alkoholu dostępnych na rynku w Polsce

Gabriela Majewska, Dorota Skrajnowska, Barbara Bobrowska-Korczak

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny ul. Banacha 1, 02-091 Warszawa

Słowa kluczowe: węglowodany, wina bezalkoholowe, choroby cywilizacyjne

Na przestrzeni ostatnich lat wykazano wyraźny wzrost spożycia wina o obniżonej zawartości alkoholu lub bez alkoholu. W związku z powyższym istotne stało się prowadzenie badań dotyczących oceny jakości w/w produktów.

Celem niniejszej pracy było oznaczenie zawartości mono- i disacharydów w winach o obniżonej zawartości alkoholu lub bez alkoholu dostępnych na rynku w Polsce oraz porównanie oznaczonej zawartości względem wartości deklarowanej przez producenta na etykiecie produktu.

Analizie poddano 30 win, zakupionych w sklepach na terenie Warszawy w okresie od stycznia do marca 2026 roku. Do oznaczenia zawartości cukrów wykorzystano metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją refraktometryczną.

Na podstawie przeprowadzonych wyników badań można stwierdzić, iż w winach bezalkoholowych obecne są przede wszystkim glukoza i fruktoza. Zawartość sacharozy stwierdzono tylko w 2 z 30 badanych próbek. Oznaczona zawartość cukrów mieściła się w zakresie odpowiednio dla fruktozy 0,97 - 7,12 g/100 ml, dla glukozy 1,05 - 7,15 g/100 ml i dla sacharozy 5,43 - 9,05 g/100 ml. Zawartość cukrów mieściła się łącznie w zakresie od 2,02 g/100 ml do 14,27 g/100 ml (średnia wartość $5,51 \pm 2,7$ g/100 ml). Wszyscy producenci umieścili na etykietach produktów informację o zawartości cukrów. Zawartość cukrów w badanych winach o obniżonej zawartości alkoholu lub bez alkoholu pozostawała w zakresie od 80,64 do 119,70 % w stosunku do wartości deklarowanej przez producenta na etykietach.

Uzyskane wyniki wskazują, że spożycie win bezalkoholowych może stanowić istotne źródło cukrów prostych w diecie człowieka, przyczyniając się do wzrostu ryzyka wystąpienia chorób cywilizacyjnych.

Synergistyczny wpływ magnololu i honokiolu na żywotność komórek czerniaka

Magdalena Kimsa-Dudek¹, Sławomir Dudek², Ilona Kaczmarczyk-Żebrowska²

¹ Zakład Nutrigenomiki i Bromatologii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: magnolol, honokiol, czerniak złośliwy, proliferacja

Wstęp

Czerniak jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów skóry, charakteryzującym się wysoką zdolnością do proliferacji i tworzenia przerzutów. Ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych terapii, rośnie zainteresowanie naturalnymi związkami o potencjale przeciwnowotworowym [1, 2]. Magnolol i honokiol, lignany wyizolowane z *Magnolia officinalis*, wykazują właściwości cytotoksyczne, przeciwzapalne oraz proapoptotyczne wobec różnych typów komórek nowotworowych. W ostatnich latach zwraca się uwagę na możliwość synergistycznego działania tych związków, co może zwiększać ich skuteczność biologiczną [3, 4]. Dlatego celem pracy była ocena potencjalnego działania synergistycznego magnololu i honokiolu na żywotność komórek czerniaka.

Materialy i Metody

Do badań wykorzystano dwie ludzkie linie komórek czerniaka: C32 (*amelanotic melanoma*, CRL-1585TM, ATCC) oraz COLO 829 (*melanoma*, CRL-1974TM, ATCC). Hodowle komórek prowadzono w pożywce DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) suplementowanej 10% FBS oraz antybiotykami w atmosferze 5% CO₂ i w 37°C. Magnolol i honokiol rozpuszczono w DMSO, a stężenie DMSO w hodowli nie przekraczało 1% we wszystkich warunkach eksperymentalnych. Komórki wysiewano do płytek 96-dółkowych w gęstości 1x10⁴/dółek, a następnie po 24 godzinach traktowano magnololem (M) i honokiolem (H) w zakresie stężeń 0,1 µg/ml – 500 µg/ml oraz ich kombinacjami w zakresie stężeń 0,1 µg/ml – 100 µg/ml M + 10 µg/ml lub 20 µg/ml H. Po 24 godzinach oceniano żywotność komórek za pomocą testu MTT, opartego na redukcji soli tetrazoliowej do formazanu przez aktywne metabolicznie komórki. Potencjalne działanie synergistyczne oceniono obliczając wartość współczynnika CDI (*Coefficient of Drug Interaction*).

Wyniki i wnioski

Badane związki, magnolol i honokiol, wykazywały działanie cytotoksyczne w sposób zależny od stężenia, prowadząc do stopniowego obniżenia żywotności komórek czerniaka wraz ze wzrostem ich koncentracji. Wartości IC₅₀ dla magnololu wynosiły 1008,6 µg/ml dla komórek linii C32 oraz 775,7 µg/ml dla komórek linii COLO 829, natomiast dla honokiolu odpowiednio 20,4 µg/ml oraz 19,1 µg/ml. Potwierdzono ponadto synergistyczne działanie magnololu w połączeniu z honokiolem w stężeniu 20 µg/ml, co przejawiało się większym obniżeniem żywotności komórek czerniaka niż w przypadku zastosowania samego magnololu. Efekt ten został potwierdzony wartościami współczynnika CDI, który dla komórek linii C32 wynosił 0,011±0,002, natomiast dla komórek linii COLO 829 – 0,017±0,003. Uzyskane wyniki wskazują, że połączenie magnololu i honokiolu wywołuje silniejszy efekt cytotoksyczny wobec komórek czerniaka, co może stanowić podstawę do dalszych badań nad wykorzystaniem lignanów w terapii wspomagającej leczenie czerniaka.

Piśmiennictwo:

- [1] MD. Hoang et al. *Am J Clin Dermatol.*, 2026. doi: 10.1007/s40257-026-01031-4.
- [2] S. Atalay Ekiner et al. *Redox Biol.*, 88: 103913, 2025. doi: 10.1016/j.redox.2025.103913.
- [3] YC. Cheng et al. *Oncotarget.*, 7: 29116-30, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.8674.
- [4] Q. Gao et al. *Adv Sci (Weinh.)*, 12: 2417022, 2025. doi: 10.1002/advs.202417022

Badania zrealizowano ze środków projektu nr BNW-1-087/N/5/I przyznanego przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Wpływ stałego pola magnetycznego na antyoksydacyjne właściwości kwasu punikowego pozyskiwanego z granatu

Agata Krawczyk¹, Agnieszka Synowiec-Wojtarowicz¹, Agnieszka Kosowska²,
Magdalena Kimsa-Dudek¹

¹ Zakład Nutrigenomiki i Bromatologii Katedry Biologii Molekularnej,
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

² Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Medyków 18, 40-752 Katowice

Słowa kluczowe: keratynocyty, kwas punikowy, stałe pole magnetyczne, właściwości antyoksydacyjne

Wstęp

Pole magnetyczne jest coraz częściej wykorzystywane w różnych dziedzinach medycyny. Jednak niewiele wiadomo na temat zastosowania stałego pola magnetycznego w kosmetologii i dermatologii. Mechanizm jego terapeutycznego oddziaływania nie jest dokładnie opisany. Postawiono hipotezę, że ten rodzaj pola magnetycznego może modyfikować właściwości związków aktywnych biologicznie w produktach do pielęgnacji skóry [1,2]. Spośród wszystkich składników, te o właściwościach antyoksydacyjnych są najbardziej pożądane przez konsumentów. Ich naturalnym źródłem występowania może być owoc granatu [3,4]. Celem badania była ocena właściwości antyoksydacyjnych kwasu punikowego, pozyskiwanego z oleju z nasion granatu, jak również ocena ich zmian pod wpływem ekspozycji na stałe pole magnetyczne.

Materialy i Metody

Model badawczy stanowiły ludzkie keratynocyty (linia komórkowa NHEK, Lonza) traktowane czynnikiem stresogennym – nadtlaniem wodoru, jak również kwasem punikowym oraz jednocześnie ekspozowane na działanie stałego pola magnetycznego o umiarkowanej indukcji 0,7 T. Zastosowane stężenie kwasu punikowego zostało wybrane na podstawie testu MTT. W badanych komórkach oceniono ekspresję genów antyoksydacyjnych (*SOD1*, *SOD2*, *CAT*, *GPX*, *GSR*) metodą RT-qPCR oraz aktywność enzymów antyoksydacyjnych (SOD, CAT, GPX) metodami spektrofotometrycznymi. Określone zostało również stężenie wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu metodą cytometrii przepływowej. Analiza statystyczna została przeprowadzona w programie STATISTICA 13.3 z zastosowaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA, testu post hoc Tukey'a oraz testu Dunnett'a.

Wyniki i wnioski

W celu wywołania stresu oksydacyjnego zastosowano 500 µmol/l roztwór nadtlenu wodoru, a do oceny właściwości kwasu punikowego wybrano stężenie 1 µg/ml, które nie wykazywało efektu cytotoksycznego wobec badanych komórek. Indukcja stresu oksydacyjnego w keratynocytach została potwierdzona przez zmniejszenie ekspresji genów związanych z systemem obrony antyoksydacyjnej oraz aktywności enzymów antyoksydacyjnych, a także obecność wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu. W hodowlach, w których wywołano stres oksydacyjny, traktowanie kwasem punikowym spowodowało normalizację badanych parametrów w odniesieniu do komórek kontrolnych oraz ich zwiększenie w odniesieniu do komórek poddanych działaniu nadtlaniem wodoru. Dodatkowo, jednoczesna ekspozycja na stałe pole magnetyczne potęgowała działanie kwasu punikowego.

Uzyskane wyniki pokazują, że kwas punikowy wykazuje działanie antyoksydacyjne, a stałe pole magnetyczne potęguje jego właściwości. Wskazuje to na indukowaną magnetycznie reakcję obronną komórek, mającą na celu neutralizację zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu.

Piśmiennictwo:

- [1] C. Feng et al. *Cells* 27(18):5863, 2022. DOI 10.3390/cells11030443.
- [2] V. Zablotskii et al. *Cells* 28;11(1):81, 2022. DOI 10.3390/cells11010081.
- [3] A. Zielińska et al. *Molecules* 27(18):5863, 2022. DOI 10.3390/molecules27185863.
- [4] J. Dimitrijevic T et al. *Pharmaceutics* 16(4):458, 2024. DOI 10.3390/pharmaceutics16040458.

Interakcje urolityn z lekami stosowanymi klinicznie w nowotworach prostaty

Iwona J. Stanisławska¹, Weronika Skowrońska², Anna K. Kiss²

¹ Zakład Toksykologii i Bromtologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Katedra i Zakład Biologii Farmaceutycznej,

Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe: nowotwory prostaty, urolityny, interakcje

Wstęp

Nowotwory prostaty charakteryzują się najwyższą zapadalnością i są drugą, po nowotworach płuc, przyczyną zgonów onkologicznych u mężczyzn w Polsce [1]. Stwierdzono, że pacjenci onkologiczni stanowią grupę stosującą terapie komplementarne, również w formie suplementów diety [2,3]. Elagotanoidy owocu granatu i ich postbiotyczne metabolity, urolityny, wykazują działanie wobec nowotworów prostaty w modelach komórkowych *in vitro* oraz badaniach klinicznych [4,5]. Niestety jest bardzo niewiele informacji dotyczących działania takich preparatów w grupie chorych podlegających aktywnej farmakoterapii nowotworu prostaty [5]. Celem pracy było określenie typu interakcji pomiędzy urolitynami A, B i C oraz lekami stosowanymi w systemowej terapii nowotworów prostaty, bikalutamidem i docetakselem w hormonozależnych i - niezależnych komórkach nowotworowych.

Materialy i Metody

Komórki hormonozależne LNCaP i hormononiezależne DU-145 inkubowano z badanymi związkami przez 24-72 h, po czym określono proliferację komórek na podstawie fluorescencji kompleksów DNA-Hoechst 33258 w lizatach komórkowych. Następnie inkubowano komórki z kombinacjami urolityn (U) i leków (L) z rosnącym udziałem urolityn w proporcjach: 1/3 IC₅₀U/ IC₅₀L, IC₅₀U/ IC₅₀L, IC₅₀U/ 1/3 IC₅₀L. Efekty działania kombinacji oceniono metodą izobologramu wg Tallarida [6].

Wyniki i wnioski

Wyznaczono wartości IC₅₀ (95% CI) działania antyproliferacyjnego po 72 h inkubacji dla komórek LNCaP: 32,29 μM (24.83-42.15), 68,41 μM (38.28-130.3), 83,65 μM (62.83-110.5) oraz 23,2 μM (14.76-35.21) i 2,55 nM (2.373 to 2.746) oraz dla komórek DU-145: 57,63 μM (38.10- 95.07), 32,74 μM (20.26-51.96), 36,25 μM (24.77 - 52.18) oraz 41,19 μM (29.06-57.28) i 5,46 nM (4.304- 6.875) dla odpowiednio urolityny A, B, C oraz bikalutamidu i docetakselu.

Tabela 3 Podsumowanie interakcji bikalutamidu i docetakselu z badanymi urolitynami.

	bikalutamid						docetaksel					
	LNCaP			DU-145			LNCaP			DU-145		
mieszanina	1/3U/ L	U/ L	U/1/3 L	1/3U/ L	U/L	U/1/3 L	1/3U/ L	U/ L	U/1/3 L	1/3U/ L	U/ L	U/1/3 L
urolitynaA	An	S	S	An	An/Ad	Ad	An	An	An	S	Ad	An
urolitynaB	Ad	Ad	Ad	An	Ad	An	An	An	An	S	Ad	An
urolitynaC	Ad	Ad	Ad	An	Ad	Ad/S	An	An	An/Ad	S	Ad	Ad/An

An – antagonizm, Ad – addytywizm, S – synergizm

Działanie mieszanin wykazywało zmienność zależną przede wszystkim od typu molekularnego komórek nowotworu prostaty oraz rodzaju zastosowanego leku. W mniejszym stopniu obserwowano zależność od wzajemnej proporcji urolityn i leku – szczególnie wyraźnie dla kombinacji z docetakselem dla komórek DU-145. Ponadto demonstrują, że te interakcje mogą wiązać się zarówno z poprawą jak i ograniczeniem skuteczności klinicznie stosowanych leków. Uzyskane wyniki z wykorzystaniem modeli komórkowych *in vitro* sugerują, że zagadnienie interakcji leków z urolitynami wymaga dalszych badań. **Badania finansowano z grantu NCN 2017/27/N/NZ7/00459.**

Piśmiennictwo:

- [1] J.A. Didkowska et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2023 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; Warszawa, 2025.
- [2] K.M. Gschwendtner et al. *Der Urologe*, vol: 53(11):1600-9, 2014. DOI:10.1007/s00120-014-3613-2
- [3] H. Boon et al. *Urology*, vol: 62(5):849-53, 2003. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00668-x
- [4] J.P. Piwowarski et al. *Ann N Y Acad Sci*, vol: 1508(1): 54-77, 2022. DOI: 10.1111/nyas.14701
- [5] D. Jarrard D et al. *Prostate*, vol: 81(1):41-9, 2021. DOI: [10.1002/pros.24076](https://doi.org/10.1002/pros.24076)
- [6] R.J.Tallarida. *J Pharmacol Exp Ther*, vol: 319: 1-7, 2006. DOI: 10.1124/jpet.106.104117

Ocena ekspresji genów komórek czerniaka złośliwego (C32) w warunkach ekspozycji na hinokitiol oraz stałe pole magnetyczne

Agnieszka Synowiec-Wojtarowicz, Celina Kruszniewska-Rajs², Agata Krawczyk¹,
Magdalena Kimsa-Dudek¹

¹ Zakład Nutrigenomiki i Bromatologii Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu Śląski
Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

² Zakład Biologii Molekularnej Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, substancje bioaktywne, stałe pole magnetyczne

Wstęp: Nadmierna ekspozycja na słońce i predyspozycje genetyczne mogą być czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego, głównej przyczyny zgonów z powodu nowotworów skóry. Im wcześniej choroba zostanie zdiagnozowana, tym lepsze rokowanie dla pacjentów, ponieważ ten typ nowotworu ma wysoką skłonność do transformacji złośliwej. Ze względu na rosnącą oporność na chemioterapię, jej szkodliwy wpływ na zdrowe tkanki i komórki oraz częste nawroty nowotworów, naukowcy nieustannie poszukują alternatywnych metod walki z rakiem [1,2]. Celem badań była identyfikacja genów, których ekspresja zmienia się w wyniku działania hinokitiolu w stężeniu 40 µM i ekspozycji na stałe pole magnetyczne w hodowlach komórek czerniaka złośliwego (C32).

Materiały i Metody: Badania prowadzono in vitro w oparciu o komercyjnie zakupione linie komórkowe komórek czerniaka złośliwego (C32: ATCC CRL-1585). Hodowle prowadzono w dedykowanych, płynnych pożywkach DMEM wzbogaconych inaktywowaną płodową surowicą bydlęcą oraz antybiotykami. Prowadzono równolegle cztery grupy hodowli: hodowle kontrolne komórek czerniaka (C), hodowle komórek czerniaka poddane działaniu hinokitiolu 40 µM (H), hodowle komórek czerniaka umieszczone w komorach testowych emitujących SMF o indukcji 0,7 T oraz hodowle poddane jednoczesnemu działaniu hinokitiolu i umieszczone w komorach magnetycznych (H+SMF). Do eksperymentu wybrano stężenie hinokitiolu 40 µM, na podstawie testu MTT, które nie było toksyczne dla prawidłowych melanocytów zaś było cytotoksyczne dla komórek czerniaka linii C32 [3]. Analizę transkryptomu przeprowadzono za pomocą mikromacierzy oligonukleotydowych, a następnie walidację uzyskanych wyników dla pięciu genów za pomocą techniki RT-qPCR.

Wyniki i wnioski: W hodowlach czerniaka złośliwego z dodatkiem hinokitiolu stwierdzono 56 istotnie różniących się ekspresją transkryptów ($p < 0,05$, $FC > 1,5$). W komórkach poddanych zarówno działaniu hinokitiolu, jak i stałego pola magnetycznego, wykryto 47 różnicujących transkryptów ($p < 0,05$, $FC > 1,5$). Do walidacji wyników techniką RT-qPCR wybrano 5 genów, dla których określono najwyższą wartość FC ($FC \geq 1,70$): *ARNTL*, *CRYAB*, *MAT2A*, *HSPA8* i *NR1D1*. Analiza uzyskanych wyników RT-qPCR potwierdziła wcześniejsze wyniki uzyskane z wykorzystaniem mikromacierzy oligonukleotydowych. Podsumowując, analiza ekspresji genów wskazuje, że w mechanizm działania przeciwnowotworowego hinokitiolu zaangażowane są geny związane z procesem zegarofagii, o czym świadczy nadmierna ekspresja tych genów w komórkach czerniaka złośliwego.

Piśmiennictwo:

- [1] S. Gupta et al. *Comput Sci*, vol. 3(77): 1-8, 2022. DOI: 10.1007/s42979-021-00964-3
- [2] M. Quin et al. *Free Rad Biol Med*, vol. 194: 163-171, 2023. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.042
- [3] A. Synowiec-Wojtarowicz et al. *Pharmaceuticals*, vol. 17(4): 430, 2024. DOI: 10.3390/ph17040430

Wpływ innowacyjnych formułacji roślinnych na masę ciała i stężenie w surowicy cytokin specyficznych dla adipocytów w modelu doświadczalnym otyłości *in vivo*

Małgorzata M. Brzóska¹, Joanna Rogalska¹, Alicja Roszczenko¹, Małgorzata Gałążyn-Sidorczuk¹, Monika Grabia-Lis², Justyna Moskwa², Anna Puścion-Jakubik², Renata Markiewicz-Żukowska², Sylwia Naliwajko², Katarzyna Socha², Michał Tomczyk³

¹ Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. A. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok

² Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. A. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok ³ Zakład Biologii i Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,
ul. A. Mickiewicza 2A, 15-222 Białystok

Słowa kluczowe: żywność funkcjonalna, otyłość, leptyna, rezystyna

Wstęp

Otyłość i związane z nią zaburzenia metaboliczne stanowią coraz częstszą przyczynę wielu poważnych chorób [1]. W związku z tym poszukuje się skutecznych metod profilaktyki tych stanów, a dużą nadzieję w tym zakresie budzi żywność funkcjonalna. Celem badań była ocena, w modelu otyłości, czy opracowane przez nasz zespół badawczy prototypy innowacyjnych produktów żywnościowych specjalnego przeznaczenia medycznego dla osób z insulinoopornością i zaburzeniami lipidowymi (formułacje roślinne sporządzone na bazie owoców i warzyw oraz wzbogacone w betainę, kwercytnę, rutynę i cynk) [2], mogą zmniejszać przyrost masy ciała i wpływać na stężenie w surowicy cytokin specyficznych dla adipocytów (komórki tłuszczowe), takich jak leptyna i rezystyna. Leptyna (biomarker otyłości) reguluje metabolizm lipidów i glukozy, a jej podwyższony poziom sprzyja insulinooporności, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [3]. Podwyższone stężenie rezystyny w stanie otyłości prowadzi do rozwoju insulinooporności, stanów zapalnych i chorób układu sercowo - naczyniowego, a obniżenie jej stężenia przyczynia się do poprawy wrażliwości na insulinę, obniża ryzyko cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia [4].

Materialy i Metody

Badanie przeprowadzono w modelu otyłości wywołanej u szczurów dietą wysokotłuszczową (dieta D12492), w której 60% kcal pochodziło z tłuszczu. Po 18 tygodniach karmienia 40 samców szczurów rasy Wistar dietą wysokotłuszczową, 30 z tych zwierząt podawano (dożołądkowo, przez sondę) przez 6 tygodni trzy innowacyjne produkty żywnościowe w określonych dawkach (po 10 szczurów na produkt). Pozostałym 10 zwierzętom żywionym dietą wysokotłuszczową (grupa HFD) oraz 10 szczurom z grupy kontrolnej (żywionym paszą standardową) podawano dożołądkowo wodę. Regularnie kontrolowano masę ciała zwierząt, a przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawania opracowanych produktów żywieniowych zmierzono ich długość ciała (w celu wyznaczenia indeksu masy ciała – BMI). Stężenie leptyny i rezystyny w surowicy zwierząt oznaczono zestawami Rat Lep (Leptin) ELISA Kit i Rat RETN (Resistin) ELISA Kit firmy Fine test.

Wyniki i wnioski

W okresie 18-tygodniowego utrzymywania zwierząt na diecie wysokotłuszczowej przyrost ich masy ciała był o 48% wyższy niż u zwierząt z grupy kontrolnej, co skutkowało wzrostem BMI. Podawanie opracowanych produktów żywnościowych szczurom z otyłością hamowało przyrost masy ciała lub nawet prowadziło do jego obniżenia, mimo że zwierzęta nadal były utrzymywane na diecie wysokotłuszczowej. We wszystkich grupach zwierząt, którym przez 6 tygodni podawano innowacyjne produkty odżywcze, wartość BMI była niższa niż w grupie HFD. Stężenie leptyny i rezystyny w surowicy zwierząt, którym podawano każdą z opracowanych formułacji odżywczych, było niższe względem osobników z grupy HFD, co jest bardzo korzystne z punktu widzenia profilaktyki zaburzeń metabolicznych. Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, iż opracowane receptury trzech innowacyjnych produktów spożywczych o specjalnym przeznaczeniu medycznym dla osób z insulinoopornością i zaburzeniami lipidowymi mogą być skuteczne w zapobieganiu rozwojowi otyłości i obniżaniu masy ciała w stanie otyłości oraz łagodzeniu zaburzeń metabolicznych będących jej skutkiem.

Piśmiennictwo:

- [1] F. Rubino et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 13: 221-262, 2025. DOI 10.1016/S2213-8587(24)00316-4
- [2] J. Hermanowicz et al. *Frontiers in Nutrition*, vol. 13: 1867646, 2026. DOI 10.3389/fnut.2026.1867646
- [3] M. Obradovic et al. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12: 585887, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887
- [4] A.S. Reynoso-Roa et al. *Life*, vol. 15: 5852025, 2025. DOI: 10.3390/life15040585

Badanie przeprowadzono w ramach projektu finansowanego przez Unię Europejską w ramach Krajowego Planu Odbudowy i Zwiększania Odporności (KPO) nr KPOD.07.07-IW.07-0164/24 (2024-2026).

Sesja Tematyczna 8

Forum Młodych

Zastosowanie architektur GraphSAGE na grafach przestrzeni chemicznej w identyfikacji potencjalnych inhibitorów PARP1 dla terapii glejaka i raka piersi.

Filip Fus¹, Jakub Jończyk², Anna Czopek², Agnieszka Zagórska²

¹ *Students Scientific Group of Drug Discovery, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medycyna 9, 30-688 Kraków*

² *Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Medycyna 9, 30-688 Kraków*

Słowa kluczowe: BRCA1/2, PARP1, GNN, glejak

Wstęp

Nowotwory takie jak glejak oraz rak piersi związany z mutacjami BRCA1/2 wciąż stanowią ogromne wyzwanie terapeutyczne, głównie ze względu na oporność na leczenie i wysoką śmiertelność. Kluczowym celem molekularnym w nowoczesnych terapiach celowanych jest enzym PARP1 (polimeraza poli(ADP-rybozy) 1), którego zahamowanie prowadzi do nagromadzenia uszkodzeń DNA i śmierci komórek nowotworowych, m.in. na drodze syntetycznej letalności [1]. Mimo sukcesów klinicznych dostępnych inhibitorów PARP1, istnieje pilna potrzeba identyfikacji nowych struktur o ulepszonym profilu farmakologicznym i zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg. W odpowiedzi na to wyzwanie metody chemoinformatyczne i uczenie maszynowe umożliwiają wydajną eksplorację rozległych przestrzeni chemicznych. Szczególny potencjał wykazują grafowe sieci neuronowe (GNN), które umożliwiają zaawansowaną analizę zależności strukturalno-aktywnościowych [2]. Celem niniejszej pracy było opracowanie modelu predykcyjnego opartego na architekturze GraphSAGE, operującego na grafach przestrzeni chemicznej, przeznaczonego do identyfikacji i priorytetyzacji potencjalnych inhibitorów PARP1.

Materiały i Metody

Modele GraphSAGE (PyTorch Geometric) wytrenowano na 3936 ligandach PARP1 z bazy ChEMBL (pIC₅₀). Odciski palca Morgana i deskryptory Mordred stanowiły cechy węzłów. Architektura łączyła model regresyjny pIC₅₀ oraz moduł przewidywania prawdopodobieństwa istnienia krawędzi, trenowany z użyciem *hard negatives* (współczynnik Tanimoto). Po rygorystycznej walidacji (*scaffold split*) wirtualnemu przesiewaniu poddano 47 360 związków z biblioteki Enamine CNS o wysokich wartościach CNS MPO. Najlepsze hity poddano dokowaniu molekularnemu (Glide XP, domena katalityczna 7KK4), a ich stabilność zweryfikowano podczas 100-nanosekundowej dynamiki molekularnej (Desmond). Ostatecznie wytypowano 21 obiecujących ligandów do walidacji eksperymentalnej.

Wyniki i wnioski

Wykorzystany tandemowy układ modeli wykazał zadowalającą zdolność predykcyjną. Dla zadania przewidywania relacji w grafie (krawędzi) wartość AUC wyniosła 0,74, natomiast model regresyjny osiągnął na zbiorze testowym wartości RMSE = 0,75 oraz R² = 0,69. Z ich pomocą bazowy graf przestrzeni chemicznej inhibitorów PARP1 został wzbogacony o związki z biblioteki Enamine CNS. Wyselekcjonowane przez modele związki charakteryzowały się przewidywanymi wartościami pIC₅₀ w zakresie od 6,97 do 8,53 (dla porównania, aktywność referencyjnego olaparibu wynosi pIC₅₀ = 8,3). Analiza dokowania molekularnego ujawniła wartości funkcji oceniającej (Glide XP) w przedziale od -5,67 do -9,10, w zestawieniu

z wynikiem -13,60 dla redokowanego olaparibu. Topowe związki o najwyższym powinowactwie wykazały stabilne pozy wiązania oraz niskie odchylenia RMSD w symulacjach dynamiki molekularnej. Uzyskane wyniki wskazują, że wytypowane cząsteczki stanowią obiecujący punkt wyjścia do poszukiwania nowych chemotypów inhibitorów PARP1 o potencjale penetracji do ośrodkowego układu nerwowego. Połączenie grafowych sieci neuronowych (2D) z trójwymiarową analizą strukturalną (3D) znacząco zwiększa wiarygodność wirtualnego przesiewania. Opracowany protokół stanowi wydajne narzędzie optymalizujące i przyspieszające identyfikację nowych chemotypów ukierunkowanych na PARP1.

Piśmiennictwo:

- [1] Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-1158. doi:10.1126/science.aam7344
- [2] Gaudelet T, et al. Utilizing graph machine learning within drug discovery and development. *Brief Bioinform*. 2021;22(6):bbab159. doi:10.1093/bib/bbab159

Podziękowania: Praca naukowa finansowana ze środków budżetu państwa w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod nazwą „Studenckie koła naukowe tworzą innowacje” nr projektu SKN/SP/658205/2026, kwota finansowania projektu 66 950 zł, całkowita wartość projektu 66 950 zł”.



Zastosowanie metod spektroskopowych do analizy oddziaływania neuropeptydów z jonami metali na przykładzie oddziaływania galaniny z jonami Cu(II)

Alicja Lisowska¹, Kamil Zarzycki¹, Justyna Brasuń²

¹ Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu/Studenckie Koło Naukowe Biomolekuła, Borowska 211, 50-556, Wrocław

² Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu/Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Borowska 211, 50-556, Wrocław;
justyna.brasun@umw.edu.pl

Słowa kluczowe: analiza spektroskopowa, neuropeptydy, miedź, koordynacja, galanina, stres

Wstęp

Neuropeptydy stanowią małe endogenne cząsteczki, które poprzez modulację wielu systemów, pełnią w organizmie szereg istotnych funkcji, od utrzymania prawidłowej pracy narządów i kontroli apetytu, przez regulację emocji, aż po odczuwanie bólu. Utrzymanie homeostazy tych oraz wielu innych układów jest mechanizmem niezbędnym do właściwego funkcjonowania organizmów żywych. Jednym z czynników mogących ją zaburzać jest przewlekły stres. Długotrwała ekspozycja na podwyższony poziom kortyzolu prowadzi do dysregulacji wielu układów biologicznych, w tym do zmian w poziomie neuroprzekaźników, takich jak galanina [1]. Modele na gryzoniach wskazują na zaangażowanie galaniny w adaptację behawioralną do zdarzeń stresowych poprzez zróżnicowane oddziaływanie na podtypy receptorów dla tego neuroprzekaźnika [2]. Przewlekły stres powoduje nie tylko zaburzenie poziomu neuropeptydów, wpływa także na zaburzenie homeostazy jonów metali [3]. Szczególne znaczenie w tym kontekście mają jony metali przejściowych, takie jak Cu(II), które pełnią ważne funkcje w licznych procesach biologicznych [4]. Ich poziom w organizmie musi być jednak ściśle kontrolowany, ponieważ zarówno niedobór, jak i nadmiar tych jonów może prowadzić do zaburzeń funkcjonowania organizmu. W warunkach fizjologicznych jony metali przejściowych występują głównie w postaci kompleksów z peptydami i białkami, co pozwala na regulację ich transportu, magazynowania oraz aktywności biologicznej [5].

Materiały i Metody

Wykorzystano komplementarne metody spektroskopowe jak UV-Vis i MCD oraz pH-metryczne miareczkowanie potencjometryczne. Analiza danych potencjometrycznych pozwoliła na wyznaczenie stopnia uprotonowania badanych ligandów, stechiometrię powstających form kompleksowych oraz wartości kumulatywnych i następczych stałych trwałości. Zastosowanie metod spektroskopowych umożliwiło określenie ilości oraz rodzaju atomów donorowych związanych z jonem centralnym ze szczególnym uwzględnieniem fizjologicznego zakresu pH.

Wyniki i wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wykazały, że galanina posiada zdolność do efektywnego wiązania jonów Cu²⁺, a charakter i struktura powstających kompleksów są ściśle zależne od pH środowiska oraz od stosunku molowego liganda do metalu. Potwierdzono, że w układzie równomolowym proces wiązania zachodzi z dominującym udziałem form mononuklearnych. Z kolei przy wyższych stężeniach metalu, dochodzi do formowania kompleksów mono-, di-, a także trinuklearnych. Zaprezentowane wyniki stanowią przedstawienie możliwości koordynacyjnych galaniny wobec jonów miedzi, przez wzgląd na strukturalny aspekt tych oddziaływań, a uzyskane dane stanowią cenny punkt wyjścia dla dalszych badań nad molekularną sferą oddziaływań neuropeptydów z metalami przejściowymi.

Piśmiennictwo:

- [1] Gabriella Juhasz, Gabor Hullam, Nora Eszlari, Xenia Gonda, Piotr Antal, Ian Muir Anderson, Tomas GM Hökfelt, JE William Deakin, Gyorgy Bagdy et al. *PNAS*, vol. 111 (16) E1666 - E1673, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1403649111.
- [2] Eugenia Kuteeva, Tara Wardi, Linda Lundström, Ulla Sollenberg, Ülo Langel, Tomas Hökfelt, Sven Ove Ögren et al. *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, 2573–2585, 2008. DOI: 10.1038/sj.npp.1301660.
- [3] Yulu Meng, Shuangshuang Liu, Miao Yu, Hongyue Liang, Yu Tong, Ji Song, Jian Shi, Wen Cai, Qiong Wu, Zhifeng Wen, Jialu Wang, Feng Guo et al. *PubMed*, vol. 61(8):5369-5403, 2024. DOI: 10.1007/s12035-023-03891-x.
- [4] Zuzanna Majewska, Karolina Orywal et al. *MDPI*, vol. 26 (14), 6637, 2025. DOI: 10.3390/ijms26146637.
- [5] José M. Argüello, Daniel Raimunda, Manuel González-Guerrero et al. *PubMed*, vol. 20;287(17):13510-7, 2012. DOI: 10.1074/jbc.R111.319343.

Opracowanie żelków leczniczych zawierających ibuprofen oraz ocena ich właściwości teksturalnych i sensorycznych

Nadia Piotrowska¹, Karolina Łukasiuk¹, Julia Kałwak¹, Michał Nachajski², Michał Kołodziejczyk²

¹*Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Technologii Postaci Leku,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

²*Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź*

Słowa kluczowe: ibuprofen, żelki lecznicze, analiza tekstury, ocena sensoryczna

Wstęp

Ibuprofen jest powszechnie stosowanym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym wykorzystywanym w leczeniu bólu, gorączki oraz stanów zapalnych. W celu zwiększenia akceptacji terapii przez pacjentów oraz poprawy komfortu stosowania poszukuje się alternatywnych postaci podania leków. Celem niniejszej pracy było opracowanie żelków zawierających ibuprofen oraz ocena ich właściwości fizycznych, teksturalnych i sensorycznych.

Materialy i Metody

Żelki przygotowano na bazie syropu cukrowego, wody destylowanej, ibuprofenu, żelatyny oraz kappa-karagenu. Opracowaną formułę poddano analizie jakościowej obejmującej oznaczenie masy jednostkowej, ocenę właściwości teksturalnych oraz ocenę sensoryczną. W badaniach tekstury wyznaczono parametry takie jak twardość, gumowość, sprężystość oraz przeżuwalność. Dodatkowo przeprowadzono ocenę cech sensorycznych produktu, uwzględniającą wygląd, konsystencję, smak i ogólną akceptowalność.

Wyniki i wnioski

Uzyskane wyniki wykazały, że opracowane żelki charakteryzowały się odpowiednią jednorodnością masy oraz korzystnymi właściwościami teksturalnymi. Zastosowanie żelatyny i karagenu umożliwiło uzyskanie stabilnej struktury żelowej o pożądanej twardości, sprężystości i przeżuwalności. Ocena sensoryczna wskazała na dobrą akceptację produktu przez uczestników badania. Otrzymane wyniki potwierdzają możliwość wykorzystania żelków jako alternatywnej postaci podania ibuprofenu, która może zwiększać wygodę stosowania oraz akceptację leczenia przez pacjentów.

Piśmiennictwo:

- [1] The relative bioavailability of ibuprofen after administration with a novel soft chewable drug formulation, Magnus N Hattrem 1, Morten J Dille 2, Tore Seternes 3, Thorfinn Ege 4, Kurt I Draget 2,4,
[2] Rapidly absorbed solid oral formulations of ibuprofen using water-soluble gelatin T Imai 1, S Kimura, T Iijima, T Miyoshi, M Ueno, M Otagiri.

Synteza nowych N-podstawionych pochodnych tioimidazolidynonu jako potencjalnych związków przeciwbakteryjnych

Monika Przybysz, Monika Sturmowska, Szymon Baumgart, Renata Studzińska
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

Słowa kluczowe: synteza, Imidazole, Aktywność przeciwbakteryjna

Wstęp

Imidazole oraz ich pochodne stanowią grupę związków o szerokim spektrum aktywności biologicznej, obejmującym działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwprzywrotniakowe oraz przeciwnowotworowe [1]. Dzięki możliwości modyfikacji struktury chemicznej związki te są przedmiotem licznych badań mających na celu opracowanie nowych substancji o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym.

Materiały i Metody

Celem pracy była synteza serii nowych pochodnych fenylogliksalu, różniących się podstawnikami w pozycji N-3, dotychczas nieopisywanych w literaturze. Ze względu na swoją budowę chemiczną związki te mogą wykazywać aktywność przeciwbakteryjną. Reakcję kondensacji przeprowadzono w środowisku wodnym z zastosowaniem P_4O_{10} jako katalizatora, zgodnie z zasadami zielonej chemii, przy jednoczesnej minimalizacji użycia substancji szkodliwych [2].

Ryc.1. Schemat reakcji kondensacji fenylogliksalu z pochodnymi tiomocznika

Wyniki i wnioski

Potencjalną aktywność biologiczną oceniono metodą *in silico* z wykorzystaniem programu PASS Online. Uzyskane wyniki wskazały, że część otrzymanych związków może wykazywać wysokie prawdopodobieństwo działania przeciwbakteryjnego, sięgające 70% [3]. Niezależnie od rodzaju podstawnika wszystkie zsyntetyzowane związki zaprojektowano tak, aby spełniały regułę Lipińskiego, co sugeruje możliwość ich aktywności po podaniu doustnym [4].

Piśmiennictwo:

Wymień tutaj swoje referencje i skorzystaj z poniższego przykładu:

- [1] S. S. Alghamdi et al. *Drug Des Devel Ther.*, vol. 15: 3289-3312, 2021. DOI: 10.2147/DDDT.S307113.
- [2] G. Baccolini et al. *Tetrahedron Letters*, vol. 52: 1713-1717, 2011. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.02.002.
- [3] PASS online, <https://www.way2drug.com/antibac/>, (dostęp 28.05.2026r.)
- [4] C. A. Lipinski et al. *Adv Drug Deliv Rev.*, vol. 46: 3-26, 2001. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.

Synteza i ocena biologiczna nowych pochodnych imidazolu otrzymanych w reakcji kondensacji metylogliksalu z N-podstawionymi tiomocznikami

Monika Sturmowska, Monika Przybysz, Szymon Baumgart, Renata Studzińska
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Wydział
 Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

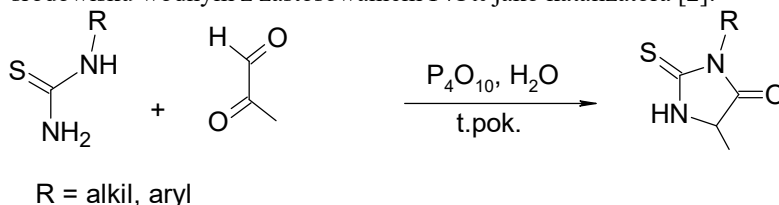
Słowa kluczowe: synteza, imidazol

Wstęp

Imidazole stanowią istotną grupę związków heterocyklicznych o szerokim spektrum aktywności biologicznej, obejmującym między innymi działanie przeciwnowotworowe, przeciwgruźlicze oraz przeciwwirusowe. Dzięki dużym możliwościom modyfikacji struktury chemicznej związki te są przedmiotem licznych badań naukowych. Stopniowa optymalizacja struktury pochodnych imidazolu przyczyniła się nie tylko do zwiększenia ich aktywności farmakologicznej, lecz również do rozszerzenia zakresu ich zastosowań terapeutycznych [1]. Celem pracy było otrzymanie nowych pochodnych imidazolu oraz ocena ich potencjalnej aktywności biologicznej i biodostępności.

Materialy i Metody

Nowe pochodne imidazolu otrzymano w reakcji kondensacji odpowiednich pochodnych tiomocznika z metylogliksalem. Reakcje prowadzono w środowisku wodnym z zastosowaniem P_4O_{10} jako katalizatora [2].



Ryc. 1. Schemat reakcji kondensacji metylogliksalu z N-podstawionymi pochodnymi tiomocznika

Otrzymane związki wyizolowano i scharakteryzowano metodami spektroskopowymi, obejmującymi spektroskopię jądrowego rezonansu magnetycznego (^1H NMR oraz ^{13}C NMR) oraz spektrometrię mas. Potencjalną aktywność biologiczną i właściwości farmakokinetyczne oceniono metodami *in silico* przy użyciu specjalistycznych programów komputerowych, w tym PASS Online.

Wyniki i wnioski

W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano nowe pochodne tioksoimidazolidynonu z wydajnością sięgającą 50%. Analiza aktywności biologicznej przeprowadzona metodą *in silico* wykazała, że badane związki mogą wykazywać właściwości inhibitorów peroksydazy chlorkowej, z przewidywanym prawdopodobieństwem aktywności wynoszącym około 72% [3]. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał biologiczny otrzymanych pochodnych i stanowią podstawę do dalszych badań. W kolejnych etapach planowana jest synteza nowych pochodnych imidazolu z wykorzystaniem różnych N-podstawionych pochodnych tiomocznika oraz związków dikarbonylowych, a także ocena ich aktywności biologicznej w badaniach *in vitro*.

Piśmiennictwo:

- [1] E. Zarenezhad et al. *Journal of Molecular Structure*, vol. 1296: 136839, 2024. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136839.
 [2] G. Baccolini et. al. *Tetrahedron Letters*, vol. 52: 1713-1717, 2011. DOI: 10.1016/j.tetlrt.2011.02.002.
 [3] PASS online, <https://way2drug.com/PassOnline/>, (dostęp 31.05.2026r.)

Interakcje pochodnych ftalimidu z poly(A) RNA

Maja Witczak¹, Aleksandra Kotynia², Dominika Szkatuła³, Aleksandra Marciniak²

¹ *Studenckie Koło Naukowe „Biomolekuła”, Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław*

² *Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211a, 50-556 Wrocław*

³ *Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Borowska 211, 50-556, Wrocław*

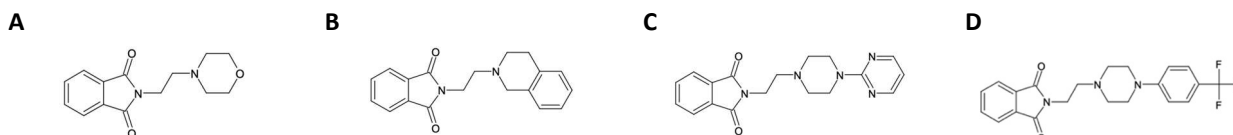
Słowa kluczowe: ftalimidy, poly(A) RNA

Wstęp

Kwas poliadenylowy (poly(A)) stanowi interesujący cel molekularny w projektowaniu nowych strategii terapeutycznych ze względu na jego kluczową rolę w regulacji czasu życia mRNA [1]. Ogon poliadenylowy odpowiada za regulację potranskrypcyjnej ekspresji genów u eukariotów, m.in. poprzez proces deadenylacji [1]. W warunkach fizjologicznych (obojętne pH oraz temperatura pokojowa) polimer przyjmuje uporządkowaną, jednoniciową strukturę helikalną [1,2]. W obszarze poszukiwań małych cząsteczek zdolnych do bezpośredniego wiązania z kwasami nukleinowymi szczególną uwagę zwracają pochodne ftalimidów. Choć w farmakoterapii wykorzystuje się głównie ich potencjał immunomodulujący oparty na interakcjach z białkami, to ich planarna, aromatyczna budowa stwarza dogodne warunki do bezpośredniej asocjacji również z biopolimerami [3]. Wychodząc od tych przesłanek strukturalnych, w niniejszej pracy podjęto próbę scharakteryzowania mechanizmu oddziaływania czterech wybranych pochodnych ftalimidów z jednoniciową formą poly(A) RNA przy użyciu technik spektroskopowych.

Materiały i Metody

Przedmiotem badań były pochodne P1, P2, P3 i P4, których struktury przedstawiono na Rysunku 1. Wszystkie związki zawierają wspólny farmakofor ftalimidowy, odpowiadający za podobne właściwości oddziaływania z celem biologicznym. Różnią się głównie podstawnikami przy pierścieniu piperydynowym, co wpływa na lipofilowość i właściwości farmakokinetyczne. Badania oddziaływań prowadzono w środowisku buforu fosforanowego, sporządzono roztwory związków, których stężenie wynosiło $1 \cdot 10^{-3}$ M. Natomiast stężenie roztworu kwasu poliadenylowego wyznaczono spektrofotometrycznie i wynosiło $1,85 \cdot 10^{-3}$ M. Do oceny sposobu wiązania pochodnych ftalimidu z poly(A) wykorzystano następujące metody spektroskopowe oraz aparaturę: spektroskopia UV-Vis (Jasco V750), spektroskopia fluorescencyjna (Cary Eclipse 500) oraz dichroizm kołowy (Jasco J-1500).



Rysunek 2. Wzory strukturalne pochodnych A-P1 B-P2 C-P3 D-P4. Wykonano w programie ACD/ChemSketch wersja 12.01.

Wyniki i wnioski

Analiza spektroskopowa wykazała, że badane pochodne ftalimidów spontanicznie wiążą się z jednoniciowym poly(A). Oddziaływanie to charakteryzuje się wartościami stałych asocjacji pomiędzy 10^3 - 10^4 M⁻¹ oraz wyraźnym efektem hiperchromowym, co wyklucza interkalacyjny typ wiązania [4]. Badania dichroizmu kołowego potwierdziły, że asocjacja ligandów nie zaburza natywnej konformacji poly(A). Analiza widm fluorescencyjnych przy zmiennej sile jonowej ujawniła zróżnicowaną naturę tych interakcji, podczas gdy dla pochodnej P3 dominują siły elektrostatyczne, wiązanie z P4 ma charakter nieelektrostatyczny.

Piśmiennictwo:

- [1] T.T.L Tang et al. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, vol. 84:21-30, 2019. DOI: 10.1101/sqb.2019.84.039818
- [2] D.N. Holcomb et al. *Biopolymers*, vol. 3: 121-133, 1965. DOI: 10.1002/bip.360030203
- [3] H.S. Abdulrahman et al. *J. Chem.*, vol. 2020: 1-13, 2020. DOI: 10.1155/2020/3928204
- [4] P.Giri et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 39: 398-412, 2006. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2006.03.026

Wpływ barwy światła na biosyntezę bioaktywnych metabolitów mikroalg oraz ich potencjał farmaceutyczny

Michał Żerek, Beata Żyszka-Haberecht, Jacek Lipok

¹ Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii i Farmacji, Oleska 48, 45-052 Opole

Słowa kluczowe: mikroalgi, stres świetlny, bioaktywne metabolity, potencjał farmaceutyczny

Wstęp Dynamiczny rozwój farmacji ukierunkowany na pozyskiwanie substancji biologicznie czynnych ze zrównoważonych i odnawialnych źródeł zwiększa zainteresowanie mikroalgami jako cennymi organizmami wykorzystywanymi w produkcji związków o wysokiej wartości biologicznej. Szczególną uwagę zwraca się na gatunki należące do rodzajów *Arthrospira* (*Spirulina*), *Porphyridium* i *Chlorella*, uznawane za bezpieczne do stosowania (GRAS, *Generally Recognized As Safe*), które charakteryzują się wysoką produktywnością biomasy oraz zdolnością do biosyntezy licznych metabolitów o udokumentowanej aktywności biologicznej [1,2]. Do najważniejszych z nich należą karotenoidy, fikobiliproteiny, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, polisacharydy oraz peptydy bioaktywne, wykazujące właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, immunomodulujące i neuroprotektoryjne [1,2]. Ze względu na możliwość kontrolowania składu biochemicznego poprzez modyfikację warunków hodowli, mikroalgi stanowią perspektywiczną platformę biotechnologiczną do pozyskiwania substancji aktywnych wykorzystywanych zarówno jako składniki produktów leczniczych i nutraceutyków, jak również elementy nowoczesnych systemów dostarczania leków [3,4]. Celem pracy była ocena wpływu barwy światła jako abiotycznego czynnika stresowego na skład komórkowy mikroalg oraz analiza znaczenia obserwowanych zmian w kontekście biosyntezy metabolitów o potencjale farmaceutycznym.

Materiały i metody Badane szczepy: *Arthrospira platensis*, *Arthrospira maxima*, *Chlorella vulgaris* oraz *Porphyridium cruentum* hodowano w warunkach zróżnicowanego oświetlenia, używając do tego oświetlenia o zabarwieniu żółtym, niebieskim, czerwonym oraz białym (kontrola). Następnie, z wykorzystaniem różnych technik ekstrakcyjnych, przeprowadzono proces izolacji i oczyszczania poszczególnych barwników fotosyntetycznych. Zastosowanie spektroskopii UV/VIS umożliwiło oznaczenie wybranych metabolitów oraz analizę zmian w składzie komórkowym, obejmujących metabolity pierwotne, struktury fotosyntetyczne i metabolity wtórne. Analizie poddane zawartość podstawowych barwników fotosyntetycznych, takich jak chlorofile, karotenoidy oraz fikobiliproteiny, a także zawartość związków fenolowych, w tym flawonoidów, oraz aktywność przeciwutleniająca biomasy i płynów pohodowlanych.

Wyniki i wnioski Zaobserwowana rekompozycja składu komórkowego mikroalg hodowanych w warunkach zróżnicowanego oświetlenia, szczególnie w zakresie metabolitów pierwotnych, struktur fotosyntetycznych oraz metabolitów wtórnych, potwierdza wysoką elastyczność metaboliczną badanych organizmów. Uzyskane wyniki wskazują, że barwa światła stanowi istotny czynnik regulujący wzrost mikroalg oraz biosyntezę związków bioaktywnych. Możliwość modulowania szlaków metabolicznych poprzez odpowiedni dobór parametrów oświetlenia stwarza perspektywę ukierunkowanego zwiększania produkcji metabolitów o wysokim potencjale farmaceutycznym. W połączeniu z wysoką produktywnością biomasy oraz zgodnością procesów hodowlanych z założeniami zielonej chemii czyni to mikroalgi obiecującą platformą biotechnologiczną do pozyskiwania substancji biologicznie czynnych przeznaczonych do zastosowań farmaceutycznych i nutraceutycznych.

Piśmiennictwo:

- [1] Ibrahim, T. N. B. T., Feisal, N. A. S., Kamaludin, N. H., Cheah, W. Y., How, V., Bhatnagar, A., Ma, Z., & Show, P. L. (2023). *Biological active metabolites from microalgae for healthcare and pharmaceutical industries: A comprehensive review. Bioresource Technology*, 372, 128661. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2023.128661>
- [2] Huang, H., Lang, Y., & Zhou, M. (2024). *A comprehensive review on medical applications of microalgae. Algal Research*, 80, 103504. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2024.103504>
- [3] Huang, H., Lang, Y., Wang, S., & Zhou, M. (2024). *Microalgae-based drug delivery systems in biomedical applications. Engineered Regeneration*, 5(3), 361–374. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.01.002>
- [4] Maltsev, Y., Maltseva, K., Kulikovskiy, M., & Maltseva, S. (2021). *Influence of light conditions on microalgae growth and content of lipids, carotenoids, and fatty acid composition. Biology*, 10(10), 1060. <https://doi.org/10.3390/biology10101060>

Skład i opracowanie

dr Magdalena Hurkacz
dr Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz
dr Maciej Nowak
dr hab. Bożena Karolewicz, prof. UMW

Wrocław 2026

ISBN-978-83-64968-44-0



**POLSKIE
TOWARZYSTWO
FARMACEUTYCZNE**